



LUCAS VIEIRA DOS SANTOS

RADIOTERAPIA PARA LINFOMA NÃO-HODGKIN AGRESSIVO E LOCALIZADO:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA COM META-ANÁLISE

CAMPINAS

2013

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

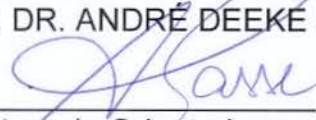
LUCAS VIEIRA DOS SANTOS

RADIOTERAPIA PARA LINFOMA NÃO-HODGKIN AGRESSIVO E LOCALIZADO:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA COM META-ANÁLISE

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção de título de Mestre em Clínica Médica na área de concentração Clínica Médica

ORIENTAÇÃO: Prof. Dr. ANDRÉ DEEKE SASSE
CO-ORIENTAÇÃO: Prof. Dr. CARMEN SILVIA PASSOS LIMA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR
LUCAS VIEIRA DOS SANTOS, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. ANDRÉ DEEKE SASSE.



Assinatura do Orientador

CAMPINAS
2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Santos, Lucas Vieira dos, 1981-
Sa59r Radioterapia para linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado : revisão sistemática da literatura com meta-análise / Lucas Vieira dos Santos. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Andre Deeke Sasse.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Radioterapia. 2. Hodgkin, linfoma não. I. Sasse, Andre Deeke. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Radiotherapy for aggressive and localized non-Hodgkin lymphoma : systematic review with meta-analysis

Palavras-chave em inglês:

Radiotherapy

Lymphoma, non-Hodgkin

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Banca examinadora:

Andre Deeke Sasse [Orientador]

Cármino Antonio de Souza

Gustavo Viani Arruda

Data de defesa: 21-10-2013

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LUCAS VIEIRA DOS SANTOS

ORIENTADOR: PROF. DR. ANDRÉ DEEKE SASSE

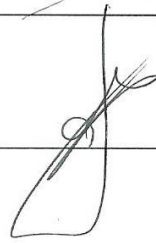
COORIENTADORA: PROF. DR. CARMEN SILVIA PASSOS LIMA

MEMBROS:

1. PROF. DR. ANDRÉ DEEKE SASSE



2. PROF. DR. CARMINO ANTONIO DE SOUZA



3. PROF. DR. GUSTAVO VIANI ARRUDA



Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 21 de outubro de 2013

À minha querida esposa Camila, porto seguro de minha vida. E a meus filhos, de repente minha prioridade.

AGRADECIMENTOS.

Ao meu pai, Silvan dos Santos, exemplo de integridade e altruísmo, características fundamentais para meu desenvolvimento pessoal e profissional.

À minha mãe, Dalva dos Santos, que soube combinar determinação e amor, e abdicou de muitos anseios pessoais em prol da família.

Ao Dr. João Paulo Lima, amigo na mais ampla concepção da palavra, sempre por perto em momentos difíceis e de vitórias.

À Profa. Dra. Carmen S. P. Lima, cuja força de vontade e inconformismo movem montanhas.

Ao meu orientador, Prof. Dr. André Sasse, grande mentor e conselheiro, que me mostrou um mundo a ser descoberto.

Resumo

Introdução: O linfoma não-Hodgkin é o sexto grupo de neoplasias em mortalidade no mundo. Quando em estágio precoce, o linfoma não-Hodgkin pode ser curado com quimioterapia. A radioterapia tem sido utilizada para se reduzir a recorrência local, entretanto o seu impacto nos desfechos de sobrevivência é desconhecido. Vários estudos tentaram responder a esta questão, mas com resultados conflitantes. Frente a resultados controversos derivados de estudos randomizados, uma revisão sistemática da literatura faz-se necessária para determinar se a radioterapia, acrescentada ao tratamento sistêmico, traz ganhos reais para o paciente.

Objetivos: Comparar os desfechos do paciente com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado tratado com quimioterapia seguido de radioterapia, com os da quimioterapia isoladamente.

Métodos: Revisão sistemática da literatura com meta-análise. Estudos clínicos randomizados no tratamento do linfoma não-Hodgkin foram identificados, através de busca nas bases de dados *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, e LILACS. Referências de artigos encontrados, resumos de apresentações em congressos e bases de dados de estudos em andamento também foram utilizados para localizar estudos pertinentes. Critérios de inclusão: estudos controlados randomizados que compararam radioterapia adicionada ao tratamento sistêmico com tratamento sistêmico isoladamente em pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado. Dois revisores extraíram independentemente os dados dos artigos utilizando formulários de extração de

dados. Quando possível, para cada desfecho clínico foi feita meta-análise com os dados extraídos, com o fim de calcular o efeito dos tratamentos entre os estudos. Os resultados da meta-análise são expressos como Risco Relativo (RR), e Hazard Ratio (HR), com o correspondente intervalo de confiança (IC) de 95%. Os desfechos clínicos avaliados foram sobrevida global, sobrevida livre de progressão, resposta radiológica e toxicidade. O modelo de efeito fixo foi usado para se calcular as variáveis de interesse.

Resultados: De um total de 7020 estudos identificados por meio da estratégia de busca, cinco foram selecionados. Destes, um estudo foi excluído. Quatro estudos, compreendendo 1796 pacientes foram incluídos na meta-análise. A adição de radioterapia trouxe incremento na sobrevivência livre de progressão [HR 0,81; IC95% 0,67-0,98; $p=0,03$], sem, entretanto trazer impacto na taxa de resposta ou em sobrevivência global. As diferenças em como os dados foram reportados não permitiu que os dados de segurança fossem combinados.

Conclusão: Até o presente momento, não há evidência de que a radioterapia traga ganhos em sobrevivência global em pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado. Investigações adicionais, com a incorporação dos agentes biológicos à quimioterapia, são necessárias.

Abstract

Background: Non-Hodgkin lymphoma is the sixth group of neoplasms in mortality in the world. Aggressive and localized non-Hodgkin lymphoma can be cured by chemotherapy. Radiotherapy has been used to reduce local recurrence, however its impact on survival outcomes is unknown. Several studies have attempted to answer this question, but with conflicting results. Thus, a systematic literature review is needed to determine whether radiation therapy added to systemic treatment enhances the efficacy in non-Hodgkin lymphoma treatment.

Objectives: To compare outcomes of patients with aggressive and localized non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy followed by radiotherapy with chemotherapy alone.

Methods: This is a systematic review with meta-analysis. Randomized clinical trials were identified the following databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, and LILACS. Inclusion criteria: randomized controlled trials that compared the addition of radiotherapy to systemic therapy *versus* systemic therapy alone in patients with aggressive and localized lymphoma. Two reviewers independently extracted data from articles using data extraction forms. When possible, for each clinical outcome was performed meta-analysis of the extracted data in order to calculate the effect of treatments across studies. The results of the meta-analysis are expressed as relative risk (RR) and hazard ratio (HR) with corresponding confidence interval (CI) of 95%. The main outcomes were overall

survival, progression-free survival, radiologic response and toxicity. The fixed-effect model was used to estimate the effect size.

Results: A total of 7,020 studies identified through the search strategy, five were selected. Of these, one study was excluded. Four studies comprising 1,796 patients were included in the meta-analysis. The addition of radiotherapy increased the progression-free survival [HR 0.81, 95% CI 0.67 to 0.98, $p = 0.03$]. There were no differences in response rate or overall survival. The differences in how data was reported did not allow us to combine toxicity data

Conclusion: To date, there is no evidence that radiotherapy will increase overall survival in patients with aggressive and localized non-Hodgkin lymphoma. Further investigations, with the incorporation of biologic agents to chemotherapy, are needed.

Listas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da revisão sistemática.....	35
Figura 2: Funnel Plot de viés de publicação.....	36
Figura 3: Forest Plot da análise de sobrevida global com estudos que usaram o mesmo regime de quimioterapia em ambos os braços.....	43
Figura 4: Forest Plot de sobrevivência livre de progressão após a exclusão do estudo GELA LNH 93-1.....	44
Figura 5: Taxa de Resposta Global (resposta completa + resposta parcial)...	45
Figura 6: Resposta completa.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características metodológicas dos estudos que podem levar a vieses.....	37
Tabela 2: Características das intervenções e das populações nos estudos.....	37

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ADS	André Deeke Sasse
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
ECCO	<i>European Cancer Organization</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
JPL	João Paulo Lima
LVS	Lucas Vieira dos Santos
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NNH	<i>Number needed to harm</i> – número necessário para dano
NNT	<i>Number needed to treat</i> – número necessário para tratar
OR	<i>Odds Ratio</i>
RR	Risco Relativo
Var	Variância

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2 . OBJETIVOS E HIPÓTESE	21
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	22
2.2. HIPÓTESE.....	22
3. MÉTODOS.....	23
3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS	24
3.1.1. <i>Pacientes</i>	24
3.1.2. <i>Tipos de intervenção</i>	24
3.1.3. <i>Desfechos clínicos medidos</i>	24
3.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA SELEÇÃO DOS ARTIGOS	25
3.2.1. <i>Bases de Dados Eletrônicas</i>	25
3.2.2. <i>Busca por referências de estudos</i>	26
3.2.3. <i>Busca em bases de dados de estudos em andamento (estudos não publicados)</i>	26
3.2.4. <i>Pesquisa em resumos de congressos científicos relevantes</i>	27
3.3. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	27
3.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	28
3.5. EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	29
3.6. ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS DADOS.....	29
3.7. METÁNALISE	30
3.7.1. <i>Metáanálise de desfechos clínicos dicotômicos</i>	31
3.7.2. <i>Metáanálise dos desfechos clínicos quantitativos relativos ao tempo para um desfecho clínico (sobrevida global e sobrevida livre de progressão)</i>	31
3.7.3. <i>Análise de heterogeneidade</i>	32
4. RESULTADOS	34
4.1. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS	35
4.3. RANDOMIZAÇÃO - VIÉS DE SELEÇÃO DE PACIENTES.....	41
4.4. MASCARAMENTO DOS AVALIADORES - VIÉS DE DETECÇÃO	41
4.5. MANEJO DAS PERDAS DE SEGUIMENTO – VIÉS DE PERDA	41
4.6. ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAMENTO	42
4.7. METÁNALISE	42
4.7.1. <i>Sobrevida Global</i>	42
4.7.2. <i>Sobrevida Livre de Progressão</i>	43
4.7.3. <i>Taxa de resposta tumoral</i>	45
4.7.4. <i>Segurança e toxicidade</i>	46
4.7.5 <i>Análise de qualidade de vida (QdV)</i>	47
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÃO	52
ANEXO 1 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
ANEXO 2 – ARTIGO ORIGINAL PUBLICADO	58

1. INTRODUÇÃO

O linfoma não-hodgkin (NHL), um grupo das neoplasias do sistema linfático, representa um grupo heterogêneo de doenças com características biológicas distintas. É a sexta maior causa de óbito relacionado a câncer, e é responsável por cerca de 300 mil casos novos anualmente, o que representa 3% da incidência de neoplasias malignas.(Parkin, Bray et al. 2001; Ries, Melbert et al. 2007) Cerca de metade dos pacientes com NHL vão falecer em vigência de suas evolução ou complicações no intercurso de sua doença.(Parkin, Bray et al. 2001)

Diversas tentativas de categorização foram realizadas ao longo dos anos, na tentativa de uniformizar a nomenclatura dos subtipos de NHL. A classificação proposta pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América (“the International Working Formulation”- WF), uma das primeiras proposições de alcance internacional, dividia os tipos de NHL em baixo, intermediário e alto graus, de acordo com a morfologia e a história natural da doença.(NCI 1982) Embora seja uma classificação considerada ultrapassada, ela ainda tem a sua utilidade, uma vez que parte dos estudos planejados até a década de 90 ainda se utilizam desta ferramenta em seu desenho. A classificação REAL (do inglês “Revised European American Lymphoma”) foi inicialmente proposta, à luz dos conhecimentos do comportamento clínico e características morfológicas dos subtipos propostos.(Harris, Jaffe et al. 1994) Logo a seguir, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propõe uma nova classificação, tendo como base a classificação REAL.(Harris, Jaffe et al. 1999) Baseada na origem celular, maturidade, morfologia, imunofenótipo, e características

genéticas e clínicas, a classificação da OMS ganhou rápida aceitação internacionalmente.

Mais de um terço dos pacientes com NHL apresentam um fenótipo agressivo. Para os pacientes com doença localizada, a radioterapia (RT) foi o primeiro tratamento com intenção curativa, e ainda é utilizada em alguns centros como parte de um tratamento combinado.(Gustavsson, Osterman et al. 2003; Nieder, Licht et al. 2003; Lee 2006) Quase 70% dos pacientes com NHL agressivo e localizado, em estágio I podem ser curados com tratamento com RT exclusivamente.(Hagberg, Pettersson et al. 1989; Vaughan Hudson, Vaughan Hudson et al. 1994) Entretanto, o alto risco de recorrência, notadamente fora do campo de irradiação, justifica o uso de tratamento sistêmico, hoje o padrão para a maioria dos tipos de NHL.(Jones, Miller et al. 1989; Osterman, Cavallin-Stahl et al. 1996)

A combinação de tratamento sistêmico com RT foi defendida por muitos em virtude da possível vantagem da combinação do controle local, proporcionado pela última, com um menor risco de recorrência à distância, proporcionado pelo primeiro. (Connors, Klimo et al. 1987; Longo 1989; Longo, Glatstein et al. 1989; Tondini, Zanini et al. 1993; van der Maazen, Noordijk et al. 1998) Esta estratégia foi avaliada pela primeira vez por um estudo clínico randomizado com 316 pacientes, comparando radioterapia contra tratamento sistêmico contra tratamento combinado.(Aviles, Delgado et al. 1996) Neste estudo, o braço com tratamento combinado apresentou melhor sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global que os outros dois braços. Desta forma, o uso da radioterapia é frequentemente recomendado após o

término do tratamento sistêmico, para se reduzir o risco de recorrência local e possivelmente aumentar a sobrevivência global.(Wirth 2007)

Recentemente, foram publicados estudos clínicos que tentavam responder se a radioterapia trazia algum benefício em pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado.(Miller, Dahlberg et al. 1998; Horning, Weller et al. 2004; Reyes, Lepage et al. 2005; Bonnet, Fillet et al. 2007) Estes estudos apresentaram resultados conflitantes, e desta forma, a questão permanece em aberto.

Este trabalho tem por objetivo, desta forma, analisar o que já foi avaliado e, utilizando-se da técnica meta-analítica, tentar esclarecer se a adição de radioterapia pode melhorar os desfechos dos pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado.

2 . OBJETIVOS E HIPÓTESE

2.1. Objetivos específicos:

Avaliar os efeitos da adição de radioterapia ao tratamento sistêmico em pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado quanto aos seguintes desfechos clínicos:

- Sobrevida global;
- Sobrevida livre de progressão;
- Taxa de resposta tumoral;
- Segurança;
- Qualidade de vida;

2.2. Hipótese

A hipótese nula a ser testada é que a adição de radioterapia ao tratamento sistêmico em pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado não altera o prognóstico dos pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado em nenhum dos desfechos clínicos avaliados.

3. MÉTODOS

3.1. Critérios de Inclusão dos Estudos

Foram incluídos os estudos clínicos prospectivos randomizados que compararam a adição de radioterapia à quimioterapia ao tratamento sem radioterapia em pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado. Nenhuma restrição de linguagem foi imposta na seleção de estudos.

3.1.1. Pacientes

Pessoas de qualquer idade diagnosticadas com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado. Nós definimos doença agressiva de acordo com as classificações International Working Formulation,(NCI 1982; 1993) REAL,(Harris, Jaffe et al. 1994) e OMS.(Harris, Jaffe et al. 1999) Para estudos antigos, uma classificação com grau intermediário ou alto grau é permitida. Nós definimos doença localizada como aquela em estágio I ou estágio II de acordo com a classificação Ann Arbor, e que pode ser totalmente incluída num campo de radiação.(2002)

3.1.2. Tipos de intervenção

Grupo controle: Tratamento sistêmico sem radioterapia

Grupo experimental: Tratamento sistêmico com radioterapia.

3.1.3. Desfechos clínicos medidos

- Sobrevida global;
- Sobrevida livre de progressão, conforme definido pelo estudo primário;
- Taxas de resposta tumoral (resposta completa mais resposta parcial);

- Segurança: risco de experimentar eventos adversos graves (≥ 3) de acordo com os critérios *Common Toxicity Criteria* (CTCAE v3, do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América);
- Qualidade de vida.

3.2. Estratégia de Busca para Seleção dos Artigos

Uma busca ampla nas principais bases de dados e em outras fontes foi realizada, e foi finalizada em 31 de janeiro de 2010. A estratégia de busca objetivou sempre ser o mais sensível possível.(Crumley, Wiebe et al. 2005)

3.2.1. Bases de Dados Eletrônicas

Estudos relevantes foram identificados no CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials*), no PubMed, no EMBASE (*Excerpta Medica Database*), e no LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Buscamos estudos que preenchessem os critérios de inclusão desta revisão sistemática: estudos clínicos randomizados com desenho paralelo que compararam a adição de radioterapia à quimioterapia ao tratamento sem radioterapia em pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado.

Na busca, utilizou-se uma extensa combinação de termos do tesauro das bases de dados com termos do título e do resumo para identificação dos estudos clínicos randomizados que admitissem pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado

Para o PubMed foi utilizada a estratégia otimizada para identificação de estudos clínicos randomizados.(Crumley, Wiebe et al. 2005) Adaptações desta estratégia foram utilizadas para busca no EMBASE e no LILACS.

3.2.2. Busca por referências de estudos

As referências de todos os artigos relevantes e de revisões existentes sobre o tema foram pesquisadas. Todos os artigos listados que pudessem preencher os critérios de inclusão foram obtidos para análise.

3.2.3. Busca em bases de dados de estudos em andamento (estudos não publicados)

Foi feita consulta aos autores dos estudos randomizados incluídos sobre estudos não publicados ou em andamento. Também fizemos busca nas bases de dados dos principais grupos de pesquisa e de registros de estudos, listadas a seguir:

Current Controlled trials Register (<http://www.controlled-trials.com>)

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (<http://www.eortc.be>)

National Cancer Institute, United States (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/>)

Canadian Cancer Society (<http://www.canadiancancertrials.ca/>)

The Australian New Zealand Clinical Trials Registry (<http://www.anzctr.org.au/>)

ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>).

3.2.4. Pesquisa em resumos de congressos científicos relevantes

Os anais dos congressos da ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), da ESMO (*European Society of Medical Oncology*), American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), da American Society of Hematology (ASH), da European Conference on Clinical Oncology (ECCO) e da European Society of Medical Oncology (ESMO) foram revistos eletronicamente de 1995 até 2011.

Dois revisores (JPL e LVS) reviram a lista de referências e selecionaram independentemente os estudos para inclusão.

3.3. Seleção dos estudos

Todas as citações recuperadas pelas estratégias de busca tiveram seu título e resumo examinados por dois pesquisadores (JPL e LVS). Caso fosse encontrado qualquer indicativo de que o estudo citado pudesse preencher os critérios de inclusão deste estudo, ele era incluído numa lista de estudos selecionados. Todas as referências de potencial interesse tiveram seu artigo original obtido e analisado na íntegra pelos dois pesquisadores. Em caso de divergência entre os pesquisadores, um terceiro pesquisador (ADS) era consultado para arbitrar.

Caso o artigo preenchesse os critérios de inclusão, era separado para futura extração dos dados. Os artigos excluídos por não preencher os critérios pré-definidos foram listados com a razão de sua exclusão.

3.4. Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação de qualidade incluiu análise dos seguintes componentes para cada estudo incluído, já que há evidência de que eles são associados com estimativas tendenciosas dos efeitos dos tratamentos (Juni, Altman et al. 2001):

- Método da geração da sequência de randomização;
- Método do mascaramento da alocação de pacientes;
- Presença de mascaramento de pacientes, médicos e de avaliadores dos desfechos clínicos;
- Quantos pacientes foram perdidos no seguimento em cada braço;
- Presença de análise por intenção de tratamento – se todos os pacientes alocados foram analisados dentro do grupo em que foram originalmente randomizados;
- Fonte de financiamento do estudo;

Adicionalmente, a avaliação da qualidade metodológica também incluiu:

- Definição clara dos objetivos iniciais, das drogas e doses utilizadas, da duração do tratamento e dos desfechos clínicos medidos;
- Utilização de análise estatística apropriada.

Todas as informações foram detalhadas em uma tabela de critérios de qualidade dos estudos.

3.5. Extração dos dados

Para cada estudo incluído, uma análise cuidadosa e uma leitura atenta foi feita, com intenção da extração dos dados independentemente por dois pesquisadores (JPL e LVS). Um formulário de extração de dados (anexo 4) - adaptado de outro já validado previamente -(Sasse, Sasse et al. 2007) foi utilizado na extração.

O nome do primeiro autor e o ano de publicação foram utilizados como identificador do estudo. Todos os dados foram extraídos diretamente dos artigos publicados ou calculados a partir das informações disponíveis. Caso a publicação do estudo primário não apresentasse um dado necessário, o autor seria contatado. Todas as diferenças encontradas nas extrações foram discutidas em conjunto com um terceiro revisor (ADS).

3.6. Análise e apresentação dos dados

A análise foi feita com base na hipótese nula de que adição de radioterapia ao tratamento sistêmico em pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado não altera o prognóstico dos pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado em nenhum dos desfechos clínicos avaliados. No teste de hipóteses foi considerado um nível de significância $\alpha=0,05$ para rejeição da hipótese nula. Para avaliação de diferença entre subgrupos consideramos como significativo um P-valor < 0,10.(Brookes, Whitley et al. 2001; Altman and Bland 2003)

Os dados foram expressos em *Hazard Ratio* (HR) (desfechos do tipo tempo para evento) e Razão de Riscos (RR) (desfechos dicotômicos) usando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

A análise de qualidade de vida (QdV) foi feita de forma descritiva, não sendo submetida a uma metáanálise formal, uma vez que diversas escalas e métodos de estudo são empregados para o estudo de QdV, dificultando sobremaneira o processo metanalítico.

A análise dos dados foi realizada nos pacotes estatísticos RevMan (version 5.1; Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) e Comprehensive Meta-Analysis (version 2.2; Biostat, Englewood, NJ, USA).

3.7. Metáanálise

Metáanálise é uma técnica estatística que permite a combinação de resultados de vários estudos em um único sumário estatístico (Deeks and Altman 2001). É um processo de dois estágios: primeiro um sumário estatístico é calculado para cada estudo; depois é realizada uma média ponderada destes resultados, que é a estimativa do efeito final da intervenção (Deeks and Altman 2001). A metanálise pode ser realizada para vários tipos de dados, entre eles Risco Relativo (RR), Diferença entre Riscos (DR), *Odds Ratio* (OR), *Hazard Ratio* (HR) e médias.

Viés de publicação será avaliado através do método gráfico do *funnel plot* e quantificado através do teste de Egger.(Begg and Mazumdar 1994; Sterne, Egger et al. 2001)

3.7.1. Metáanálise de desfechos clínicos dicotômicos

A metáanálise das variáveis dicotômicas – taxa de resposta tumoral ou segurança – pode ser realizada de acordo com diversos métodos e o resultado pode ser expresso tanto como RR ou OR (Curtin, Elbourne et al. 2002; Baker and Kramer 2003; O'Rourke and Altman 2005). Considerando que o número de eventos dicotômicos esperados em estudos avaliando CPPC-DE é elevado (maior do que 1%), tanto OR ou RR são formas seguras, com pouca chance de sobre- ou subestimação de resultados. (Deeks and Altman 2001; Curtin, Elbourne et al. 2002) Optamos pelo uso de RR.

3.7.2. Metáanálise dos desfechos clínicos quantitativos relativos ao tempo para um desfecho clínico (sobrevida global e sobrevida livre de progressão)

A metáanálise das variáveis relativas ao tempo para um desfecho clínico (análise de sobrevida) – nesta revisão, sobrevida global e sobrevida livre de progressão – deve ser feita utilizando-se preferencialmente o *hazard ratio* (HR). (Deeks and Altman 2001; Green, Kirwan et al. 2001; Williamson, Smith et al. 2002; Smith, Williamson et al. 2005)

Quando o HR não é fornecido pelo estudo, muitas vezes é possível realizar seu cálculo indiretamente, através dos dados apresentados. Através dos métodos descritos por Parmar, calcula-se o logaritmo do *hazard ratio* e a variância de cada estudo a partir de vários parâmetros diferentes com auxílio de uma planilha eletrônica. (Parmar, Torri et al. 1998; Tierney, Stewart et al. 2007). Desta forma, o cálculo do HR de cada estudo pode ser feito e consequentemente a metáanálise também.

3.7.3. Análise de heterogeneidade

Um problema comum e que pode invalidar os resultados de uma metáanálise é a possibilidade de heterogeneidade entre os estudos (DerSimonian and Laird 1986; Thompson 1994; Hardy and Thompson 1998; Stuck, Rubenstein et al. 1998). Os estudos podem ser diferentes do ponto de vista clínico, quando os pacientes ou as intervenções são diferentes (Hardy and Thompson 1998). Eles também podem ser diferentes do ponto de vista estatístico, se os resultados dos estudos e seus respectivos intervalos de confiança diferem entre si (Thompson 1994; Hardy and Thompson 1998; Stuck, Rubenstein et al. 1998).

Para avaliação de heterogeneidade são usadas análises estatísticas formais, chamadas de testes de homogeneidade. Estes testes avaliam se a variação observada nos resultados dos estudos é compatível com a variação esperada pelo acaso somente. Os testes estatísticos mais utilizados são o qui-quadrado (DerSimonian and Laird 1986) e o método do Funnel Plot (Egger, Smith et al. 1997). O programa estatístico utilizado para fazer a metáanálise automaticamente testa a homogeneidade dos resultados para todas as comparações, e exprime os resultados do qui-quadrado e I^2 . O índice de inconsistência I^2 exprime melhor a heterogeneidade, uma vez que denota que percentagem da variação de resultados entre estudos é proveniente de heterogeneidade e não apenas de chance. (Higgins, Thompson et al. 2003)

Caso seja detectada heterogeneidade significativa entre os estudos (definida como $I^2 > 25\%$), (Higgins, Thompson et al. 2003) sem que haja explicação adequada por diferenças clínicas, frequentemente considera-se inadequada a realização da metáanálise (Thompson 1994; Hardy and Thompson 1998; Stuck, Rubenstein et al. 1998). Desta maneira, quando é encontrada heterogeneidade na metáanálise, é fundamental explorar o motivo pelo qual ela ocorreu (Thompson 1994). Deve-se investigar as influências de possíveis diferenças clínicas entre os estudos, mais do que apenas descartar os resultados ou descrever o teste de heterogeneidade por si só. (Thompson 1994)

Várias estratégias podem ser utilizadas (Copas and Shi 2000; Riley, Sutton et al. 2004), sendo a mais aceita a realização de análises sucessivas excluindo e incluindo estudos de acordo com características clínicas específicas, buscando uma explicação. Esta estratégia de exclusão sucessiva de estudos pode ser conhecida como análise de sensibilidade. (Higgins and Green 2005)

Quando foi encontrada heterogeneidade estatística, foi feita avaliação de dados clínicos que pudessem explicar sua ocorrência, sendo a heterogeneidade e os dados detalhados nos resultados. Foram feitas ainda análises para testar a estabilidade dos resultados.

4. RESULTADOS

4.1. Descrição dos estudos

A representação esquemática do resultado da busca de estudos encontra-se na figura 1, seguindo estrutura recomendada pela declaração PRISMA. (Liberati, Altman et al. 2009)

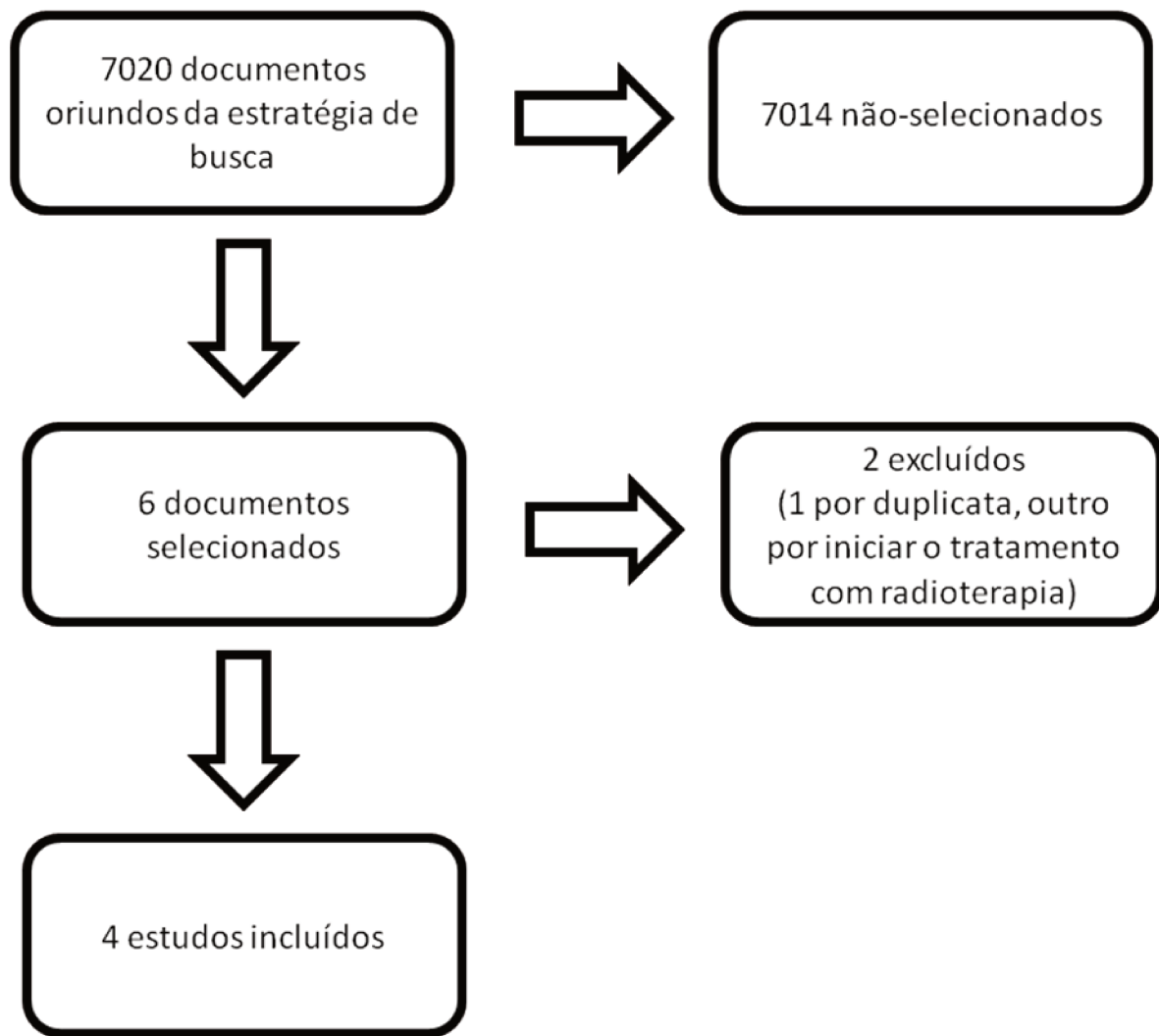


Figura 1: Representação esquemática do resultado da busca de estudos.

Inicialmente 7020 referências foram rastreadas, e foram encontrados seis documentos de potencial interesse(Aviles, Delgado et al. 1996; Miller, Dahlberg et al. 1998; Miller, Leblanc et al. 2001; Horning, Weller et al. 2004; Reyes, Lepage et al. 2005; Bonnet, Fillet et al. 2007). Destes, um foi excluído por estar em duplicata,(Miller, Leblanc et al. 2001) e o outro por ter invertido a ordem de tratamento no braço combinado, ou seja, ter empregado radioterapia antes da quimioterapia.(Aviles, Delgado et al. 1996)

Todos os estudos tiveram seus dados extraídos de publicação em revista que emprega o método de revisão por pares. Não existe evidência de viés de publicação, como demonstra o teste de Egger ($p=0,52$) e o gráfico *funnel plot* (figura 2).

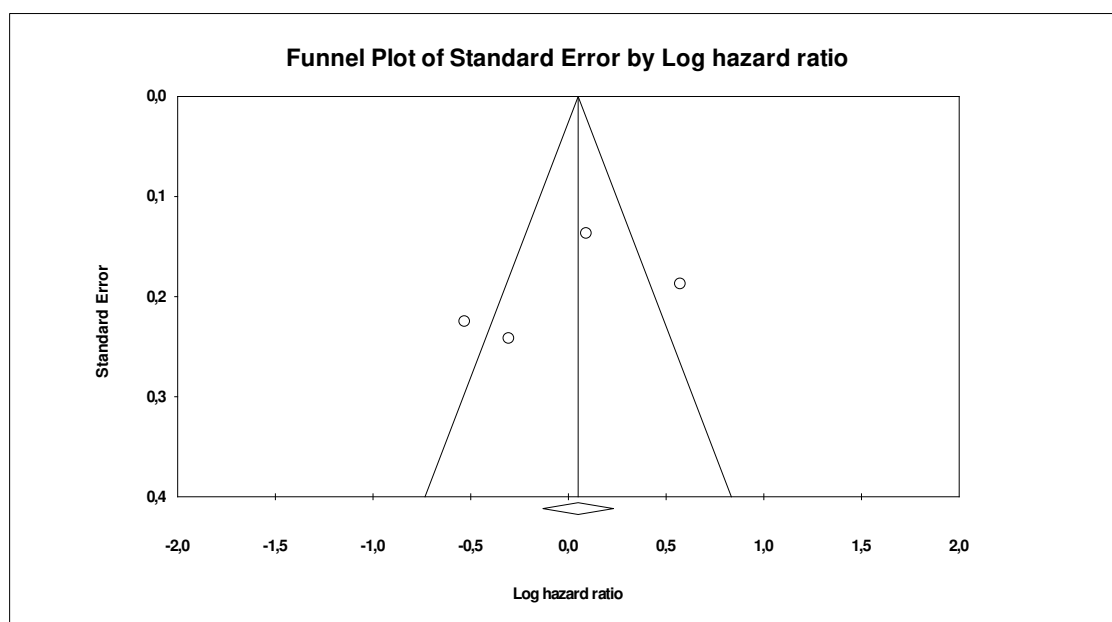


Figura 2: *Funnel Plot* de viés de publicação.

Nenhum dos estudos tinha duplo mascaramento. As características metodológicas dos estudos estão descritas na tabela 1.

ECR	Ano de Publicação	Método de Randomização	Mascaramento da sequência de alocação	Descrição das perdas	Erro alfa pré-determinado	Erro beta pré-determinado	ITT	Local	Patrocinador
SWOG 8736	1998	Adequado	Não-claro	Sim	Não	Não	Sim	Multicêntrico	Público
ECOG 1484	2004	Adequado	Adequado	Sim	Sim	Sim	Sim	Multicêntrico	Público
GELA LNH 93-1	2005	Adequado	Adequado	Não	Sim	Sim	Sim	Multicêntrico	Ambos
GELA LNH 93-4	2007	Adequado	Adequado	Não	Sim	Sim	Sim	Multicêntrico	Ambos

Tabela 1: Características metodológicas dos estudos que podem levar a vieses. Abreviações: ECR: estudo clínico randomizado; ITT: análise por intenção de tratamento

O regime de quimioterapia dos estudos incluídos continha antraciclina em todos os braços. O regime contendo ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP) foi o regime preferido. A tabela 2 descreve as características das terapêuticas em cada braço dos estudos incluídos, bem como as principais características das populações destes estudos.

ECR	Braços	N	População	Idade e PS 0-1	Estágio	LDH	IPI	RT
SWOG 8736	CHOP x 8	201	WF grupos D-J (DLBCL 75%); estágio I a II não-bulky	> 60 anos =49% 0-1=96%	II 33%	↑ 19%	0-1=71%	Sem RT
	CHOP x 3 + RT	200		>60 anos =50% 0-1=97%	II 32%	↑ 20%	0-1=74%	IFRT 40-55Gy

ECOG 1484	CHOP x 8	112	WF H-J (DLBCL 83%); estágio I <i>bulky</i> a II; apenas pacientes com RC ao CHOP	Mediana 60 anos 0-1=93%	II 70% E 52%, B20%	NA	NR	Sem RT
	CHOP x 8 + RT	103		Mediana 58 anos 0-1=96%	II 68% E 45% B22%	NA	NR	IFRT 30Gy
GELA LNH 93-1	ACVBP + CT	318	WF H-J ou anaplásico de acordo com uKC (DLBCL 81%); 15-60 anos; aalPI=0†; estágios I a II	Mediana 46 anos 0-1=100%	II 32% E 46%	↑ 3%	0=96%	Sem RT
	CHOP x 3 + RT	329		Mediana 47 anos 0-1=100%	II 32% E 52%	↑ 3%	0=95%	IFRT 40Gy
GELA LNH 93-4	CHOP x 4	277	WF H-J ou anaplásico de acordo com uKC (DLBCL 80%); >60y; aalPI=0†; estágios I a II	Mediana 69 anos 0-1=99%	II 32% Bu 8%	↑ 2%	0=95%	Sem RT
	CHOP x 4 + RT	299		Mediana 68 anos 0-1=99%	II 34% Bu 9%	↑ 3%	0=95%	IFRT 40Gy

Tabela 2: Características das intervenções e das populações nos estudos.

Abreviaturas: aalPI: *International Prognostic Index* ajustado para a idade; B: presença de sintomas “B”, sintomas constitucionais secundários à presença do linfoma; CHOP: regime de quimioterapia contendo ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona; DLBCL: linfoma difuso de grandes células B; E: doença extra-nodal; ECR: estudo clínico randomizado; IFRT: radioterapia de campo envolvido; IPI: *International Prognostic Index*; LDH: desidrogenase láctica PS: escala de desempenho; RC: resposta completa; RT: radioterapia; WF: *Working Formulation*;

O estudo 8736 do Southwest Oncology Group (SWOG 8736) incluiu 401 pacientes com linfoma não-Hodgkin de grau intermediário ou alto.(Miller, Dahlberg et al. 1998) Não foram incluídos pacientes com doença em estágio II e doença *bulky* (≥ 10 cm ou com mais de um terço do diâmetro torácico para lesões medistinais). Os pacientes foram randomizados para receber oito ciclos do regime CHOP ou três

ciclos do regime CHOP associado a radioterapia de campo envolvido (40-55Gy) após o término da quimioterapia. Este estudo foi planejado para avaliar se a adição de radioterapia poderia permitir a realização de um menor número de ciclos de quimioterapia. Cerca de 20% dos pacientes apresentavam dois ou mais fatores prognósticos adversos de acordo com classificação internacionalmente aceita (international prognostic index – IPI $\geq$ 2).(1993) No braço de quimioterapia apenas, 73% dos pacientes apresentaram resposta completa - RC, isto é, desaparecimento de todas as lesões, enquanto que este valor foi de 75% no braço combinado. Com uma mediana de seguimento de 4,4 anos, a sobrevivência livre de progressão (SLP) em cinco anos foi de 64% para o grupo quimioterapia e 77% para o grupo que recebeu tratamento combinado (p=0,03). A sobrevivência global (SG) em cinco anos foi de 72 e 82%, respectivamente (p=0,02). Os dados deste estudo foram atualizados e reportados em evento científico, mas não submetidos a publicação em revista.(Miller, Leblanc et al. 2001) No seguimento, mais recorrências e óbitos ocorreram no grupo que recebeu tratamento combinado. As curvas de SLP e SG se cruzaram com sete e nove anos, respectivamente. Estes dados mais atuais não puderam, infelizmente, ser utilizados, uma vez que os dados reportados não puderam ser extraídos.

O estudo clínico 1484 do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 1484) incluiu pacientes, por outro lado, de prognóstico pior.(Horning, Weller et al. 2004) Todos os pacientes tinham pelo menos doença *bulky* ou extra-nodal, a maioria encontrava-se em estágio II e apenas pacientes com linfoma de alto grau eram aceitos. Este estudo incluiu 352 pacientes e todos receberam oito ciclos de CHOP.

Aqueles com resposta completa (61%) foram randomizados para receber radioterapia de campo envolvido na dose de 30Gy (N=103) ou observação (N=112). Os grupos não foram balanceados, uma vez que mais pacientes no grupo radioterapia apresentavam doença *bulky* e envolvimento mediastinal, fatores prognósticos bem conhecidos. A SLP (ou sobrevivência livre de doença, uma vez que eles iniciaram a radioterapia sem evidência de neoplasia em atividade) ao final do sexto ano foi 53% para o grupo observação e 69% para o grupo radioterapia ($p=0,05$). A SG em 6 anos foi, respectivamente, 67 e 79%, respectivamente ($p=0,23$). Este estudo foi desenhado para se detectar um incremento de 20% na SLP em 2 anos e, desta forma, este estudo tem poder estatístico inadequado para se detectar diferença em SG entre os grupos.

O estudo clínico LNH 93-1 do Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA)(Reyes, Lepage et al. 2005) randomizou 647 pacientes de bom prognóstico e abaixo de 60 anos para receber um regime de quimioterapia de indução mais intenso (ACVBP, de doxorrubicina, ciclofosfamida, vinvristina, bleomicina e prednisona) seguido de um regime de consolidação ou o regime CHOP por três ciclos seguido de 40Gy de radioterapia. Cerca de 11% dos pacientes apresentavam doença *bulky*, enquanto que 50% apresentava envolvimento extra-nodal. A taxa de resposta completa foi de 93% para o grupo quimioterapia e 92% para o grupo combinado. A SLP em 5 anos foi de 82% para o grupo quimioterapia e 74% para o grupo combinado ($p<0,001$). A SG em 5 anos também foi maior no grupo quimioterapia, 90 vs 81%, respectivamente ($p=0,001$).

O estudo clínico GELA LNH 93-4(Bonnet, Fillet et al. 2007) randomizou 576 pacientes acima de 60 anos e sem fatores prognósticos adversos(1993) para receber quatro ciclos de CHOP seguidos ou não por radioterapia de campo envolvido na dose de 40Gy. Dos pacientes randomizados, 9% apresentava doença *bulky* e 48% envolvimento extra-nodal. O recrutamento foi interrompido precocemente no momento em que os dados de eficácia do rituximabe poderia beneficiar esta população.(Vose, Link et al. 2001; Coiffier, Lepage et al. 2002) Neste estudo, não houve diferença entre os dois braços nos desfechos de sobrevivência.

4.3. Randomização - viés de seleção de pacientes

Como este foi um critério de seleção, todos os estudos incluídos foram descritos como randomizados. A avaliação criteriosa evidenciou que todos os estudos tinham método de randomização adequado.

4.4. Mascaramento dos avaliadores - viés de detecção

Não foi encontrada informação sobre mascaramento dos avaliadores dos desfechos em nenhum dos estudos incluídos.

4.5. Manejo das perdas de seguimento – viés de perda

De maneira geral, poucos pacientes foram perdidos no seguimento dos estudos. Nenhum estudo apresentou mais de 10% de perdas de pacientes.

4.6. Análise por intenção de tratamento

Todos os estudos foram originalmente analisados por intenção de tratamento. Apenas as análises de segurança, quando realizadas, não utilizaram a intenção de tratamento.

4.7. Metáanálise

A seguir são descritos os resultados das análises referentes a cada um dos desfechos clínicos analisados.

4.7.1. Sobrevida Global

Todos os estudos incluídos apresentaram dados de sobrevivência global.(Miller, Dahlberg et al. 1998; Horning, Weller et al. 2004; Reyes, Lepage et al. 2005; Bonnet, Fillet et al. 2007) O estudo ECOG 1484, entretanto, não reportou os dados de sobrevivência global por intenção de tratamento, embora esta informação fosse bem clara no método.(Horning, Weller et al. 2004) Para este estudo, a extração dos dados baseou-se nos pacientes analisados de acordo com o protocolo de tratamento recebido.

Os quatro estudos analisados englobavam uma população de 1796 pacientes. Não foi possível combinar os dados na meta-análise, uma vez que houve heterogeneidade proibitiva ($p=0,0009$; $I^2=82\%$). Excluindo-se o estudo ECOG 1484, ainda havia heterogeneidade proibitiva ($p=0,0009$; $I^2=86\%$).

O estudo clínico GELA LNH 93-1 parece ser o maior responsável pela heterogeneidade encontrada, provavelmente pela grande diferença na intensidade da quimioterapia entre os braços do estudo.(Reyes, Lepage et al. 2005) A exclusão deste estudo da análise reduziu a heterogeneidade., sem, contudo, permitir que os dados fossem combinados ($p=0,04$; $I^2=68\%$)

A combinação de dados dos estudos cujos braços de quimioterapia eram iguais não mostrou que a radioterapia pode trazer ganho em SG (HR 1,00; 95% CI 0,79-1,26; $p=0,99$). (Horning, Weller et al. 2004; Bonnet, Fillet et al. 2007) Mesmo esta análise é limitada pela intensa heterogeneidade entre os estudos ($p=0,15$; $I^2=51\%$). Deve-se, entretanto, ressaltar, que para doenças cujo tratamento de resgate é bastante efetivo, a SG pode não ser o melhor desfecho, pelas dificuldades de se demonstrar impacto em SG nestas situações. A figura 3 ilustra esta análise.

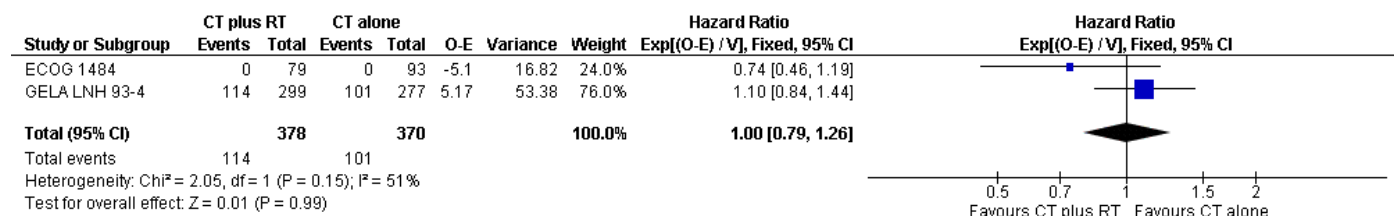


Figura 3: Forest Plot da análise de sobrevida global com estudos que usaram o mesmo regime de quimioterapia em ambos os braços.

4.7.2. Sobrevida Livre de Progressão

Quatro estudos, compreendendo 1796 pacientes, foram analisados.(Miller, Dahlberg et al. 1998; Horning, Weller et al. 2004; Reyes, Lepage et al. 2005; Bonnet,

Fillet et al. 2007) O estudo ECOG 1484, entretanto, não reportou os dados de sobrevivência global por intenção de tratamento, embora esta informação fosse bem clara no método.(Horning, Weller et al. 2004) Para este estudo, a extração dos dados baseou-se nos pacientes analisados de acordo com o protocolo de tratamento recebido.

Em virtude da heterogeneidade proibitiva, os dados de SLP não puderam ser combinados ($p=0,0001$; $I^2=86\%$). A inclusão na análise de apenas estudos que utilizaram o princípio de ITT também não permitiu a combinação dos dados, em virtude de heterogeneidade proibitiva ($p=0,0002$; $I^2=88\%$). (Miller, Dahlberg et al. 1998; Reyes, Lepage et al. 2005; Bonnet, Fillet et al. 2007)

O estudo clínico GELA LNH 93-1 parece ser o maior responsável pela heterogeneidade encontrada, provavelmente pela grande diferença na intensidade da quimioterapia entre os braços do estudo.(Reyes, Lepage et al. 2005) A SLP favoreceu o grupo que recebeu radioterapia quando o estudo clínico GELA 93-1 foi excluído da análise (HR 0,81; 95% CI 0,67-0,98; $p=0,03$), com heterogeneidade aceitável entre os estudos ($p=0,03$; $I^2=35\%$). A figura 4 ilustra esta análise.

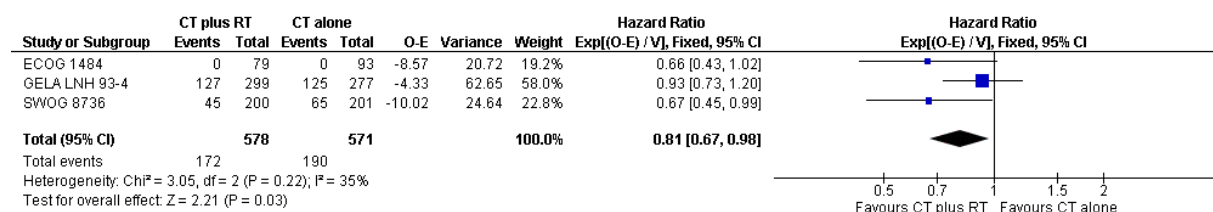


Figura 4: Forest Plot de sobrevivência livre de progressão após a exclusão do estudo GELA LNH 93-1.

A combinação dos dados de SLP considerando-se apenas os estudos que utilizaram o mesmo regime de quimioterapia em ambos os braços não foi possível, em virtude da heterogeneidade entre os estudos ($p=0.17$; $I^2=46\%$).

4.7.3. Taxa de resposta tumoral

A definição da resposta tumoral variou entre os estudos, e pode ser conferida nas publicações originais. Os casos com resposta completa não-confirmada dos estudos GELA foram analisadas como resposta completa. (Reyes, Lepage et al. 2005; Bonnet, Fillet et al. 2007) Apenas os pacientes com resposta completa foram incluídos na comparação radioterapia *versus* observação no estudo ECOG 1484. (Horning, Weller et al. 2004) O estudo SWOG 8736 reportou apenas os dados de pacientes com resposta completa, sem reportar a taxa de resposta parcial. (Miller, Dahlberg et al. 1998) Desta forma, este estudo não pôde ser incluído na meta-análise de taxa de resposta.

Estava disponível para avaliação os dados de 1198 pacientes. As taxa de resposta foi analisada no universo de pacientes disponíveis, com avaliação adequada, e não se utilizando o princípio de ITT. A taxa de resposta não foi diferente entre os grupos estudados (RR 0.98; 95% CI 0.95-1.02; $p=0.33$). (figura 5)

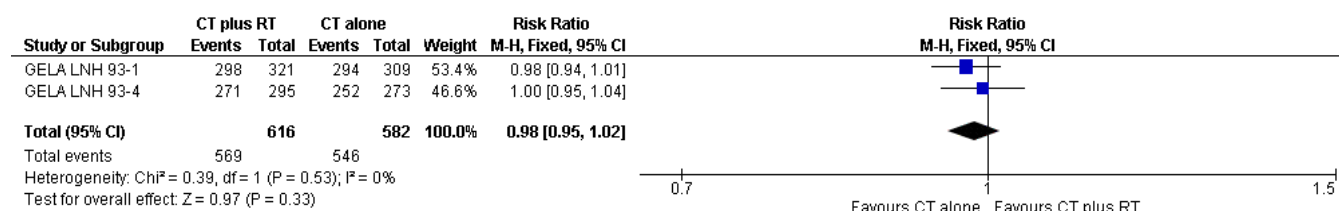


Figura 5: Taxa de Resposta Global (resposta completa + resposta parcial)

A taxa de resposta completa pôde ser combinada, com dados de 1483 pacientes. A adição de radioterapia não trouxe ganhos à população estudada ((RR 1,01; 95% CI 0,97-1,04; p=0,76). (figura 6)

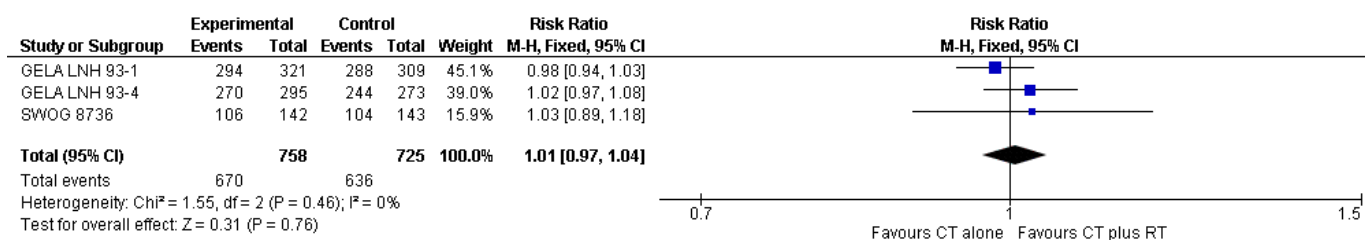


Figura 6: Resposta completa

4.7.4. Segurança e toxicidade

Uma vez que os estudos incluídos neste trabalho não reportam os dados de maneira que possam ser combinados, cada um dos estudos será discutido pontualmente. O estudo SWOG 8736 não reportou diferenças de toxicidade proibitiva ou óbito entre os grupos avaliados.(Miller, Dahlberg et al. 1998) Aqueles randomizados para receber quimioterapia exclusivamente apresentaram maior taxa de insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, mais pacientes no grupo quimioterapia isolada não completaram o tratamento proposto (28 *versus* três pacientes, p<0,01).

O estudo ECOG 1484 descreveu os eventos adversos separadamente, de acordo com a fase de tratamento (quimioterapia, e radioterapia *versus*

observação).(Horning, Weller et al. 2004) Apenas um evento adverso grave (trombocitopenia, classificada como grau 4) foi relacionado à radioterapia. Os estudos do GELA não descreveram eventos adversos individualmente para cada braço de tratamento, mas o risco de evento grave parece ser pequeno nestes dois estudos.(Reyes, Lepage et al. 2005; Bonnet, Fillet et al. 2007)

A forma com que estes quatro estudos reportaram os eventos adversos não permitiu a combinação dos dados dicotômicos de toxicidade e, desta maneira, inviabilizou a realização de meta-análise de toxicidade. O tratamento radioterápico, entretanto, pareceu ser bem tolerado, e os eventos adversos dependeram principalmente (como esperado) da localização da doença a ser irradiada. Deve-se notar, entretanto, que os estudos tem seguimento curto, incapaz de identificar dois eventos adversos de longo prazo, a saber: cardiotoxicidade e neoplasias secundárias.

4.7.5 Análise de qualidade de vida (QdV)

Nenhum dos estudos descreveu, nem em seus protocolos, nem em seus resultados, quaisquer dados de qualidade de vida. Não foi possível, desta forma, inferir se a radioterapia tem qualquer impacto em desfechos de QdV.

5. DISCUSSÃO

O linfoma não-Hodgkin agressivo e localizado constitui um heterogêneo grupo de doenças e caracteriza-se por um bom potencial de cura. O tratamento sistêmico tem sido nas últimas duas décadas, a pedra fundamental para a obtenção de bons resultados. A radioterapia, em estudos não controlados, parecia aumentar a taxa de controle local, e desta forma, deveria ser investigada na tentativa de se avaliar o impacto da radioterapia nos desfechos de sobrevivência. Outra possível vantagem da radioterapia seria a redução da intensidade da quimioterapia, minimizando os eventos adversos tardios da quimioterapia.

Considerando-se que cerca de 70% das recorrências ocorrem no sítio inicial de doença, e que a radioterapia isoladamente pode curar até 70% dos pacientes, parece razoável testar a incorporação da radioterapia a regimes de quimioterapia, com o intuito de melhorar os resultados. A melhora do controle local poderia, desta forma, ser um importante preditor de sobrevivência para os pacientes com linfoma não-hodgkin agressivo e localizado.

Desde a publicação do estudo SWOG 8736, a radioterapia foi incorporada ao tratamento padrão, notadamente nos Estados Unidos da América.(Miller, Dahlberg et al. 1998) Infelizmente, o benefício da adição da radioterapia não se sustentou ao longo dos anos.(Miller, Leblanc et al. 2001) O estudo ECOG 1484 avaliou a adição de radioterapia em pacientes com resposta completa.(Horning, Weller et al. 2004) A adição de radiação ao regime de tratamento sistêmico não trouxe benefício em

sobrevivência global, embora a sobrevivência livre de progressão tenha sido superior no grupo que recebeu radioterapia.

O estudo clínico GELA LNH 93-1 avaliou um tratamento sistêmico de curta duração associado à radioterapia contra um regime de quimioterapia de maior intensidade.(Reyes, Lepage et al. 2005) O regime ACVBP mostrou-se superior em todos os desfechos de sobrevivência quando comparado a CHOP x 3 associado a radioterapia. Este regime já havia demonstrado ser superior ao regime CHOP para doença não localizada.(Tilly, Lepage et al. 2003) Apesar disso, este regime mais intenso não tem sido aceito pela comunidade médica em virtude dos eventos adversos de longo prazo, como leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásica e câncer de pulmão.(Andre, Mounier et al. 2004) Esta informação é especialmente importante quando consideramos pacientes com baixo risco (no máximo um fator IPI)(1993), cuja taxa de cura atinge níveis de 80% com tratamento com o regime CHOP.(Miller, Dahlberg et al. 1998; Reyes, Lepage et al. 2005) Desta forma, o regime ACVBP não deve ser considerado como tratamento de escolha em pacientes com baixo risco de recorrência. A análise dos estudos SWOG 8736 e GELA LNH 93-1 sugere fortemente que a adição de radioterapia a um regime inadequado de quimioterapia não pode substituir regimes mais intensos de tratamento.(Miller, Dahlberg et al. 1998; Reyes, Lepage et al. 2005)

Por fim, o estudo clínico GELA LNH 93-4 avaliou pacientes idosos e de melhor prognóstico recebendo quatro ciclos de CHOP com ou sem radioterapia.(Bonnet, Fillet et al. 2007) A adição de radioterapia não trouxe benefício nesta população. É

interessante notar que a sobrevivência global em cinco anos do grupo quimioterapia e observação foi semelhante à do grupo quimioterapia e observação do estudo SWOG 8736, com pacientes mais novos e de melhor prognóstico.(Miller, Dahlberg et al. 1998)

Esta revisão sistemática com meta-análise mostrou que a adição de radioterapia ao tratamento sistêmico pode aumentar a SLP. Não foi possível estimar, entretanto, se houve a radioterapia pode influenciar a taxa de resposta e a SG. A heterogeneidade entre os estudos clínicos nos diversos desfechos nos impede de tomar conclusões mais robustas. As diferenças nos desenhos dos estudos (principalmente as características dos pacientes envolvidos e das intervenções) parece ser o principal limitante para a combinação dos dados com a técnica meta-analítica. Nosso estudo, e também nossas conclusões, são concordantes com estudo qualitativo semelhante publicado no passado.(Gustavsson, Osterman et al. 2003)

Considerando-se que a quimioterapia isoladamente apresenta resultados muito bons, a adição de qualquer intervenção, como a radioterapia, com impacto clínico de pequena monta, seriam necessários estudos com grande número de sujeitos, de modo a garantir que a análise estatística seria feita com poder adequado para se rejeitar a hipótese nula. Mais recentemente, o medicamento rituximabe foi incorporado à prática clínica, em virtude de seus resultados muito bons demonstrados em estudos clínicos. (Vose, Link et al. 2001; Coiffier, Lepage et al.

2002) O regime CHOP, associado ao rituximabe, é hoje o tratamento de eleição para pacientes com linfoma não-hodgkin agressivo.

A radioterapia ainda não foi prospectivamente avaliada nesta era de terapia alvo-dirigida, e os resultados dos estudos com radioterapia e quimioterapia convencional não devem ser extrapolados para este novo contexto. Mais recentemente, uma grande série retrospectiva sugere impacto positivo da radioterapia em pacientes com linfoma não-hodgkin agressivo em estágios localizados (I e II) e avançados (III e IV) quando adicionada a um regime de quimioterapia com rituximabe.(Phan, Mazloom et al. 2010) Apesar disso, não é possível, até o presente momento, definir se a radioterapia tem um papel benéfico ou não.

Este trabalho é limitado pela quantidade e qualidade dos estudos clínicos disponíveis, e principalmente pelas diferenças metodológicas entre os estudos incluídos. A meta-análise de dados individuais poderia auxiliar na avaliação do impacto da radioterapia, uma vez que a limitação da heterogeneidade seria reduzida.

6. CONCLUSÃO

A radioterapia ainda tem de comprovar seu papel para pacientes com linfoma não-hodgkin agressivo e localizado, em uma era de terapia sistêmica eficaz. Algumas questões precisam ser esclarecidas, como o melhor regime de quimioterapia, a melhor duração do tratamento, a necessidade de radioterapia, bem como sua dose, entre outras. A radioterapia permanece, nesse contexto, como tratamento não universal, podendo-se lançar mão em pacientes que não toleram ou tem contra-indicação a regimes mais intensos de tratamento.

ANEXO 1 – Referências Bibliográficas

- (1993). "A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project." N Engl J Med **329**(14): 987-94.
- (2002). Lymphoid neoplasms. American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. New York, NY, Springer: 393-406.
- Altman, D. G. and J. M. Bland (2003). "Interaction revisited: the difference between two estimates." BMJ **326**(7382): 219.
- Andre, M., N. Mounier, et al. (2004). "Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: a GELA cohort study on 2837 patients." Blood **103**(4): 1222-8.
- Aviles, A., S. Delgado, et al. (1996). "Treatment of non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: radiotherapy versus chemotherapy versus combined therapy." Eur J Cancer B Oral Oncol **32B**(1): 19-23.
- Baker, S. G. and B. S. Kramer (2003). "Randomized trials, generalizability, and meta-analysis: graphical insights for binary outcomes." BMC Med Res Methodol **3**: 10.
- Begg, C. B. and M. Mazumdar (1994). "Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias." Biometrics **50**(4): 1088-101.
- Bonnet, C., G. Fillet, et al. (2007). "CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte." J Clin Oncol **25**(7): 787-92.
- Brookes, S. T., E. Whitley, et al. (2001). "Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives." Health Technol Assess **5**(33): 1-56.
- Coiffier, B., E. Lepage, et al. (2002). "CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma." N Engl J Med **346**(4): 235-42.
- Connors, J. M., P. Klimo, et al. (1987). "Brief chemotherapy and involved field radiation therapy for limited-stage, histologically aggressive lymphoma." Ann Intern Med **107**(1): 25-30.
- Copas, J. and J. Q. Shi (2000). "Meta-analysis, funnel plots and sensitivity analysis." Biostatistics **1**(3): 247-62.
- Crumley, E. T., N. Wiebe, et al. (2005). "Which resources should be used to identify RCT/CCTs for systematic reviews: a systematic review." BMC Med Res Methodol **5**: 24.
- Curtin, F., D. Elbourne, et al. (2002). "Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. II: Binary outcomes." Stat Med **21**(15): 2145-59.

- Deeks, J. and D. Altman (2001). Effect measures for meta-analysis of trials with binary outcomes. Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context. M. Egger. London, BMJ Books: 313-355.
- Deeks, J. J., J. P. T. Higgins, et al. (2008). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester, John Wiley & Sons, 2008.
- DerSimonian, R. and N. Laird (1986). "Meta-analysis in clinical trials." Control Clin Trials **7**(3): 177-88.
- Egger, M., G. D. Smith, et al. (1997). "Meta-analysis: principles and procedures." BMJ **315**(7121): 1533-7.
- Ford, R., L. Schwartz, et al. (2009). "Lessons learned from independent central review." Eur J Cancer **45**(2): 268-74.
- Gustavsson, A., B. Osterman, et al. (2003). "A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma." Acta Oncol **42**(5-6): 605-19.
- Hagberg, H., U. Pettersson, et al. (1989). "Prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma stage I treated with radiotherapy." Acta Oncol **28**(1): 45-50.
- Hardy, R. J. and S. G. Thompson (1998). "Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis." Stat Med **17**(8): 841-56.
- Harris, N. L., E. S. Jaffe, et al. (1999). "World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997." J Clin Oncol **17**(12): 3835-49.
- Harris, N. L., E. S. Jaffe, et al. (1994). "A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group." Blood **84**(5): 1361-92.
- Higgins, J. P., S. G. Thompson, et al. (2003). "Measuring inconsistency in meta-analyses." BMJ **327**(7414): 557-60.
- Higgins, J. P. T. and S. Green (2005) "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005]." The Cochrane Library, Issue 3, 2005 Volume, DOI:
- Hirose, T., N. Horichi, et al. (2005). "Patients preferences in chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer." Intern Med **44**(2): 107-13.
- Horning, S. J., E. Weller, et al. (2004). "Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484." J Clin Oncol **22**(15): 3032-8.
- J. J. Deeks, J. P. T. H. and D. G. Altman "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions."
- J. J. Deeks, J. P. T. H. and D. G. Altman (2008). "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions." Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.
- Jones, S. E., T. P. Miller, et al. (1989). "Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy." J Clin Oncol **7**(9): 1186-91.
- Juni, P., D. G. Altman, et al. (2001). "Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials." BMJ **323**(7303): 42-6.

- Juni, P., A. Witschi, et al. (1999). "The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis." JAMA **282**(11): 1054-60.
- Lee, C. K. (2006). "Evolving role of radiation therapy for hematologic malignancies." Hematol Oncol Clin North Am **20**(2): 471-503.
- Liberati, A., D. G. Altman, et al. (2009). "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration." J Clin Epidemiol **62**(10): e1-34.
- Lima, J. P., L. V. dos Santos, et al. (2010). "Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis." J Thorac Oncol **5**(12): 1986-93.
- Longo, D. L. (1989). "Combined modality therapy for localized aggressive lymphoma: enough or too much?" J Clin Oncol **7**(9): 1179-81.
- Longo, D. L., E. Glatstein, et al. (1989). "Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy." J Clin Oncol **7**(9): 1295-302.
- Miller, T., M. Leblanc, et al. (2001). "CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) Randomized trial." Blood **98**: a724.
- Miller, T. P., S. Dahlberg, et al. (1998). "Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma." N Engl J Med **339**(1): 21-6.
- NCI (1982). "National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project." Cancer **49**(10): 2112-35.
- Nieder, C., T. Licht, et al. (2003). "Influence of differing radiotherapy strategies on treatment results in diffuse large-cell lymphoma: a review." Cancer Treat Rev **29**(1): 11-9.
- O'Rourke, K. and D. G. Altman (2005). "Bayesian random effects meta-analysis of trials with binary outcomes: methods for the absolute risk difference and relative risk scales." Stat Med **24**(17): 2733-42; author reply 2743.
- Osterman, B., E. Cavallin-Stahl, et al. (1996). "High-grade non-Hodgkin's lymphoma stage I. A retrospective study of treatment, outcome and prognostic factors in 213 patients." Acta Oncol **35**(2): 171-7.
- Parkin, D. M., F. I. Bray, et al. (2001). "Cancer burden in the year 2000. The global picture." Eur J Cancer **37 Suppl 8**: S4-66.
- Parmar, M. K., V. Torri, et al. (1998). "Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints." Stat Med **17**(24): 2815-34.
- Phan, J., A. Mazloom, et al. (2010). "Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy." J Clin Oncol **28**(27): 4170-6.
- Reyes, F., E. Lepage, et al. (2005). "ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma." N Engl J Med **352**(12): 1197-205.
- Ries, L., D. Melbert, et al. (2007) "SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005." National Cancer Institute, Bethesda, MD,

- http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005, posted in November 2007, accessed in October 2008 **Volume**, DOI:
- Riley, R. D., A. J. Sutton, et al. (2004). "Sensitivity analyses allowed more appropriate and reliable meta-analysis conclusions for multiple outcomes when missing data was present." *J Clin Epidemiol* **57**(9): 911-24.
- Smith, C. T., P. R. Williamson, et al. (2005). "An overview of methods and empirical comparison of aggregate data and individual patient data results for investigating heterogeneity in meta-analysis of time-to-event outcomes." *J Eval Clin Pract* **11**(5): 468-78.
- Sterne, J. A. C., M. Egger, et al. (2001). *Investigating and dealing with publication and other biases*. In: Egger, M. Smith, G. D. Altman, D.G., editors. *Systematic reviews in health care: Metaanalysis in context*. London, BMJ Publication Group.
- Stuck, A. E., L. Z. Rubenstein, et al. (1998). "Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Asymmetry detected in funnel plot was probably due to true heterogeneity." *BMJ* **316**(7129): 469; author reply 470-1.
- Thompson, S. G. (1994). "Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated." *BMJ* **309**(6965): 1351-5.
- Tierney, J. F., L. A. Stewart, et al. (2007). "Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis." *Trials* **8**: 16.
- Tilly, H., E. Lepage, et al. (2003). "Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma." *Blood* **102**(13): 4284-9.
- Tondini, C., M. Zanini, et al. (1993). "Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's lymphomas." *J Clin Oncol* **11**(4): 720-5.
- van der Maazen, R. W., E. M. Noordijk, et al. (1998). "Combined modality treatment is the treatment of choice for stage I/IE intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphomas." *Radiother Oncol* **49**(1): 1-7.
- Vaughan Hudson, B., G. Vaughan Hudson, et al. (1994). "Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy." *Br J Cancer* **69**(6): 1088-93.
- Vose, J. M., B. K. Link, et al. (2001). "Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* **19**(2): 389-97.
- Williamson, P. R., C. T. Smith, et al. (2002). "Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes." *Stat Med* **21**(22): 3337-51.
- Wirth, A. (2007). "The rationale and role of radiation therapy in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Rituximab era." *Leuk Lymphoma* **48**(11): 2121-36.

ANEXO 2 – Artigo Original Publicado

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Is there a role for consolidative radiotherapy in the treatment of aggressive and localized Non-Hodgkin Lymphoma? A systematic review with meta-analysis

Lucas Vieira dos Santos^{1,2}, João Paulo da Silveira Nogueira Lima^{1,2}, Carmen Sílvia Passos Lima³, Emma Chen Sasse² and André Deeke Sasse^{2,3*}

Abstract

Background: Chemotherapy is the mainstay of non-Hodgkin lymphoma (NHL) treatment. Based on expert opinion, the use of radiotherapy (RT) is currently preferred in some institutions as consolidative treatment for patients with localized disease. The lack of conclusive data coming from conflicting studies about the impact of treatment demands a systematic review, which could provide the most reliable assessment for clinical decision-making. We evaluate the addition of RT post-CT, for aggressive and localized NHL (ALNHL).

Methods: Randomized controlled trials (RCT) that evaluated chemotherapy alone versus chemotherapy plus RT were searched in databases. The outcomes were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR) and toxicity. Risk ratio (RR) and hazard ratio (HR) with their respective 95% confidence intervals (CI) were calculated using a fixed-effect model.

Results: Four trials (1,796 patients) met the inclusion criteria. All trials tested the use of RT after systemic therapy comprising anthracycline-based chemotherapy. This systematic review showed that RT enhances PFS after chemotherapy (hazard ratio [HR] 0.81; 95% CI 0.67-0.98; $p=0.03$), with no impact on ORR and OS. Some heterogeneity between trials could limit the conclusions about OS. Toxicity data could not be pooled due to differences in reporting adverse events.

Conclusions: This systematic review with meta-analysis shows no improvement in survival when adding RT to systemic therapy for ALNHL. Our conclusions are limited by the available data. Further evaluations of new RT technologies and its association with biologic agents are needed.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma, Consolidative radiotherapy, Meta-analysis, Systematic review

Background

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the sixth most common cause of cancer death in the world [1]. About 300,000 new cases of NHL occur every year, accounting for nearly 3% of all new cases of cancer. Among them, more than half will die due to NHL [2].

There are several classifications currently in use for NHL that are somewhat overlapping. The Revised European American Lymphoma (REAL) classification [3] was initially proposed. However, a REAL-based classification is now widely accepted, also known as the World Health Organization (WHO) classification for hematologic malignancies. This classification is based on cell of origin, maturity, morphology, immunophenotype, genetic and clinical features [4]. Considered outdated by many, the International Working Formulation [5] (WF) had divided NHL in low, intermediate and high grade, based on morphology and natural history. It remains important

* Correspondence: sasse@cevon.com.br

²CEVON – Centro de Evidências em oncologia, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brazil

³Departamento de Clínica Médica, Centro de Evidências em Oncologia – CEVON, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP CEP 13083-970, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

