

**Análogo da platina associado à
camptotecina ou ao etoposídeo em
quimioterapia de primeira linha para câncer
de pulmão pequenas células, doença
extensa: revisão sistemática e metanálise**

JOÃO PAULO DA SILVEIRA NOGUEIRA LIMA

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANÁLOGO DA PLATINA ASSOCIADO À CAMPTOTECINA OU AO
ETOPOSÍDIO EM QUIMIOTERAPIA DE PRIMEIRA LINHA PARA
CÂNCER DE PULMÃO PEQUENAS CÉLULAS, DOENÇA EXTENSA:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.

JOÃO PAULO DA SILVEIRA NOGUEIRA LIMA

Tese de Doutorado apresentada à Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para a obtenção do título de Doutor em Clínica Médica, área de concentração em Clínica Médica, sob orientação do Prof. Dr. André Deeke Sasse e co-orientação da Profa. Dra. Carmen Sílvia Passos Lima.

Campinas, 2012.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

L628a	Lima, João Paulo da Silveira Nogueira, 1980 - Análogo da platina associado à camptotecina ou ao etoposido em quimioterapia de primeira linha para câncer de pulmão pequenas células doença extensa: revisão sistemática e metanálise. / João Paulo da Silveira Nogueira Lima. – Campinas, SP : [s.n.], 2012. Orientador : André Deeke Sasse Coorientador : Carmen Silvia Passos Lima Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. 1. Neoplasias pulmonares. 2. Revisão sistemática. 3. Quimioterapia. 4. Camptotecina. I. Sasse, André Deeke. II. Lima, Carmen Silvia Passos. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.
-------	---

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Platinum analog associated to camptothecin versus platinum analog associated to etoposide as first-line chemotherapy for small cell lung cancer extensive disease: systematic review and meta-analysis

Palavras-chave em inglês:

Lung neoplasms

Chemotherapy

Meta-analysis

Camptothecin

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Clínica Médica

Banca examinadora:

André Deeke Sasse [Orientador]

Luiz Carlos Teixeira

José Barreto Campello Carvalheira

Sandro José Martins

Carlos Gil Moreira Ferreira

Data da defesa: 27-01-2012

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Banca examinadora da tese de Doutorado

João Paulo da Silveira Nogueira Lima

Orientador: Prof. Dr. André Deeke Sasse

Membros:

1. Prof. Dr. Carlos Gil Moreira Silveira

2. Prof. Dr. Sandro José Martins

3. Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira

4. Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalheira

5. Prof. Dr. André Deeke Sasse

Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 27/01/2012

À minha esposa Priscila, por tudo que ela representa.

AGRADECIMENTOS.

Aos meus pais, Regina e Airton, que além de oferecerem amor pleno e incondicional são meus maiores exemplos de retidão e perseverança.

Ao grande amigo Lucas dos Santos, cuja ajuda constante e certa possibilitou vencer inúmeros obstáculos na feitura desta tese.

À profa. Dra. Carmen Lima, que me apoiou de todas as formas possíveis na concretização desta tese.

Ao meu orientador, prof. Dr. André Sasse, que desde sempre depositou total confiança em mim, o que permitiu multiplicar o conhecimento e criar uma amizade.

Resumo

Introdução: a superioridade de regimes baseados em camptotecinas sobre os regimes baseados em etoposídeo para câncer de pulmão de células pequenas, doença extensa, (CPCP-DE) é assunto amplamente debatido com achados contraditórios nos estudos randomizados que compararam estas combinações. Variações farmacogenômicas entre etnias surgiram como hipótese para justificar estas diferenças. Com objetivo de elucidar esta dúvida e mensurar a extensão de um eventual benefício, realizamos uma revisão sistemática e metanálise.

Métodos: Revisão sistemática da literatura com metanálise. Foram elegíveis estudos randomizados controlados que comparassem o uso de análogo de platina associado ou à camptotecina (irinotecano ou topotecana) ou ao etoposídeo como tratamento de primeira linha para CPCP-DE. Buscamos estes estudos nas bases PubMed, EMBASE, CENTRAL, LILACS e nos sítios eletrônicos dos congressos da ASCO, ESMO, ECCO e IASLC. As avaliações de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão mediana (SLP) foram apresentadas como *hazard ratio* (HR) enquanto a taxa de resposta tumoral (RT), toxicidades graves e sobrevida global em um e dois anos foram expressas através de *odds ratio* (OR). Os intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada desfecho. A metanálise utilizou método de efeitos randômicos, sendo a heterogeneidade entre estudos expressa através do índice de heterogeneidade I^2 . Avaliação de subgrupos conforme origem geográfica dos estudos foi realizada e o teste de interação foi utilizado para identificar eventuais

diferenças. Irinotecano-platina (IP) e topotecana-platina (TP) foram avaliados separadamente.

Resultados: 615 referências foram avaliadas, sendo selecionados nove estudos (3527 pacientes). Dois estudos compararam TP *versus* EP enquanto sete compararam IP *versus* EP. A metáanálise demonstrou que IP é capaz de aumentar a sobrevida global (1965 pacientes, HR = 0,87; 95% CI 0,80-0,95; P=0,002; I²=0%) e sobrevida global em um ano (HR = 0,74; IC95% 0,60-0,91; P = 0,004; I² = 14%), sem contudo, aumentar claramente a sobrevida livre de progressão, ou resposta tumoral. IP levou à maior incidência de toxicidades gastrointestinais e menos hematológicas. A avaliação de subgrupos conforme origem geográfica não identificou diferença na extensão de benefício em sobrevida global e em um ano (interação ocidente *versus* oriente P = 0,34 e P = 0,08 respectivamente) com IP. Na análise de sobrevida global em dois anos, IP é superior a EP em pacientes europeus e asiáticos, sem contudo trazer ganho para pacientes da América do Norte (OR 1,05; IC95% 0,65-1,69; P = 0,85; interação América do Norte *versus* Europa, P = 0,009; interação América do Norte *versus* Ásia, P = 0,02). IP aumenta a sobrevida livre de progressão para pacientes orientais (HR = 0,61; IC95% 0,45 – 0,84; P = 0,01) sem ter impacto nos pacientes ocidentais (HR = 0,96; IC95% 0,82 – 1,13; P = 0,65%) com diferença estatisticamente significativa entre estes dois grupos (interação ocidente *versus* oriente, P = 0,03). O teste de interação não identificou impacto em taxa de resposta tumoral ao esquema IP conforme a origem geográfica (interação ocidente *versus* oriente P = 0,07). Nas diversas toxicidades avaliadas, não houve diferença entre

pacientes ocidentais e orientais. A metáanálise de TP *versus* EP não foi possível devido à heterogeneidade em todos os desfechos avaliados.

Conclusão: O presente estudo confirma que IP aumenta sobrevida global tanto para pacientes ocidentais quanto orientais. A sobrevida livre de progressão sob o regime IP e a sobrevida global em dois anos parecem diferir conforme a origem geográfica, enquanto a taxa de resposta e tolerância não. IP pode ser considerado um novo padrão terapêutico para CPCP-DE em todo o globo, com diferenças regionais que merecem avaliação mais profunda.

Abstract

Background: Superiority of camptothecin regimens over etoposide - both combined with platinum analogs - in extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) has been extensively debated, with contradictory results in randomized trials worldwide. Ethnic and pharmacogenomical issues were hypothesized as major causes for these divergent findings. A systematic review was sought to elucidate this confounding scenario.

Methods: Randomized controlled trials comparing first-line camptothecin (either irinotecan or topotecan)-platinum doublets (CP) *versus* etoposide-platinum doublets (EP) in ED-SCLC patients were searched in PubMed, EMBASE, and CENTRAL databases, ESMO, ASCO, and IASLC meeting proceedings. Meta-analyses were performed using random-effects model. Overall survival (OS) and Progression Free survival (PFS) were pooled as hazard ratio (HR), whereas response rate and toxicity

were computed as odds ratio (OR). Pertinent 95% confidence intervals (CI) were calculated for all outcomes. Heterogeneity was measured by I^2 . Subgroup analyses were undertaken comparing the geographical area of study and interaction tests were used to evaluate any existing differences found among subgroups. Irinotecan-platinum (IP) and topotecan-platinum (TP) trials were evaluated separately.

Results: Nine studies (3527 patients) were included. IP improved median OS (1965 patients; HR = 0.87; 95% CI 0.80- 0.95; P=0.002; I^2 =0%) and one year OS (HR = 0.74; IC95% 0.60-0.91; P = 0.004; I^2 = 14%). PFS meta-analysis of IP *versus* EP was not feasible due to impending heterogeneity (I^2 =80%), as response rate meta-analysis (I^2 =56%; absolute response rates: IP = 52%, EP = 50%). There was more severe gastrointestinal toxicity with IP than EP, but less hematological toxicity. The median, and the one year OS analyses according to geographical area demonstrated that eastern and western patients experienced similar benefit from IP (interaction test Western trials *versus* Eastern trial, P=0.34 and P=0.08 respectively); however the two year OS analysis according to continental origin stated that European and Asian patients derived benefit from IP, whereas North Americans did not (interaction North America *versus* Europe, P = 0.009; North America *versus* Asia, P = 0.02). IP improved progression free survival in the Eastern trial (HR = 0.61; CI95% 0.45 – 0.84; P = 0.01), while it had no impact in Western trials (HR = 0.90; CI95% 0.78 – 1.03; P = 0.13; I^2 = 24%) with difference according to geographical origin (interaction test Western *versus* Eastern trials, P = 0.03). There was no identifiable difference in response rate to IP due to trial origin (interaction test, P = 0.07). In all toxicity sought,

there was no suggestion of different toxicity according to trial origin. The meta-analysis of TP was not reliable due to impending heterogeneity in all outcomes.

Conclusion: The present meta-analysis demonstrated that IP improved median and one year OS for both Western and Eastern patients. The activity of IP in terms of PFS and two year OS may be subject of geographical origin of patients ,while IP tolerance seemed to be stable. The present findings corroborate the role of IP as a new standard of care for SCLC-ED worldwide, with regional differences that merit further appraisal.

Listas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: representação esquemática do resultado da busca de estudos.....	48
Figura 2: <i>Funnel Plot</i> de viés de publicação.....	49
Figura 3: metáanálise de sobrevida global camptotecina associada a análogo de platina <i>versus</i> etoposídeo associado a análogo de platina.....	56
Figura 4: metáanálise de sobrevida global na comparação irinotecano associado a análogo de platina <i>versus</i> etoposídeo associado a análogo de platina.....	57
Figura 5: metáanálise de sobrevida global em um ano na comparação irinotecano associado a análogo de platina <i>versus</i> etoposídeo associado a análogo de platina.....	58
Figura 6: metáanálise de sobrevida livre de progressão na comparação irinotecano associado a análogo de platina <i>versus</i> etoposídeo associado a análogo de platina.....	59
Figura 7: metáanálise de sobrevida livre de progressão na comparação topotecana associado a análogo de platina <i>versus</i> etoposídeo associado a análogo de platina.....	61
Figura 8: metáanálise da taxa de resposta tumoral na comparação irinotecano associado a análogo de platina <i>versus</i> etoposídeo associado a análogo de platina.....	62
Figura 9: metáanálise da taxa de resposta tumoral na comparação topotecana associado a análogo de platina <i>versus</i> etoposídeo associado a análogo de platina.....	63
Figura 10: Adesão ao tratamento na comparação irinotecano associado a análogo de platina <i>versus</i> topotecana associado a análogo de platina.....	68

- Figura 11:** Adesão ao tratamento na comparação topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina.....68
- Figura 12:** metáanálise de sobrevida global - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (ocidente *versus* oriente).....72
- Figura 13:** metáanálise de sobrevida global - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (Europa *versus* Ásia; Europa *versus* América do Norte).....73
- Figura 14:** metáanálise de sobrevida global em um ano - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (ocidente *versus* oriente).....74
- Figura 15:** metáanálise de sobrevida global em um ano - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (Europa *versus* Ásia; Europa *versus* América do Norte).....75
- Figura 16:** metáanálise de sobrevida global em dois anos - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (Europa *versus* Ásia; Europa *versus* América do Norte).....76
- Figura 17:** metáanálise de sobrevida livre de progressão - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (ocidente *versus* oriente).....77

Figura 18: metáanálise de sobrevida livre de progressão - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (Ásia *versus* Europa, América do Norte *versus* Europa).....79

Figura 19: metáanálise de taxa de resposta - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (ocidente *versus* oriente).....80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: características metodológicas dos estudos incluídos.....	51
Tabela 2: características dos pacientes dos estudos incluídos.....	52
Tabela 3: características das intervenções dos estudos incluídos.....	53
Tabela 4: toxicidades graves nos estudos irinotecano associado a análogo de platina <i>versus</i> etoposídeo associado a análogo de platina.....	64
Tabela 5: toxicidades inter-braços dos estudos Lara <i>et al</i> e Noda <i>et al</i>	65
Tabela 6: toxicidades graves nos estudos topotecana associado a análogo de platina <i>versus</i> etoposídeo associado a análogo de platina.....	66
Tabela 7: Análise de sensibilidade conforme metodologia dos estudos incluídos.....	70
Tabela 8: Sobrevida Global em dois anos conforme origem geográfica (inter- continentes).....	76
Tabela 9: toxicidade da combinação irinotecano associado a análogo de platina <i>versus</i> etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica.....	82

LISTA DE ABREVIATÖES E SIGLAS

ADS	André Deeke Sasse
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CPCP-DE	Câncer de pulmão pequenas células doença extensa
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
ECCO	<i>European Cancer Organization</i>
EP	Etoposídeo associado a análogo de platina
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IP	Irinotecano associado a análogo de platina
JPL	João Paulo Lima
LVS	Lucas Vieira dos Santos
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NNTd	Número necessário para tratar e causar dano
NNTb	Número necessário para tratar e causar benefício
OR	<i>Odds Ratio</i>
RR	Risco Relativo
TP	Topotecana associado a análogo de platina
VALG	<i>Veterans Administration Lung Study Group</i>
Var	Variância

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. OBJETIVOS E HIPÓTESE	31
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	32
2.2. HIPÓTESE	32
3. MÉTODOS.....	33
3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS	34
3.1.1. Pacientes	34
3.1.2. Tipos de intervenção	34
3.1.3. Desfechos clínicos medidos	34
3.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA SELEÇÃO DOS ARTIGOS	35
3.2.1. Bases de Dados Eletrônicas	35
3.2.2. Busca por referências de estudos	36
3.2.3. Busca em bases de dados de estudos em andamento (estudos não publicados)	37
3.2.4. Pesquisa em resumos de congressos científicos relevantes	37
3.3. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	38
3.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	38
3.5. EXTRAÇÃO DOS DADOS	39
3.6. ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS DADOS	40
3.7. METÁNALISE	41
3.7.1. Metáanálise de desfechos clínicos dicotômicos	42
3.7.2. Metáanálise dos desfechos clínicos quantitativos relativos ao tempo para um desfecho clínico (sobrevida global e sobrevida livre de progressão mediana)	44
3.7.3. Análise de heterogeneidade e sensibilidade	45
3.7.4. Análise de subgrupos	47
4. RESULTADOS	49
4.1. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS	50
4.3. RANDOMIZAÇÃO - VIÉS DE SELEÇÃO DE PACIENTES	56
4.4. MASCARAMENTO DOS AVALIADORES - VIÉS DE DETECÇÃO	56
4.5. MANEJO DAS PERDAS DE SEGUIMENTO – VIÉS DE PERDA	56
4.6. ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAMENTO	57
4.7. METÁNALISE	57
4.7.1. Sobrevida Global	57
4.7.1.1 Sobrevida Global - irinotecano associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	58
4.7.1.1.1 Sobrevida Global - irinotecano associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	58
4.7.1.2 Sobrevida Global em um ano - irinotecano associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	59
4.7.1.1.3 Sobrevida Global em dois anos - irinotecano associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	60
4.7.1.2 Sobrevida Global - topotecana associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	60
4.7.2. Sobrevida Livre de Progressão	61
4.7.2.1 Sobrevida Livre de Progressão – irinotecano associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	61
4.7.2.2. Sobrevida Livre de Progressão topotecana associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	62
4.7.3. Taxa de resposta tumoral	62

4.7.3.1 Taxa de resposta tumoral irinotecano associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	62
4.7.3.2. Taxa de resposta tumoral topotecana associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	63
4.7.4. Toxicidades severas	64
4.7.4.1 Toxicidades severas da comparação irinotecano associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	64
4.7.4.2 Toxicidades graves da comparação topotecana associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	66
4.7.5 Análise de qualidade de vida (QdV)	67
4.7.6 Capacidade de completar o número prescrito de ciclos de quimioterapia.....	68
4.7.6.1 Capacidade de completar o número prescrito de ciclos de quimioterapia na comparação-irinotecano associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina.....	68
4.7.6.2 Capacidade de completar o número prescrito de ciclos de quimioterapia na comparação topotecana associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina	69
4.7.7 Análise de sensibilidade.....	70
4.7.8 Análise de subgrupos conforme a origem geográfica dos estudos	72
4.7.8.1.1 Sobrevida Global - irinotecano associado a análogo versus etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente versus oriente e inter-continentes)	72
4.7.8.1.2 Sobrevida global em um ano irinotecano associado a análogo versus etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente versus oriente e inter-continentes).....	74
4.7.8.1.3 Sobrevida global em dois anos - irinotecano associado a análogo versus etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente versus oriente e inter-continentes).....	76
4.7.8.2 Sobrevida livre de progressão irinotecano associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente versus oriente e inter-continentes).....	78
4.7.8.3 Taxa de resposta tumoral irinotecano associado a análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente versus oriente e inter-continentes).....	80
4.7.8.4 Toxicidades graves irinotecano análogo de platina versus etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente versus oriente)	82
5. DISCUSSÃO	84
6. CONCLUSÃO	93
ANEXO 1: ESTRATÉGIA DE PESQUISA UTILIZADA NA BASE DE DADOS PUBMED:	96
ANEXO 2: ESTRATÉGIA DE PESQUISA A SER USADA NA BASE DE DADOS LILACS®:	97
ANEXO 3 - ESTRATÉGIA DE PESQUISA A SER USADA NAS BASES DE DADOS EMBASE® E CENTRAL®:	99
ANEXO 4: QUADRO DE PERFORMANCE STATUS DEFINIDO PELO EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP	101
ANEXO 5 – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO	102
ANEXO 6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
ANEXO 7 – VERSÃO DO ARTIGO SUBMETIDO E ACEITO PELO JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY	111

1. INTRODUÇÃO

Apesar da recente redução na incidência, o câncer primário de pulmão permanece como o maior responsável por mortes causadas por cânceres no mundo, e deve continuar liderando esta lista nas próximas décadas.^{1, 2} Embora possamos genericamente nos referir ao termo câncer de pulmão, é sabido há bastante tempo que este termo serve como um “guarda-chuva”, abrigando diferentes doenças originadas do parênquima pulmonar, com comportamento e prognóstico distintos.³

A primeira distinção entre as diferentes entidades nosológicas que compõem o câncer de pulmão baseou-se em análise histológica simples através de microscopia óptica e colorações convencionais. Com uso destes métodos, os cânceres de pulmão eram divididos em dois tipos: o tipo pequenas células – também chamados de *oat cell tumors* – e o tipo não pequenas células – melhor caracterizados como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, indiferenciado ou de grande células. Por décadas, esta dicotomia histológica foi suficiente para orientar o manejo terapêutico destas doenças. Contudo, avanços recentes demonstraram que há diversas entidades espuriamente agrupadas como “não pequenas células”; cada uma com fatores de risco, características clínicas e respostas terapêuticas singulares.⁴⁻⁶

Mesmo após a diminuição da incidência nos países de alta renda ao longo das três últimas décadas, o câncer de pulmão de pequenas células ainda é um grave problema: esta doença representa 13% dos casos de câncer de pulmão, sendo responsável por 240 mil casos novos e 200 mil óbitos ao ano no mundo.² Como a etiologia do câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) está muito ligada ao

tabagismo – mais de 95% dos casos estão diretamente relacionados ao consumo de tabaco⁷ – este cenário pode ainda ser mais grave em áreas onde o consumo de cigarro apenas muito recentemente começou a diminuir, como Ásia e Europa oriental.⁸

Apenas recentemente foram caracterizadas as células capazes de perpetuar o CPPC, chamadas de células-tronco tumorais.⁹ Histologicamente, estes tumores são constituídos por células pequenas, redondas, com bordas pouco definidas, pobres em citoplasma e com núcleos proporcionalmente grandes. Costumam expressar marcadores de linhagem epitelial – TTF-1 e CK-7 – e linhagem neuroendócrina – cromogranina, sinaptofisina e CD56. Estes marcadores auxiliam no diagnóstico diferencial com outros tumores de células redondas azuis, como linfomas e tumores de linhagem neuroectodérmica.¹⁰

O CPPC é um dos mais devastadores tipos de câncer, com tempo médio de duplicação tumoral de apenas 38 dias.⁹ Esta alta taxa de replicação tumoral se traduz em uma doença bastante agressiva, com acometimento precoce de órgãos distantes através de metástases por via hematológica e linfática, e pode explicar porque dois terços dos pacientes são diagnosticados com estágio avançado, chamado doença extensa.¹¹ O estágio definido como doença extensa caracteriza-se pelo acometimento pleural ipsilateral ao tumor ou extensão de doença além do hemitórax de origem, através da presença de metástases a distância. Esta divisão é baseada no clássico estudo do *Veterans Administration Lung Study Group* (VALG).¹² Há um estadiamento mais recente e preciso, organizado pela *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), contudo a dicotomia oferecida

pelo VALG é extremamente útil no manejo dos pacientes, por refletir não só o prognóstico mas também as possibilidades terapêuticas.^{13, 14}

Caso não seja oferecido tratamento, a expectativa de sobrevida mediana do câncer de pulmão de pequenas células doença extensa (CPCP-DE) é de cerca de 2 a 3 meses. Os pacientes com CPCP-DE comumente se apresentam bastante sintomáticos, não só pelos sintomas pulmonares causados pela massa tumoral próxima a grandes vias aéreas, mas também pelos sintomas desencadeados pelas metástases e pelas frequentes síndromes para-neoplásicas, tais como caquexia e secreção inapropriada de hormônio antidiurético.⁸

Há mais de quatro décadas, a quimioterapia se tornou o elemento principal no manejo do CPCP-DE sendo a radioterapia também cada vez mais utilizada.^{15, 16} Esta doença é sabidamente sensível a quimioterapia, com descrições de redução de volume tumoral em mais de 70% dos pacientes submetidos à quimioterapia e, em raríssimos casos, até mesmo cura.^{3, 17} Contudo, o controle de doença costuma ser efêmero, durando apenas alguns meses, tempo necessário para a doença mostrar-se ativa novamente e levar o paciente a morte. Este aparente paradoxo, ser altamente quimiossensível e mesmo assim fatal é um cenário inalterado desde o primeiro estudo randomizado que avaliou a eficácia da ciclofosfamida *versus* placebo para CPCP-DE.¹⁸ Neste estudo randomizado, os pacientes alocados para tratamento quimioterápico com ciclofosfamida monoterapia alcançaram uma sobrevida global duas vezes maior do que aqueles que receberam placebo.

Desde o estudo de Green *et al*, houve alguns relevantes avanços no tratamento do CPCP-DE. Em 1978, um estudo randomizado comparou poliquimioterapia – no caso a combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina e dacarbazina – *versus* monoterapia com ciclofosfamida como tratamento de primeira linha para CPCP-DE.¹⁹ Neste estudo conduzido por Lowenbrau *et al*, os pacientes alocados para poliquimioterapia obtiveram melhor sobrevida global e taxa de resposta tumoral do que aqueles em monoterapia, com significância clínica e estatística. Outro estudo randomizado confirmou que poliquimioterapia era superior a monoterapia com etoposídeo.²⁰ A poliquimioterapia tornou-se o tratamento de escolha para pacientes capazes de tolerá-la.^{14, 16}

Os regimes quimioterápicos mais utilizados na atualidade combinam drogas capazes de lesar ou alterar conservação ou topologia do DNA, tais como o etoposídeo, antraciclinas, camptotecinas, gencitabina e análogos da platina (carboplatina ou cisplatina).^{17, 21, 22} As combinações mais estudadas e utilizadas no ocidente são a dupla etoposídeo e análogo de platina (EP) e o trio vincristina, antraciclina e ciclofosfamida (VAC).^{14, 16} Os regimes VAC e EP utilizam medicações distintas que, contudo, tem mecanismos anti-tumorais similares.²³⁻²⁶

O mais relevante estudo randomizado ocidental que comparou EP *versus* VAC como primeira linha para pacientes com CPPC doença limitada ou extensa, demonstrou que a sobrevida global, com dois e cinco anos de seguimento favoreceu o esquema EP.²⁷ No subgrupo CPCP-DE, a sobrevida global com EP foi de 8,4 meses e com CAV foi de 5,8 meses, sem ter havido significância estatística. Contudo, esta análise de subgrupo não tinha poder para identificar uma diferença

cl clinicamente significativa. Outro estudo em população japonesa não encontrou diferença em sobrevida global entre EP (9,9 meses) e CAV (9,9 meses), embora a taxa de resposta do EP (78%) tenha sido significativamente superior a do regime CAV (55%, $P < 0,05$).¹⁷ Dentre os esquemas com análogo de platina, o regime EP vem sendo considerado o esquema padrão para tratamento de primeira linha de pacientes com CPCP-DE.^{13, 28, 29}

Os pacientes com CPPC cuja doença permanece controlada por pelo menos três meses após o fim da quimioterapia, podem ser considerados portadores de doença “sensível a quimioterapia” e, no momento da progressão tumoral, podem ser submetidos ao mesmo esquema quimioterápico aplicado com alguma expectativa de controle.¹⁴ Já os pacientes cuja doença avança antes de três meses - doença resistente ou refratária - contam com muito poucas opções para o manejo de sintomas, tais como medicamentos analgésicos, radioterapia antiálgica e quimioterapia de resgate. Estes regimes quimioterápicos se baseavam no racional teórico de expor a doença a drogas potencialmente ativas e que ainda não haviam sido utilizadas no tratamento do paciente.³⁰

Em 2006, um estudo randomizou 141 pacientes com CPPC que progrediram após quimioterapia e não eram candidatos a quimioterapia intravenosa para tratamento de suporte ou topotecana oral, uma camptotecina.³¹ Os pacientes tratados com topotecana alcançaram uma sobrevida global de 6 meses enquanto o grupo em tratamento de suporte exclusivo alcançou uma sobrevida de 3 meses (P -valor da comparação de sobrevida global = 0,01). Além desta discreta melhora em sobrevida global, o uso de topotecana esteve relacionado a uma menor queda em

qualidade de vida quando comparado ao grupo em tratamento de suporte exclusivo. O uso de topotecana trouxe benefício a todos os grupos de pacientes (doença resistente ou sensível à quimioterapia; bom ou mau estado desempenho) sendo uma opção válida como segunda linha para pacientes com CPPC recidivado.³² Mais recentemente, o uso da anrubicina, droga integrante da classe das antraciclinas, trouxe uma nova possibilidade terapêutica para os pacientes em tratamento de segunda linha.^{33, 34}

Inicialmente o uso de radioterapia profilática em crânio para pacientes com CPPC pareceu ser de pouca valia.³⁵ Contudo, estudos posteriores identificaram ganho em sobrevida global com seu uso em pacientes com resposta tumoral completa ou parcial após quimioterapia.^{15, 36} Para pacientes com resposta completa após quimioterapia, a radioterapia profilática aumentou a sobrevida aos três anos de 15% para 21%, com um $P = 0,01$. Para pacientes com alguma resposta (completa ou parcial) a radioterapia profilática aumentou a sobrevida global ao um ano de 13% para 27%. É interessante ressaltar que o primeiro estudo que demonstrou de maneira clara este ganho de sobrevida global foi uma revisão sistemática e metánalise.³⁶

Além do refinamento do uso de radioterapia e terapia de segunda linha, houve poucas mudanças no cenário do CPCP-DE: há vinte anos o tratamento de primeira linha é o mesmo: etoposídeo associado a uma platina.³⁷

Contudo, em 2002, o estudo japonês JCOG 9511 conduzido por Noda *et al.* testou a combinação irinotecano-cisplatina *versus* EP como primeira linha em 154

pacientes com CPCP-DE.²² Este estudo foi interrompido precocemente devido a grande diferença em sobrevida global favorecendo o braço experimental após a segunda análise interina planejada. Neste estudo, os 77 pacientes que utilizaram EP tiveram um sobrevida global de 9,4 meses enquanto os 77 pacientes que utilizaram IP tiveram uma sobrevida global de 12,8 meses, com um P-valor desta comparação de 0,002. A sobrevida global aos dois anos de seguimento foi de 5,2% no braço EP enquanto que no braço experimental, irinotecano associado a cisplatina, 19,5% dos pacientes permaneciam vivos. A taxa de resposta tumoral e sobrevida livre de progressão tumoral também foram francamente favoráveis ao esquema experimental irinotecano associado a cisplatina.

Os resultados surpreendentes do braço experimental do estudo japonês desencadearam uma onda de interesse por esta medicação, o irinotecano. Esta medicação é um derivado semissintético de um alcaloide extraído da planta *Camptotheca acuminata*. O irinotecano e seu metabólito ativo, SN-38, inibem a topoisomerase I, alterando a topologia do DNA o que leva a quebras do DNA.^{25, 38, 39} Outra camptotecina, o topotecana, posteriormente demonstrou ser capaz de aumentar a sobrevida global de pacientes com CPCP-DE em que a doença havia progredido após uma primeira linha de tratamento.³¹

Esta onda de interesse levou a realização de vários estudos randomizados controlados com população ocidental testando camptotecina em primeira linha. Os primeiros a terem resultados maduros foram conduzidos no Canadá, Estados Unidos da América e Austrália.^{40, 41} As populações que compuseram estes estudos, bem como as doses de medicamentos usados no braço experimental e controle, foram

similares entre si e ao estudo JCOG 9511. Contudo, os resultados foram desapontadores, pois não se demonstrou ganho em nenhum desfecho clínico com uso da combinação irinotecano associado a cisplatina. Muitas hipóteses foram levantadas sobre o porquê desta ausência de benefício nos estudos posteriores: diferenças farmacogenômicas entre pacientes ocidentais e orientais⁴²⁻⁴⁴, presença de viés devido ao fechamento precoce do primeiro estudo,⁴⁵ ou mesmo acaso.

Outros estudos randomizados confirmatórios realizados na Europa trouxeram resultados ainda mais complexos. Um deles, conduzido na Europa continental e Escandinávia, comparou etoposídeo oral associado à carboplatina *versus* irinotecano associado à carboplatina.⁴⁶ Neste estudo, os pacientes alocados no braço irinotecano associado a carboplatina tiveram uma sobrevida global de 8,5 meses enquanto a sobrevida global dos pacientes alocados no braço EP foi de 7,1 meses, com um P-valor de 0,02. A sobrevida global em um ano também foi melhor no braço irinotecano associado a carboplatina (34%) do que no braço EP (24%). A análise de qualidade de vida favoreceu o braço experimental irinotecano associado a carboplatina.

Outro estudo europeu ainda na fase II, conduzido por Schmittel *et al*, mostrou que a combinação irinotecano associado a cisplatina quando comparada a combinação etoposídeo associado a carboplatina, era capaz de aumentar a sobrevida livre de progressão.⁴⁷ Na época de publicação, os resultados em sobrevida global eram precoces, porém animadores o suficiente para seguir com a fase III do estudo.

Além dos estudos que testaram irinotecano associado a análogo de platina em primeira linha, outros dois estudos ocidentais testaram a combinação de topotecana associado a análogo de platina *versus* EP em primeira linha, com resultados negativos.^{48, 49}

O computo final destes estudos ocidentais é fonte de acalorado debate. O único estudo ocidental com dados positivos, conduzido por Hermes *et al*, foi alvo de inúmeras críticas, uma vez que utilizou etoposídeo oral e não intravenoso, admitiu pacientes com mau estado desempenho e programou reduções de dose dos quimioterápicos apenas baseadas na idade e estado clínico dos pacientes.⁵⁰ O outro estudo ocidental com resultados encorajadores estava ainda nas fases preliminares, sem dados de sobrevida global.⁴⁷

A falta de dados conclusivos, a existência de estudos com resultados conflitantes e a suspeita de impacto da etnia dos pacientes nos desfechos clínicos dificultam sobremaneira a tomada de decisão clínica sobre qual combinação de quimioterápicos seria a mais indicada no tratamento de primeira linha no CPCP-DE. Assim é fundamental produzir uma nova evidência mais robusta sobre este tema. Considerando o volume de informação proveniente de estudos randomizados presentemente disponíveis, é razoável supor que uma revisão sistemática possa auxiliar na formação de uma melhor evidência.

A revisão sistemática segue os preceitos de um ensaio científico convencional, diferentemente das revisões clássicas (revisões narrativas). A revisão sistemática busca responder uma única dúvida, obedece a uma metodologia pré-

determinada, utiliza ferramentas consolidadas e limita qualquer conclusão aos resultados encontrados; estas características trazem validade interna e reprodutibilidade. Todo este rigor metodológico justifica o fato de as revisões sistemáticas ocuparem o topo da hierarquia de confiabilidade para decisões clínicas em tratamento, juntamente com os estudos clínicos randomizados com grande amostra.⁵¹⁻⁵⁴

A revisão sistemática proposta neste trabalho é a síntese da literatura que identificará todos os ensaios clínicos realizados sobre o tema, fará uma análise crítica destes estudos, e tentará fornecer um novo resultado extraído da combinação dos estudos pertinentes, trazendo uma evidência mais forte e mais confiável sobre a questão⁵⁵.

2 . OBJETIVOS E HIPÓTESE

2.1. Objetivos específicos:

Avaliar, em pacientes portadores de CPCP-DE incluídos em estudos randomizados, os efeitos da combinação camptotecina associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina quanto aos seguintes desfechos clínicos:

- Sobrevida global;
- Sobrevida livre de progressão;
- Taxa de resposta tumoral;
- Toxicidades graves;
- Qualidade de vida;
- Estes desfechos descritos acima conforme a origem geográfica do estudo (Ocidente *versus* Oriente; América *versus* Europa *versus* Ásia);
- Capacidade de completar o número prescrito de ciclos de quimioterapia;

2.2. Hipótese

A hipótese nula a ser testada é que a combinação camptotecina associado a análogo de platina, em comparação à combinação etoposídeo associado a análogo de platina, não altera o prognóstico dos pacientes com câncer de pulmão de células pequenas, doença extensa, em nenhum dos desfechos clínicos avaliados.

3. MÉTODOS

3.1. Critérios de Inclusão dos Estudos

Foram incluídos os estudos clínicos prospectivos randomizados que compararam o uso de camptotecina (irinotecano ou topotecana) associado a análogo de platina (carboplatina, cisplatina, oxaliplatina ou outro agente platinante) *versus* etoposídeo associado a análogo de platina (carboplatina ou cisplatina) no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de pequenas células doença extensa (CPCP-DE). Nenhuma restrição de linguagem foi imposta na seleção de estudos.

3.1.1. Pacientes

Pessoas de qualquer idade diagnosticadas com câncer de pulmão de pequenas células doença extensa (seja presença de derrame pleural ou metástases além de um hemitórax).

3.1.2. Tipos de intervenção

Estudos clínicos randomizados que comparassem dois grupos de intervenção: grupo controle: Etoposídeo associado a análogo de platina (carboplatina ou cisplatina) *versus* grupo experimental: Camptotecina (irinotecano ou topotecana) associado a análogo de platina (carboplatina ou cisplatina).

3.1.3. Desfechos clínicos medidos

- Sobrevida global;
- Sobrevida global em um ano;
- Sobrevida global em dois anos;

- Sobrevida livre de progressão, conforme definido pelo estudo primário;
- Taxas de resposta tumoral (resposta completa mais resposta parcial);
- Toxicidade grave associada ao tratamento conforme definido pelo *Common Toxicity Criteria* do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos da América;
- Capacidade de completar o número prescrito de ciclos de quimioterapia;
- Sobrevida global conforme origem geográfica do estudo (Ocidente *versus* Oriente; América *versus* Europa *versus* Ásia);
- Sobrevida Livre de Progressão conforme origem geográfica do estudo (Ocidente *versus* Oriente; América *versus* Europa *versus* Ásia);
- Taxa de resposta tumoral conforme origem geográfica do estudo (Ocidente *versus* Oriente; América *versus* Europa *versus* Ásia);
- Toxicidade grave conforme origem geográfica do estudo (Ocidente *versus* Oriente; América *versus* Europa *versus* Ásia).

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 2011. A estratégia de busca objetivou sempre ser o mais sensível possível.⁵⁶

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 camptotecina associada a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de células pequenas, doença extensa.

Na busca, foi utilizada uma extensa combinação de termos do tesouro das bases de dados com termos do título e do resumo para identificação dos estudos clínicos randomizados (ECR) que admitissem pacientes com câncer de pulmão em tratamento quimioterápico paliativo com camptotecina ou etoposídeo. Para o PubMed foi utilizada a estratégia otimizada para identificação de ECR.⁵⁶ Adaptações desta estratégia foram utilizadas para busca no EMBASE e no LILACS. Os detalhes dos termos de busca utilizados nas bases de dados são descritos nos anexos 1, 2 e 3.

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 Organization 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/>)

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*), da IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*), da ECCO (*European Cancer Organisation*), da Sociedade Brasileira de Cancerologia e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica foram revistos eletronicamente de 1995 até 2011.

Dois revisores (João Paulo Lima [JPL] e Lucas Vieira dos Santos [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, 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 (André Deeke Sasse [ADS]) era consultado a fim de saná-la.

Caso o artigo preenchesse os critérios de inclusão, o mesmo 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 tratamentos⁵⁷:

- 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;
- Momento do encerramento do estudo (antes ou após alcançar o número pré-calculado de pacientes);
- Fonte de financiamento do estudo.

Adicionalmente, a avaliação da qualidade metodológica também incluiu:

- Avaliação inicial e descrição dos pacientes incluídos no estudo quanto à presença de metástases cerebrais, hepáticas e estado desempenho conforme escala do Eastern Cooperative Oncology Group (*performance status ECOG scale*) (conforme anexo 4);
- 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. Após a consolidação dos resultados, realizamos a avaliação da qualidade da evidência conforme a escala GRADE.^{58, 59}

3.5. Extração dos dados

Para cada estudo incluído, a extração dos dados foi realizada independentemente por dois pesquisadores (JPL e LVS). Um formulário de extração de dados (anexo 4) adaptado de outro já validado previamente⁶⁰ foi utilizado. Em

caso de divergência entre os pesquisadores, um terceiro pesquisador (ADS) era consultado a fim de saná-la.

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 o uso de camptotecina associada a análogo de platina, em comparação a etoposídeo associado a análogo de platina, não altera o prognóstico dos pacientes com câncer de pulmão de células pequenas, doença extensa, 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 $< 0,05$.^{61, 62}

Os dados foram expressos em *Hazard Ratio* (HR) e *Odds Ratio* usando um intervalo de confiança de 95% (IC95%). Também foram calculados o número necessário para tratar para causar benefício (NNT_b) para análise de taxa de resposta e o número necessário para tratar para causar dano (NNT_d) avaliação de toxicidades.

Para o cálculo de sobrevida global em um ano e dois anos, foi extraído de cada braço (experimental e controle) de cada estudo o número de pacientes que efetivamente contribuiu com informação até o período pré-determinado. Desta forma, os pacientes censurados antes do período foram retirados da análise pertinente. A análise de sobrevida em um e dois anos utilizou a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{N de pacientes vivos e com dados completos de seguimento no momento definido no braço x}}{\text{N de pacientes com dados completos de seguimento no momento definido no braço x}}$$

Abreviações: N: número; x: experimental ou controle.

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 empregadas para o estudo de QdV, dificultando sobremaneira o processo metanalítico.

A análise dos dados foi realizada no programa estatístico RevMan (version 5.1; Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark).

3.7. Metáanálise

Metáanálise é uma técnica estatística que permite a combinação de resultados de vários estudos em um único sumário estatístico ⁶³. 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 o sumário do efeito final do tratamento ⁶³. 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 Begg-Mazumdar.^{64, 65}

3.7.1. Metáanálise de desfechos clínicos dicotômicos

A metáanálise das variáveis dicotômicas – taxa de resposta tumoral, toxicidades graves, sobrevida global em um ano e sobrevida global em dois anos – pode ser realizada de acordo com diversos métodos e o resultado pode ser expresso tanto como RR ou OR⁶⁶⁻⁶⁸. Considerando que o número de eventos dicotômicos esperados em estudos avaliando CPCP-DE é elevado (maior do que 1%), tanto OR ou RR são formas seguras, com pouca chance de sobre- ou subestimação de resultados.^{63, 68} Optamos pelo uso de OR.

A metáanálise de OR de *i* estudos é feita através do método de *generic inverse variance* efeitos randômicos de DerSimonian e Laird, que combina os resultados de cada estudo em um único sumário estatístico, ponderando cada estudo por sua variância e inserindo a inconsistência inter-estudos no valor da variância.^{52, 63} Abaixo, segue a fórmula utilizada no cálculo do OR da metáanálise.

Fórmula da somatória do efeito:

$$Ln(OR)_{DL} = \frac{\sum w'_i Ln(OR)_i}{\sum w'_i}$$

Sendo w' o inverso da variância ponderada pelo $\hat{t}^2$ (sendo $\hat{t}$ uma medida de inconsistência entre estudos).

Para um melhor entendimento da diferença entre os efeitos, foi descrito o número necessário para tratar (*Number needed to treat* [NNT]) para a taxa de resposta e o número necessário para dano (*Number needed to harm* [NNH]) para toxicidades nos desfechos com diferença significativa. As abreviações utilizadas (NNT_b e NNT_d) seguem os termos originais em língua inglesa devido ao uso corrente destas abreviações na literatura brasileira.⁶⁹ O NNT_b representa o número de pacientes que devem ser tratados para que haja um paciente beneficiado, enquanto o NNT_d representa o número de pacientes que devem ser tratados para que haja um dano.⁷⁰ O cálculo do NNT_b é feito através da fórmula:

$$\frac{1}{\text{Redução do risco absoluto}}$$

Sendo a redução risco absoluto (RRA) calculada através da fórmula:

$$\frac{\text{N de pacientes com resposta no braço experimental}}{\text{N de pacientes sob risco no braço experimental}} - \frac{\text{N de pacientes com resposta no braço controle}}{\text{N de pacientes sob risco no braço controle}}$$

Abreviações: N: número; i: experimental ou controle.

Já o NNT_d é calculado similarmente:

$$\frac{1}{\text{Aumento do risco absoluto}}$$

Sendo o aumento do risco absoluto (ARA) calculado através da fórmula:

$$\frac{\text{N de pacientes com toxicidade no braço controle}}{\text{N de pacientes sob risco no braço controle}} - \frac{\text{N de pacientes com toxicidade no braço experimental}}{\text{N de pacientes sob risco no braço experimental}}$$

Abreviações: N: número; i: experimental ou controle.

Valores de NNT_b positivos indicam maior taxa de resposta ao tratamento com camptotecina associado a análogo de platina, enquanto valores de NNT_b negativos indicam menor resposta a camptotecina associado a análogo de platina. Valores de NNT_d positivos indicam maior incidência de toxicidade no pacientes submetidos ao tratamento com camptotecina associado a análogo de platina, enquanto valores de NNT_d negativos indicam maior incidência de toxicidade nos pacientes submetidos ao tratamento com etoposídeo associado a análogo de platina.

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

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).^{63, 71-}

73

A metáanálise do HR utilizou exatamente a mesma fórmula para cálculo do OR, a saber:⁵²

$$\text{Ln}(\text{HR})_{DL} = \frac{\sum w'_i \text{Ln}(\text{HR})_i}{\sum w'_i}$$

Sendo w' o inverso da variância ponderada pelo $\hat{t}^2$ (sendo $\hat{t}$ uma medida de inconsistência entre estudos).

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 natural do *hazard ratio* e da variância de cada estudo a partir de vários parâmetros diferentes com auxílio de uma planilha eletrônica.^{74, 75} Desta forma, o cálculo do HR de cada estudo pode ser feito e consequentemente a metáanálise também.

3.7.3. Análise de heterogeneidade e sensibilidade

Um problema comum e que pode invalidar os resultados de uma metáanálise é a possibilidade de heterogeneidade entre os estudos.^{52, 76-78} Os estudos podem ser diferentes do ponto de vista clínico, quando os pacientes ou as intervenções são diferentes.⁷⁶ Eles também podem ser diferentes do ponto de vista estatístico, se os resultados dos estudos e seus respectivos intervalos de confiança diferem entre si⁷⁶⁻⁷⁸

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-quadrado⁵² e o método do *Funnel Plot*.⁷⁹ 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 acaso.⁸⁰ Abaixo seguem as formulas utilizadas nos cálculos do índice de heterogeneidade:

$$I^2 = \frac{100\% * (Q - (\text{graus de liberdade} - 1))}{Q}$$

Sendo Q calculado através da fórmula:

$$Q_{DL} = \sum w'_i (\ln HR_i - \ln HR_{DL})^2$$

Caso seja detectada heterogeneidade significativa entre os estudos (definida como $I^2 > 25\%$),⁸⁰ sem que haja explicação adequada por diferenças clínicas, frequentemente considera-se inadequada a realização da metáanálise⁷⁶⁻⁷⁸. Desta maneira, quando é encontrada heterogeneidade na metáanálise, é fundamental explorar o motivo pelo qual ela ocorreu⁷⁸. 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.⁷⁸

Várias estratégias podem ser utilizadas^{81, 82}, 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 uma forma de análise de sensibilidade.⁸³ Quando 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.

Na análise de sensibilidade, os estudos foram agrupados de acordo com a adequação da randomização, a presença do mascaramento da alocação, a análise por intenção de tratamento, fonte de financiamento, momento de término de estudo.

3.7.4 Análise de subgrupos

Em cada desfecho pesquisado, realizamos a avaliação formal de resultados apenas em subgrupos clinicamente relevantes, tais como o tipo de camptotecina utilizada (topotecana e irinotecano) e a origem geográfica do estudo (oriental e ocidental; Ásia, Europa e América). As estimativas oriundas destas análises de subgrupos – HR para variáveis de sobrevida e OR para toxicidade e taxa de resposta com intervalo de confiança e P valor de comparações – são apresentadas em *forest plots* ou tabelas.

A fim de identificar a real existência de impacto das características clínicas (tipo de camptotecina ou origem geográfica) nos desfechos, procedemos a comparação entre subgrupos através do teste de interação.⁶² Este teste é bastante específico e pouco sensível na identificação de diferenças entre subgrupos; o teste de interação demanda um elevado número amostral, o que evita a publicação de resultados falso positivos ao mesmo tempo que somente enxerga grandes diferenças.⁸⁴ O teste de interação produz valores absolutamente idênticos ao P-valor da meta-regressão.⁸⁵

Uma análise de subgrupos foi planejada para ser executada de acordo com a origem geográfica do estudo (ocidental *versus* oriental; Ásia *versus* Europa *versus*

América do Norte). Não realizamos análise de subgrupo conforme o análogo de platina utilizada (carboplatina ou cisplatina) uma vez que a carboplatina é não inferior a cisplatina em CPCP-DE.⁸⁶

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.⁸⁷

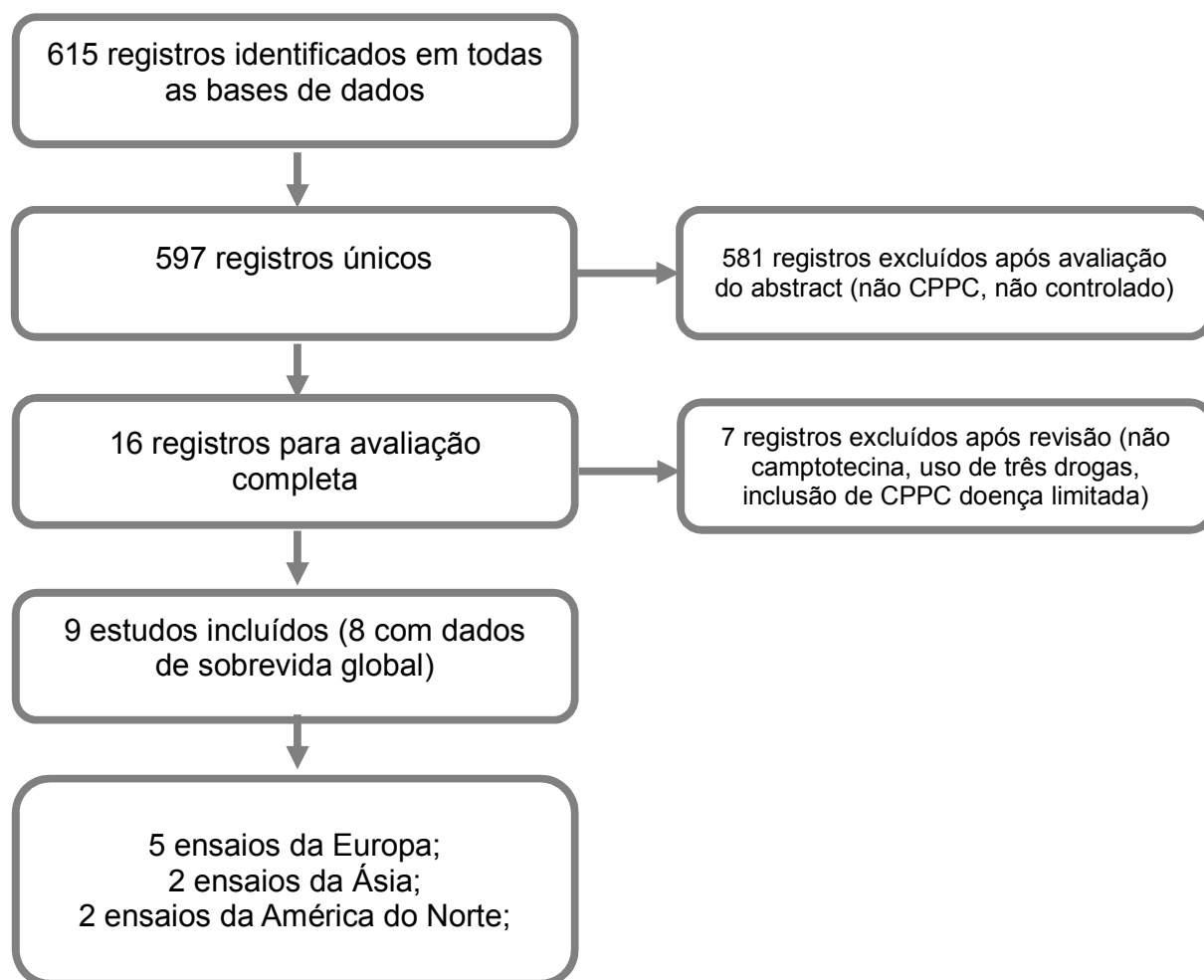


Figura 1: Representação esquemática do resultado da busca de estudos.

Abreviações: CPPC: câncer de pulmão pequenas células.

Inicialmente 615 referências foram rastreadas, e foram encontrados 10 estudos, de potencial interesse. Destes, um foi excluído por incluir tanto pacientes

com doença extensa quanto com doença limitada, sem apresentar dados isolados dos pacientes com CPCP-DE.⁸⁸

Os nove estudos restantes preencheram todos critérios de inclusão.^{22, 40, 41, 46, 48, 49, 89-91} Um estudo apresentou dados relativos a segurança e taxa de resposta tumoral e foi incluído nas análises pertinentes.⁸⁹ (Ao todo, 3527 pacientes foram incluídos nesta metáanálise. O gráfico funnel plot não acusou sinal relevante de viés de publicação quanto a sobrevida global (figura 2), bem como o teste Begg-Mazundar ($P = 0,11$).

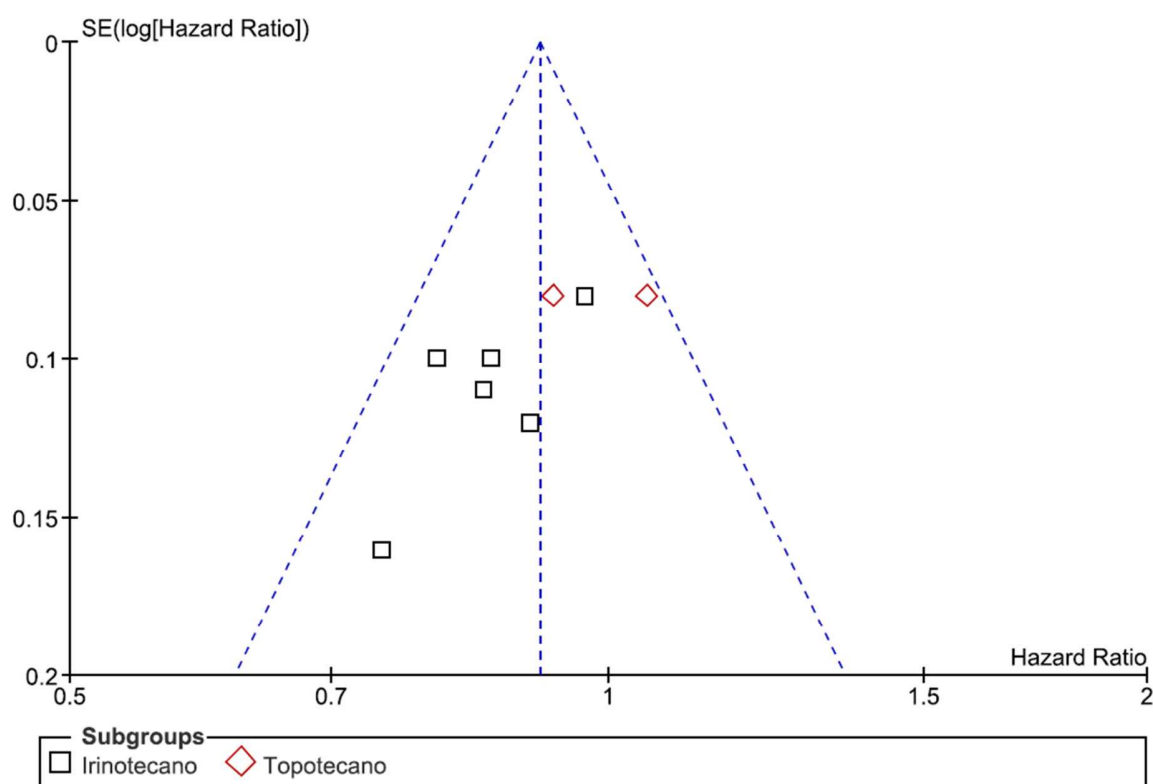


Figura 2: *Funnel Plot* de viés de publicação. Abreviações: SE: *standard error*.

Nenhum dos estudos era duplo cego. Considerando os nove estudos, dois foram conduzidos na Ásia (Japão e China)^{22, 89}, quatro na Europa,^{46, 48, 90, 91} dois nos

Estados Unidos e Canadá^{40, 41} e um na Europa e Estados Unidos.⁴⁹ Um dos estudos europeus randomizou 2,5% dos pacientes fora da Europa - sete pacientes egípcios e dez de Formosa.⁹¹ Um dos estudos norte-americanos randomizou pacientes australianos.⁴⁰ Todos estudos foram reportados em língua inglesa, exceto o estudo de Pan *et al*, descrito em chinês simplificado.

Apesar do mascaramento de pacientes e médicos teoricamente ser possível, é difícil planejar um estudo duplo-cego com quimioterapias, devido às distintas toxicidades imediatas e tardias, além de diferentes tempos de infusão e datas programadas para administração dos medicamentos. Os grupos randomizados nos estudos eram similares, em relação à maioria dos fatores prognósticos do CPCP-DE (sexo, *performance status*, idade, metástases viscerais). Um estudo não descreveu os aspectos metodológicos, sinal indireto de má qualidade.⁸⁹ Detalhes metodológicos potencialmente relacionado a vieses estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: características metodológicas dos estudos incluídos.

Estudo	Randomização adequada	Alocação adequada	Descrição de perdas	ITT	Placebo	Multi-cêntrico	Fonte financiadora
Eckardt 2006	Não claro	Não claro	Sim	Sim	Não	Sim	Indústria
Hanna 2006	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Indústria
Heigener 2008	Não claro	Não claro	Sim	Sim	Não	Sim	Indústria
Hermes 2008	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Ambas
Lara 2009	Não claro	Não claro	Não	Sim	Não	Sim	Acadêmico
Noda 2002	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Acadêmico
Pan 2006	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não claro
Schmittel 2011	Sim	Não claro	Sim	Sim	Não	Sim	Indústria
Zatloukal 2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Indústria

Abreviações: ITT: análise por intenção de tratamento.

Em sete estudos, cisplatina foi o análogo de platina usado,^{22, 40, 41, 48, 49, 89, 91} enquanto em dois foi a carboplatina.^{46, 90} A dose do análogo de platina foi idêntica entre os braços de cada estudo ou discretamente superior no braço controle.^{22, 41, 49, 89}

Sete estudos usaram irinotecano no braço experimental^{22, 40, 41, 46, 89, 91} e dois compararam topotecana ao etoposídeo.^{48, 49} Topotecana foi administrado por via oral em um ensaio.⁴⁹ Etoposídeo foi administrado por via oral em um estudo,⁴⁶ sendo aplicado por via intravenosa nos demais. A densidade de dose do etoposídeo foi similar entre os estudos, variando de 100 a 140 mg/m²/semana. Uma descrição detalhada dos pacientes incluídos é apresentada na tabela 2 e dos tratamentos aplicados por cada estudo é apresentada na tabela 3.

Tabela 2: características dos pacientes dos estudos incluídos

Estudo	Camptotecina + Análogo de Platina					Etoposídeo + Análogo de Platina				
	N	Idade	♂	PS<2	SNC+	N	Idade	♂	PS<2	SNC+
Eckardt 2006 ⁴⁹	389	60	79%	87%	nd	395	60	79%	87%	nd
Hanna 2006 ⁴⁰	219	63	57%	92%	19,5 %	109	62	57%	88%	17,3 %
Heigener 2008 ⁴⁸	346	61	68%	83%	nd	334	61	68%	85%	nd
Hermes 2008 ⁴⁶	105	67	63%	53%	16,0 %	104	68	69%	52%	12%
Lara 2009 ⁴¹	324	62	58%	100%	nd	327	63	56%	100%	nd
Noda 2002 ²²	77	63	82%	93%	13%	77	63	90%	87%	27%
Pan 2006 ⁸⁹	30	54	nd	nd	nd	31	51	nd	nd	nd
Schmittel 2011 ⁹⁰	106	60	66%	90%	29%	110	63	65%	91%	33%
Zatloukal 2010 ⁹¹	203	60	76%	99%	15%	204	61	76%	100%	nd

Abreviações: N: número de pacientes randomizados para cada braço; Idade: idade mediana ou média; ♂: sexo masculino; PS > 2: *performance status* melhor do que 2; SNC+: presença de metástase em sistema nervoso central; nd: não descrito.

Tabela 3: características das intervenções dos estudos incluídos.

Estudo	Camptotecina + Análogo de Platina		Etoposídeo + Análogo de Platina	
	N	Doses	N	Doses
Eckardt 2006 ⁴⁹	389	Cisplatina 60 mg/m ² iv d1 + Topotecana 1,7 mg/m ² vo d1-d5 q21 dias por ≥ 4 ciclos	395	Cisplatina 80 mg/m ² iv d1 + Etoposídeo 100 mg/m ² iv d1-3 q21 dias por ≥ 4 ciclos
Hanna 2006 ⁴⁰	219	Cisplatina 30 mg/m ² iv d1, d8 + Irinotecano 65 mg/m ² iv d1, d8 q21 dias por ≥ 4 ciclos	109	Cisplatina 60 mg/m ² iv d1 + Etoposídeo 120 mg/m ² iv d1-3 q21 dias por ≥ 4 ciclos
Heigener 2008 ⁴⁸	346	Cisplatina 75 mg/m ² iv d1 + Topotecana 1 mg/m ² iv d1-d5 q21 dias por 4 ciclos	334	Cisplatina 75 mg/m ² iv d1 + Etoposídeo 100 mg/m ² iv d1-3 q21 dias por 4 ciclos
Hermes 2008 ⁴⁶	105	Carboplatina AUC ^t 4 iv d1 + Irinotecano 175 mg/m ² iv d1 q21 dias por 4 ciclos [£]	104	Carboplatina AUC ^t 4 iv d1 + Etoposídeo 120 mg/m ² vo d1-5 q21 dias por 4 ciclos [£]
Lara 2009 ⁴¹	324	Cisplatina 60 mg/m ² iv d1 + Irinotecano 60 mg/m ² iv d1, d8 d15 q28 dias por 4 ciclos	327	Cisplatina 80 mg/m ² iv d1 + Etoposídeo 100 mg/m ² iv d1-3 q21 dias por 4 ciclos
Noda 2002 ²²	77	Cisplatina 60 mg/m ² iv d1 + Irinotecano 60 mg/m ² iv d1, d8, d15 q28 dias por 4 ciclos	77	Cisplatina 80 mg/m ² iv d1 + Etoposídeo 100 mg/m ² iv d1-3 q21 dias por 4 ciclos
Pan 2006 ⁸⁹	30	Cisplatina 26,6 mg/m ² iv d1-3 + Irinotecano 80 mg/m ² iv d1, d8, d15 q28 dias por 4 ciclos	31	Cisplatina 26,6 mg/m ² iv d1-3 + Etoposídeo 120 mg/m ² iv d1, d8, d15 q21 dias por 4 ciclos
Schmittel 2011 ⁹⁰	106	Carboplatina AUC [±] 5 iv d1 + Irinotecano 50 mg/m ² iv d1, d8, d15 q28 dias por 6 ciclos	110	Carboplatina AUC [±] 5 iv d1 + Etoposídeo 140 mg/m ² iv d1-3 q21 dias por 6 ciclos
Zatloukal 2010 ⁹¹	203	Cisplatina 80 mg/m ² iv d1 + Irinotecano 65 mg/m ² iv d1, d8, q21 dias por 6 ciclos	204	Cisplatina 80 mg/m ² iv d1 + Etoposídeo 100 mg/m ² iv d1-3 q21 dias por 6 ciclos

Abreviações: N: número de pacientes randomizados em cada braço; iv: intravenoso; vo: via oral; AUC^t: área sobre a curva pela fórmula de Chatelut; AUC[±]: área sobre a

curva pela fórmula de Calvert; q21: aplicação a cada 21 dias; q28: aplicação a cada 28 dias; £: redução de dose de 33% para pacientes acima de 70 anos ou performance status > 2. Dose de carboplatina com AUC de 4 calculada fórmula de Chatelut (como usado por Hermes *et al*) é virtualmente idêntica a dose de carboplatina com AUC de 5 pela fórmula de Calvert (usado por Schmittel *et al*).

O tratamento após progressão em primeira linha foi descrito em apenas dois estudos.^{40, 46} A terapia de segunda linha não foi prospectivamente determinada.

4.3. Randomização - viés de seleção de pacientes

Como este foi um critério de seleção, todos os estudos incluídos foram descritos como randomizados. Seis estudos apresentaram métodos de randomização adequados, enquanto os demais três não descreveram.^{41, 48, 49} A alocação de pacientes também foi considerada adequada em todos os cinco estudos que descreveram o método, havendo quatro estudos que não a descreveram.^{41, 48, 49,}

90

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 perda de pacientes.

4.6. Análise por intenção de tratamento

Oito estudos foram originalmente analisados por intenção de tratamento, sendo apenas o estudo conduzido por Pan *et al.* originalmente analisado pelo protocolo.⁸⁹

4.7. Metáanálise

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

4.7.1. Sobrevida Global

O desfecho primário avaliado foi sobrevida global. Dados foram extraíveis em oito dos nove estudos incluídos, com avaliação de 3466 pacientes. A combinação camptotecina associado a análogo de platina foi capaz de aumentar a sobrevida global com significância estatística, contudo com uma notável diferença entre o subgrupo irinotecano *versus* etoposídeo e o subgrupo topotecana *versus* etoposídeo ($I^2=64,5\%$). Esta diferença entre as camptotecinas ocorreu em todos os desfechos analisados nesta revisão sistemática com metáanálise, o que pode ser visto com um franco sinal de que estas drogas não devam ser consideradas como similares. Assim, embora sejam drogas da mesma classe, optamos por realizar a avaliação em separado dos estudos com irinotecano e daqueles com topotecana.

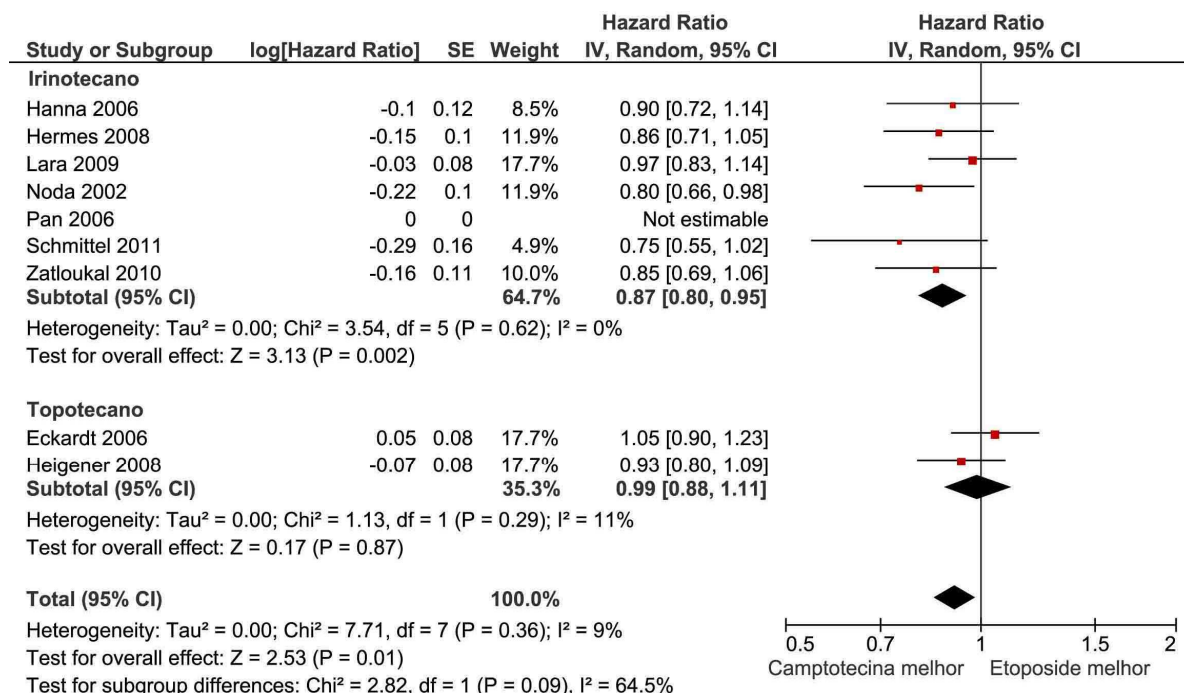


Figura 3: metá-análise de sobrevida global camptotecina associada a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina. Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; χ^2 : qui-quadrado; df : graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I^2 : índice de inconsistência; *Weight*: peso ponderado de cada estudo.

4.7.1.1 Sobrevida Global - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

4.7.1.1.1 Sobrevida Global - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

Isolando os dados de sobrevida global da comparação irinotecano-análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina, observa-se que há aumento de sobrevida global com significância estatística sem heterogeneidade relevante (1965 pacientes, HR = 0,87; IC95% 0,80-0,95; $P = 0,002$; $I^2=0$; Figura 4). A fim de detectar se a significância estatística derivava de apenas um estudo, procedemos a exclusão sequencial de cada estudo – análise de robustez – e

recalculamos a metáanálise. O ganho em sobrevida global advindo do uso do regime IP permaneceu em todos os recálculos. Isto é um sinal de que não há um único estudo responsável pela diferença entre IP e EP.

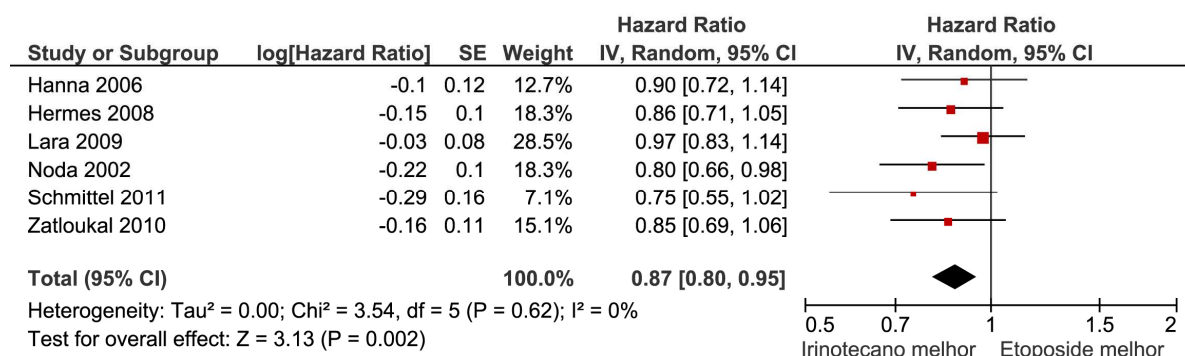


Figura 4: metáanálise de sobrevida global da comparação irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina. Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; χ^2 : qui-quadrado; df : graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I^2 : índice de inconsistência. Weight: peso ponderado de cada estudo.

4.7.1.1.2 Sobrevida Global em um ano - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

Todos os estudos permitiram a extração direta ou através da curva de dados de sobrevida global em um ano. Utilizando apenas os pacientes sob risco, excluindo os censurados, a combinação irinotecano associado a análogo de platina foi capaz de aumentar a sobrevida global em um ano com significância estatística (OR = 0,74; IC95% 0,60-0,91; $P = 0,004$; $I^2 = 14\%$). Em valores absolutos, a sobrevida global em um ano com uso de irinotecano associado a análogo de platina foi de 40% enquanto com uso de etoposídeo associado a análogo de platina foi de 34% (figura 5) A análise de robustez indica que o ganho em sobrevida não derivou de apenas um único estudo.

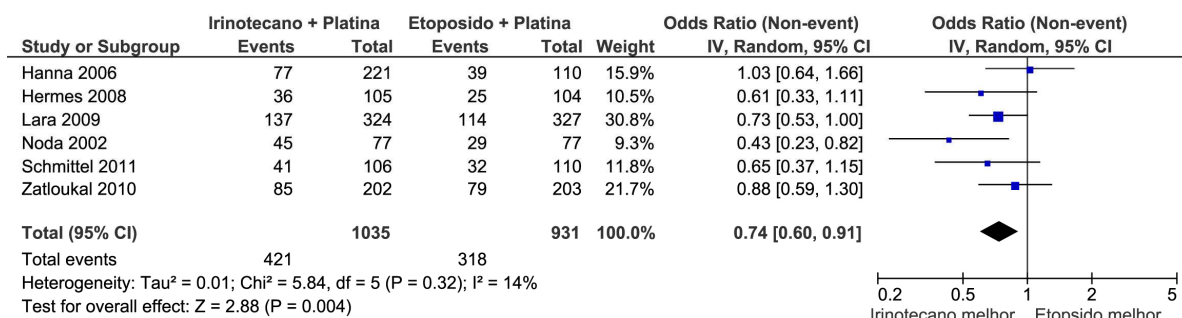


Figura 5: metáanálise de sobrevida global em um ano da comparação irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina. Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; χ^2 : qui-quadrado; df: graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I^2 : índice de inconsistência. Weight: peso ponderado de cada estudo.

4.7.1.1.3 Sobrevida Global em dois anos - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

Novamente, foi possível realizar a extração direta ou através da curva de dados de sobrevida global em um ano de todos os estudos. Contudo, esta metáanálise apresentou elevada heterogeneidade ($I^2 = 60\%$). Na busca por prováveis origens desta heterogeneidade, foi possível notar que a origem geográfica do estudo (Ásia, Europa ou América do Norte) poderia estar implicada. Estes dados são descritos no item análise de subgrupo conforme origem geográfica do estudo.

4.7.1.2 Sobrevida Global - topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

Considerando os dados da comparação topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina, não há benefício em sobrevida global (1464 pacientes; HR = 0,99; IC95% 0,88-1,11; $P = 0,87$; $I^2 = 11\%$; figura 3, página 55).

4.7.2. Sobrevida Livre de Progressão

4.7.2.1 Sobrevida Livre de Progressão – irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

Cinco estudos, com um total de 1756 pacientes, contribuíram com dados.^{22, 40, 41, 90, 91} Em apenas um estudo, houve diferença estatística entre os braços, no caso favorecendo o braço irinotecano associado a análogo de platina.²² A metáanálise de sobrevida livre de progressão foi realizada sob elevada heterogeneidade ($I^2 = 80\%$) e, mesmo após avaliação minuciosa, não se conseguiu encontrar uma razão razoável para esta inconsistência. Assim, optamos por apenas a *forest plot* sem realizar a avaliação conjunta dos dados de sobrevida livre de progressão (figura 6).

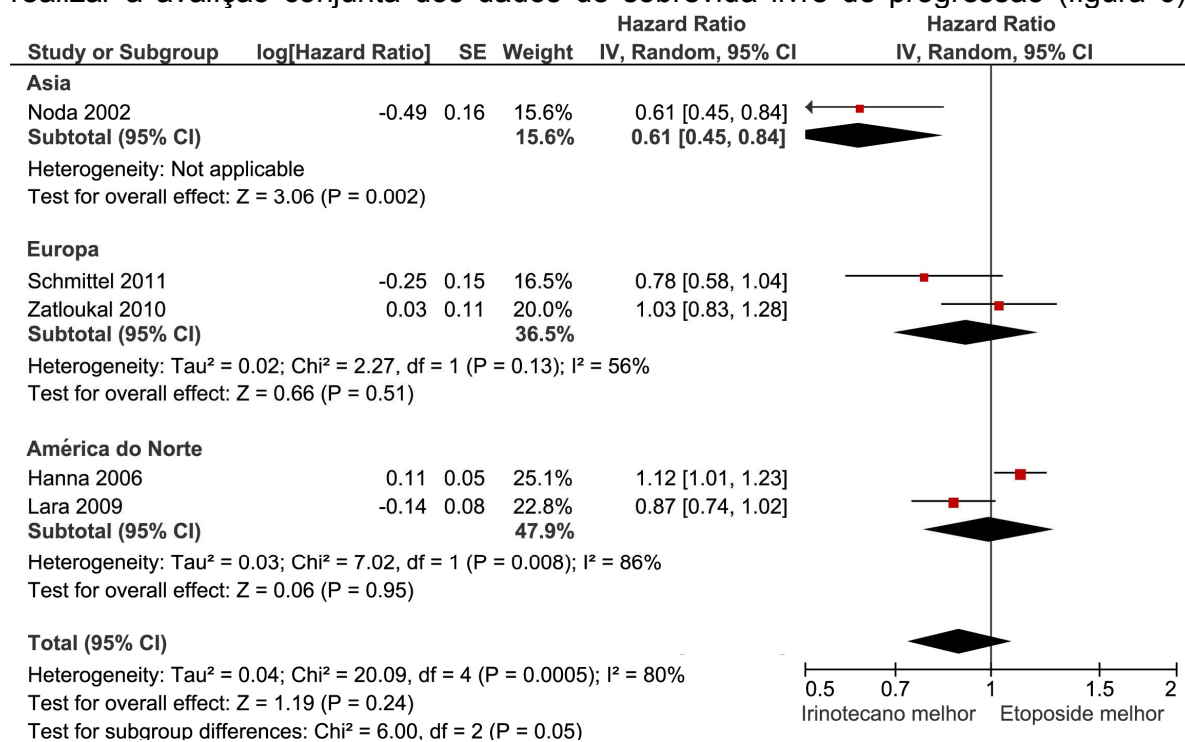


Figura 6: metáanálise de sobrevida livre de progressão da comparação irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina. Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I²: índice de inconsistência. Weight: peso ponderado de cada estudo.

4.7.2.2. Sobrevida Livre de Progressão topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

Os dois estudos forneceram dados de sobrevida livre de progressão, contudo apresentaram dados divergentes: o estudo conduzido por Heigener *et al* favorece o braço experimental enquanto Eckardt *et al* favorece o braço controle.^{48, 49} Como seria esperado, a avaliação conjunta destes estudos resultou em elevada heterogeneidade ($I^2 = 91\%$). Mais uma vez, optamos por somente descrever os achados, sem realizar a metáanálise a fim de evitar a publicação de dados espúrios (figura 7).

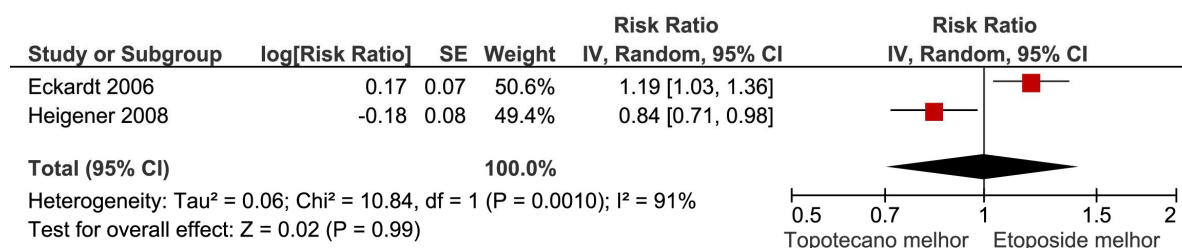


Figura 7: metáanálise de sobrevida livre de progressão da comparação topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina. Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; χ^2 : qui-quadrado; df: graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I^2 : índice de inconsistência. Weight: peso ponderado de cada estudo.

4.7.3. Taxa de resposta tumoral

4.7.3.1 Taxa de resposta tumoral irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

A resposta tumoral foi descrita em seis estudos, que incluíram 2027 pacientes.^{22, 40, 41, 46, 89-91} O estudo conduzido por Hermes *et al.* somente registrou o número de respostas completas e não de respostas parciais. Os estudos de Pan *et al.* e Noda *et al.* utilizaram o critério WHO para avaliação de resposta tumoral, enquanto os estudos de Schmittel *et al.* e Zatloukal *et al.* utilizaram o critério

RECIST.^{92, 93} Em apenas dois estudos, houve diferença estatística entre os braços, ambos favorecendo o braço experimental.^{22, 46} Mais uma vez, a avaliação de taxa de resposta foi realizada sob considerável heterogeneidade ($I^2 = 42\%$), não justificada por diferenças entre subgrupos. Assim, apresentamos a *forest plot* sem realizar a avaliação conjunta destes estudos (figura 8).

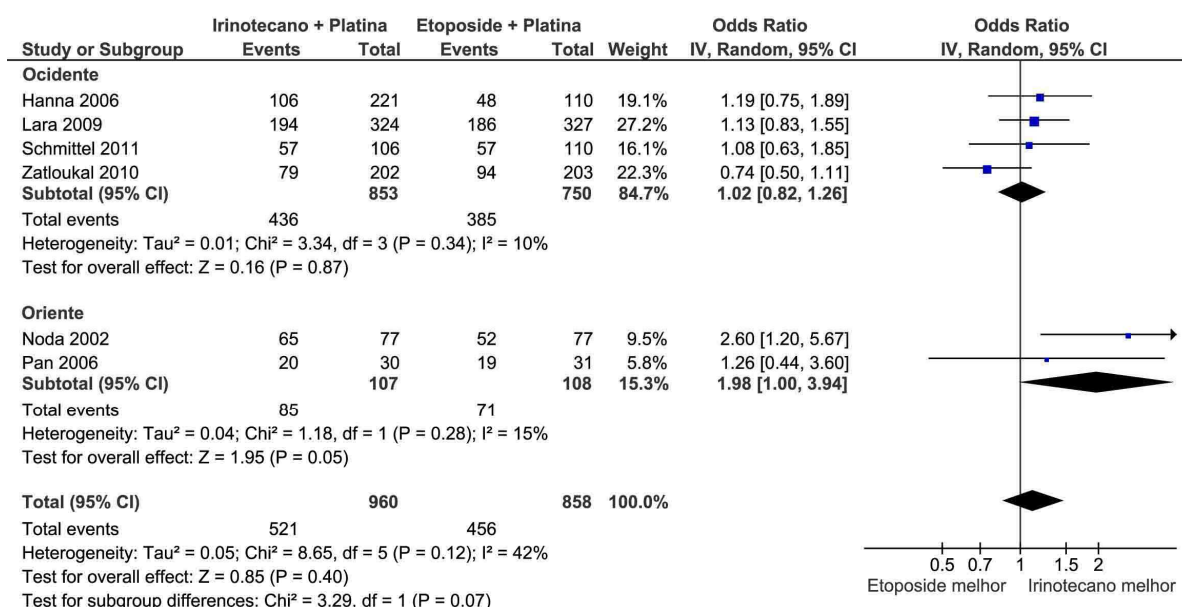


Figura 8: metáanálise da taxa de resposta tumoral da comparação irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina. Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; χ^2 : qui-quadrado; df: graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I^2 : índice de inconsistência. Weight: peso de cada estudo.

4.7.3.2. Taxa de resposta tumoral topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

Como na análise de sobrevida livre de progressão, os dois estudos apresentaram resultados francamente divergentes: o estudo de Eckardt *et al* mais

uma vez favoreceu o braço controle, enquanto o estudo de Heigener *et al* favoreceu o braço experimental. A análise conjunta destes estudos causou um elevada heterogeneidade ($I^2 = 89\%$), o que impediu a realização da metáanálise (figura 9).

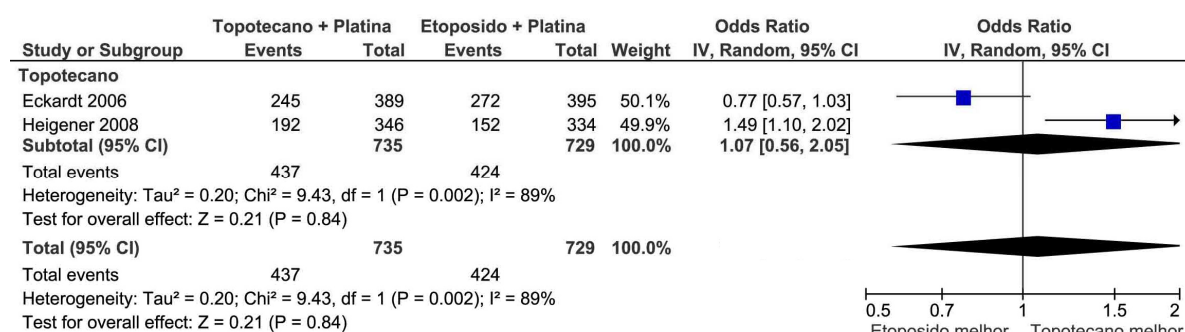


Figura 9: metáanálise da taxa de resposta tumoral da comparação topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina. Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; χ^2 : qui-quadrado; df: graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I^2 : índice de inconsistência. Weight: peso ponderado de cada estudo.

4.7.4. Toxicidades severas

4.7.4.1 Toxicidades severas da comparação irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

A análise de toxicidade foi realizada considerando a população que efetivamente recebeu ao menos uma dose de medicação (*safety population*) a fim de evitar subestimação de toxicidades. Todos os estudos contribuíram com algum dado para a metáanálise de toxicidade. De maneira geral, a combinação irinotecano-análogo de platina esteve mais relacionada a toxicidade gastrointestinal e menos a toxicidade hematológica. A frequência de qualquer tipo de toxicidade grave foi

menor no grupo de pacientes submetidos a irinotecano-platina. A frequência de mortes relacionadas a toxicidade não foi diferente entre o grupo irinotecano associado a análogo de platina e o grupo etoposídeo associado a análogo de platina.

Em várias avaliações de toxicidade, houve elevada heterogeneidade. Considerando que a frequência e tipo de toxicidades graves são dependentes da intensidade/densidade/frequência de doses dos quimioterápicos bem como do tipo de análogo de platina (carboplatina ou cisplatina) utilizados, era esperado haver grande variação nas estimativas (heterogeneidade) de toxicidade.⁹⁴ Nas avaliações em que houve elevada heterogeneidade, o valor do *odds ratio* da metá-análise pode não refletir exatamente o real valor estimado, sendo mais adequado observar a extensão do intervalo de confiança e se este contém ou não a unidade (1,00 – sinal de ausência de diferença entre braço experimental e braço controle). A tabela 4 descreve estes dados.

Tabela 4: toxicidades graves nos estudos irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina.

Toxicidade grave	Pacientes	OR (95% IC)	P	NNH	I ²
Diarréia	2003	9,34 [4,13, 21,13]	<0,0001	7	42%
Náusea	1584	1,63 [1,15, 2,30]	0,006	23	0%
Vômito	1651	1,73 [1,12, 2,66]	0,01	23	18%
Anemia	2003	0,59 [0,43, 0,80]	0,0007	-19	3%
Leucopenia	1681	0,41 [0,25, 0,67]	0,0003	-7	70%
Neutropenia	1581	0,19 [0,10, 0,36]	<0,0001	-3	82%
Neutropenia febril	1942	0,43 [0,29, 0,65]	<0,0001	-23	0%
Trombocitopenia	2003	0,32 [0,20, 0,52]	<0,0001	-8	45%
Morte pelo tratamento	1620	1,14 [0,44, 2,90]	0,79	na	57%
Todas toxicidades	2003	0,67 [0,61, 0,74]	<0,0001	-19	66%

Abreviações: OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; NNH: número necessário para dano [*number needed to harm*]; na: não aplicável; NNH negativo favorece irinotecano e análogo platina e NNH positivo favorece etoposídeo e análogo de platina.

Uma publicação prévia do estudo de Lara *et al* avaliou as toxicidades deste estudo e do estudo de Noda *et al* em conjunto.⁴⁴ Estes dois estudos usaram exatamente as mesmas doses de medicação no braço controle e no braço experimental. Nessa publicação, a frequência de toxicidades dentro de cada braço (IP ou EP) foi distinta entre os estudos (tabela 5).

Tabela 5: toxicidades inter-braços dos estudos Lara *et al* e Noda *et al*.

Toxicidade grau 3-4	Irinotecano análogo de platina		Etoposídeo análogo de platina	
	Noda (N=75)	Lara (N=278)	Noda (N=77)	Lara (N=276)
Neutropenia	49*	88	71*	182
Leucopenia	20**	48	41***	92
Anemia	21*	16	25***	36
Plaquetopenia	4	10	14	42
Infecção	4	39	3	45
Vômito	10	29	5	24
Diarréia	12	51	0	8

* P<0,0001; ** P = 0,02; *** P < 0,01; Abreviações: N: número absoluto de pacientes efetivamente tratados;

4.7.4.2 Toxicidades graves da comparação topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

Os dois estudos forneceram dados acerca de toxicidade. A combinação topotecana associado a análogo de platina esteve relacionada a maior frequência de diarréia grave e menor incidência de neutropenia febril e leucopenia. Em várias avaliações de toxicidade houve considerável heterogeneidade, que também pode ser oriunda das diferenças em densidade/intensidade e via de administração de drogas.

Há uma comparação direta da monoterapia oral *versus* intravenosa com topotecana em segunda linha de CPCP-DE.³² Este estudo demonstra que a via de administração desta droga influencia a frequência e tipo de toxicidades graves. A tabela 6 descreve esses dados.

Tabela 6: toxicidades graves nos estudos topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina.

Toxicidade grave	Pacientes	OR (95% IC)	P	NNH	I ²
Diarréia	1445	2,23 [1,23, 4,42]	0,009	40	0%
Náusea	1445	0,86 [0,46, 1,59]	0,62	na	71%
Vômito	1445	0,67 [0,30, 1,49]	0,32	na	66%
Anemia	1445	1,03 [0,17, 6,08]	0,97	na	98%
Leucopenia	754	0,53 [0,40, 0,72]	<0,001	-7	na
Neutropenia	1445	0,52 [0,15, 1,90]	0,33	na	97%
Neutropenia febril	1445	0,51 [0,28, 0,93]	0,03	-32	20%
Trombocitopenia	1434	1,35 [0,12, 15,80]	0,81	na	99%
Morte pelo tratamento	1445	1,74 [0,93, 3,26]	0,08	na	70%
Todas toxicidades	1445	0,84 [0,56, 1,26]	0,39	na	99%

Abreviações: OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; NNH: número necessário para dano; na : não aplicável. NNH negativo favorece o grupo topotecana associado a análogo de platina, enquanto o NNH positivo favorece o grupo etoposídeo associado a análogo de platina.

4.7.5 Análise de qualidade de vida (QdV)

Quatro estudos realizaram acompanhamento formal de qualidade de vida,^{22, 46, 48, 49} sendo que em um deles este acompanhamento foi interrompido devido a baixa adesão.²² Os dois estudos que testaram topotecana associado a análogo de platina usaram a escala *lung cancer sympom scale*, mas apresentaram resultados de forma distinta. Apenas um estudo testando irinotecano análogo de platina apresentou dados de QdV, tendo utilizado duas escalas (European Organisation for Research

and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 [EORTC QLQ-C30] versão 38 e o questionário complementar do módulo câncer de pulmão [EORTC QLQ-LC13]).⁴⁶

No estudo testando irinotecano-análogo de platina, os pacientes do braço experimental tiveram melhor qualidade de vida com significância estatística em alguns sintomas medidos. Já nos dois estudos testando topotecana associado a análogo de platina, os pacientes tratados no braços controles (EP) tiveram melhor qualidade de vida em ambos com significância estatística (Heigener *et al* P = 0,01; Eckardt *et al* P = 0,049).

4.7.6 Capacidade de completar o número prescrito de ciclos de quimioterapia

4.7.6.1 Capacidade de completar o número prescrito de ciclos de quimioterapia na comparação-irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

Apenas o estudo de Pan *et al* não descreveu alguma forma de adesão ao tratamento. Apesar do uso de diferentes formas de adesão ao tratamento – número mediano de ciclos, densidade mediana de doses de medicações, frequência de redução de doses –, foi possível avaliar o percentual de pacientes que conseguiu completar o número proposto de ciclos. Não houve diferença entre o número de pacientes que conseguiu completar o tratamento, seja no grupo irinotecano análogo de platina ou etoposídeo análogo de platina (figura 10).

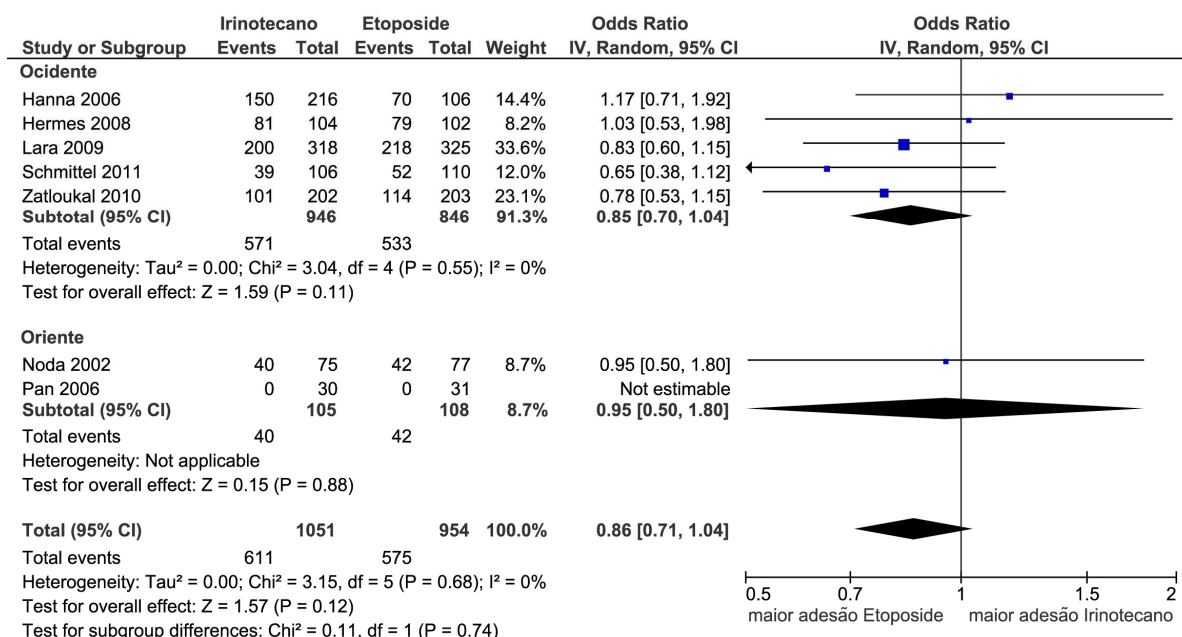


Figura 10: Adesão ao tratamento na comparação irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina. Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; χ^2 : qui-quadrado; df : graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I^2 : índice de inconsistência. Weight: peso ponderado de cada estudo.

4.7.6.2 Capacidade de completar o número prescrito de ciclos de quimioterapia na comparação topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina

Os dois estudos descreveram a capacidade de completar o número prescrito de ciclos na comparação topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina. Não houve diferenças entre os pacientes alocados para topotecana associado a análogo de platina e os alocados para etoposídeo associado a análogo de platina (figura 11).

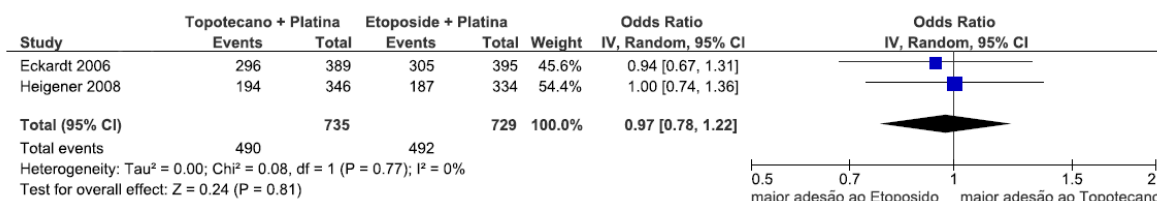


Figura 11: Adesão ao tratamento na comparação topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposide associado a análogo de platina. Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; χ^2 : qui-quadrado; df : graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I^2 : índice de inconsistência. Weight: peso ponderado de cada estudo.

4.7.7 Análise de sensibilidade

Investigamos o impacto da fonte do financiamento da pesquisa, da adequação do mascaramento da sequência da alocação e do momento de término do estudo nos resultados dos estudos que compararam IP *versus* EP. Os resultados não diferiram entre si ou da análise geral (tabela 7). A análise de sensibilidade identificou diferenças apenas em sobrevida livre de progressão e taxa de resposta tumoral quanto ao momento de término do estudo (precoce ou conforme planejado). O grupo de estudos fechados precocemente foi composto exclusivamente pelo ensaio conduzido por Noda *et al.* Considerando que este estudo encerra diferentes particularidades clínicas, pode ser prematuro imputar ao seu fechamento precoce todo o papel na diferença de resultados.

Tabela 7: Análise de sensibilidade conforme metodologia dos estudos incluídos

Sobrevida Global			
Característica dos estudos incluídos	HR	IC 95%	P da interação
Análise geral	0,87	0,80 – 0,95	
Financiamento público (total ou parcial)	0,89	0,79 – 0,99	0,63
Financiamento pela indústria farmacêutica ou não descrito	0,85	0,74 – 0,98	
Término precoce	0,80	0,66 – 0,98	0,34
Término conforme programado	0,89	0,81 – 0,98	
Mascaramento da sequência da alocação adequada	0,85	0,77 – 0,94	0,77
Mascaramento da sequência da alocação não descrita	0,88	0,69 – 1,13	

Sobrevida Livre de Progressão			
Característica dos estudos incluídos	HR	IC 95%	Interação P-valor
Análise geral	0,89	0,74 – 1,08	
Financiamento público (total ou parcial)	0,75	0,53 – 1,05	0,14
Financiamento pela indústria farmacêutica ou não descrito	0,89	0,74 – 1,08	
Término precoce	0,61	0,45 – 0,84	0,01
Término conforme programado	0,96	0,82 – 1,13	
Mascaramento da sequência da alocação adequada	0,92	0,69 – 1,23	0,62
Mascaramento da sequência da alocação não descrita	0,85	0,74 – 0,97	

Taxa de resposta tumoral			
Característica dos estudos incluídos	HR	IC 95%	Interação P-valor
Análise geral	1,13	0,86 – 1,48	
Financiamento público (total ou parcial)	1,59	0,71 – 3,54	0,25
Financiamento pela indústria farmacêutica ou não descrito	0,96	0,75 – 1,24	
Término precoce	2,60	1,20 – 5,67	0,02
Término conforme programado	1,03	0,84 – 1,25	
Mascaramento da sequência da alocação adequada	1,15	0,82 – 1,61	0,89
Mascaramento da sequência da alocação não descrita	1,12	0,90 – 1,37	

Abreviações: HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*.

Não se realizou a análise de sensibilidade nos 2 estudos que compararam topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina, pois estes dois estudos não diferiram metodologicamente (tabela 1).

4.7.8 Análise de subgrupos conforme a origem geográfica dos estudos

Procedemos a avaliação de subgrupos conforme a origem geográfica do estudos. Por simplicidade, o estudo conduzido por Zatloukal *et al* foi considerado europeu, uma vez que apenas 2,5% dos seus pacientes foram randomizados no Egito ou Formosa. Pelo mesmo motivo o estudo de Hanna *et al*, que aceitou pacientes australianos, foi considerado como um estudo norte americano. Os estudos europeus e norte-americanos foram conjuntamente considerados como ocidentais.

Os estudos que testaram topotecana associado a análogo de platina não foram submetidos a avaliação de subgrupo uma vez que ambos tem origem similar (Europa e Estados Unidos + Europa).

4.7.8.1.1 Sobrevida Global - irinotecano associado a análogo *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente *versus* oriente e inter-continentes)

A combinação irinotecano associado a análogo de platina foi capaz de aumentar a sobrevida global tanto no ocidente (HR = 0,89; IC 95% 0,81-0,98; P = 0,02; I² = 0%) quanto no oriente (HR = 0,80; IC 95% 0,66-0,98; P = 0,03; I² = não aplicável), sem sinal de diferença na extensão do benefício (teste de interação, P = 0,34; Figura 12). Estes achados podem ser interpretados como um sinal de que o irinotecano associado a análogo de platina tem atividade semelhante nas duas populações, sem grandes diferenças identificáveis pelo teste de interação.⁶¹

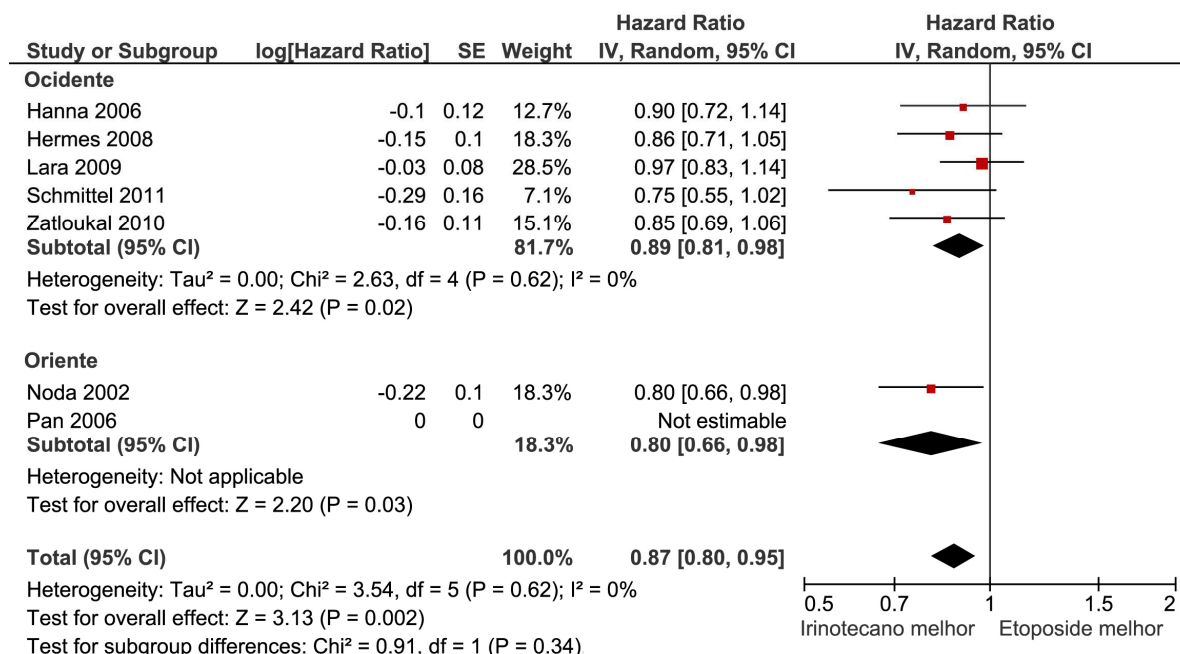


Figura 12: metáanálise de sobrevida global - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (ocidente *versus* oriente). Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; χ^2 : qui-quadrado; df : graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I^2 : índice de inconsistência. Weight: Peso ponderado de cada estudo.

Na metáanálise de estudos ocidentais, a exclusão sequencial de cada estudo – análise de robustez – não alterou o resultado: o ganho de sobrevida global advindo do uso do regime IP permaneceu em todos os recálculos. Isto é um sinal claro de que não há um único estudo responsável pela diferença entre IP e EP.

Realizou-se uma comparação entre os três continentes. Novamente não há diferença entre a extensão de benefício e a origem do estudo (teste de interação Ásia *versus* Europa $P = 0,73$; teste de interação América do Norte *versus* Europa $P = 0,18$; teste de interação Ásia *versus* América do Norte $P = 0,16$; figura 13). Isto parece ser real a despeito de a avaliação do subgrupo América do Norte não ter atingido a significância estatística.

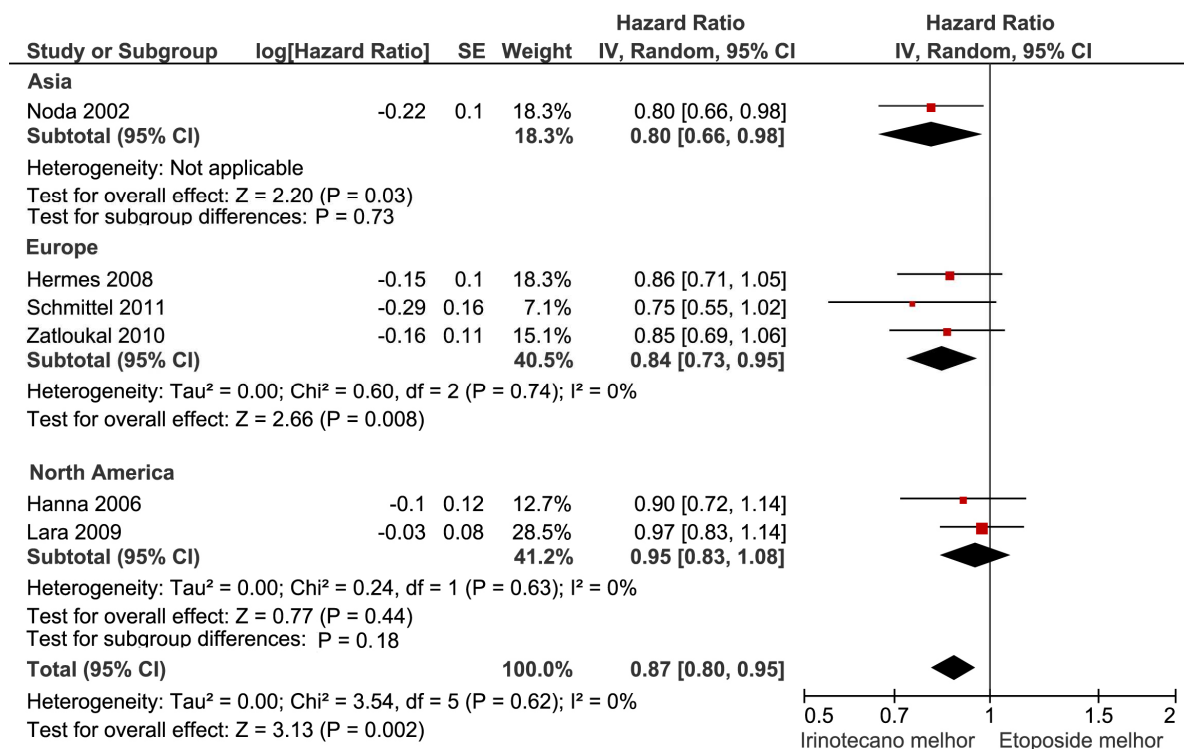


Figura 13: metáanálise de sobrevida global - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (Europa *versus* Ásia; Europa *versus* América do Norte). Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I²: índice de inconsistência; Weight: Peso ponderado de cada estudo.

4.7.8.1.2 Sobrevida global em um ano irinotecano associado a análogo *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente *versus* oriente e inter-continentes)

Procedeu-se a avaliação de sobrevida global em um ano conforme a origem geográfica. Novamente apenas um estudo oriental apresentou dados.²² Não houve diferença entre os subgrupos (teste de interação ocidente *versus* oriente, P = 0,08; figura 14).

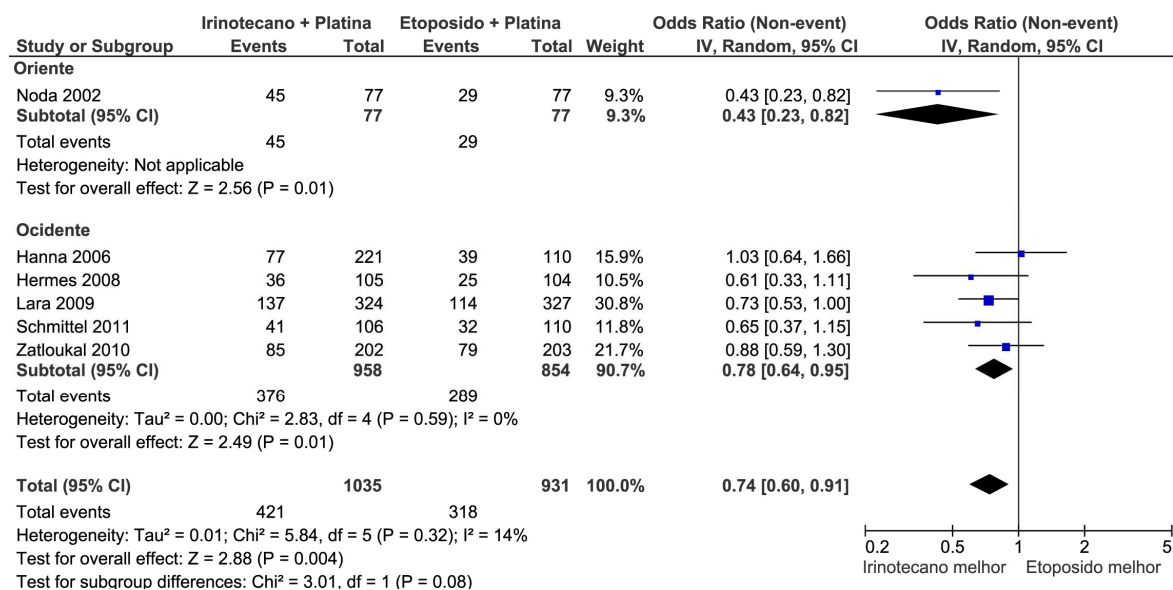


Figura 14: metáanálise de sobrevida global em um ano - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (ocidente *versus* oriente). Abreviações: SE: erro padrão [standard error]; IV: inverso da variância [inverse variance]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade [degrees of freedom]; I²: índice de inconsistência; Weight: Peso ponderado de cada estudo.

Na avaliação conforme continentes, não houve diferença entre América do Norte e Europa (teste de interação, P = 0,66), Ásia e Europa (teste de interação, P = 0,12) e América do Norte e Ásia (teste de interação, P = 0,08; figura 15).

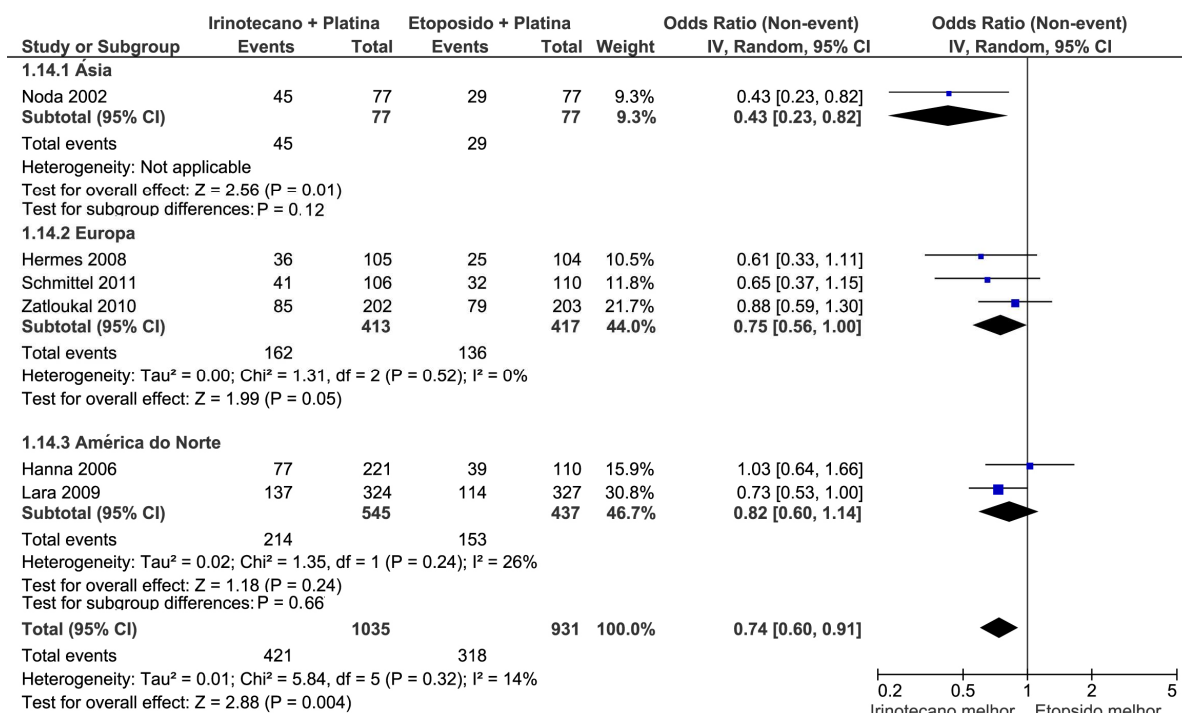


Figura 15: metáanálise de sobrevida global em um ano - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (Europa *versus* Ásia; Europa *versus* América do Norte). Abreviações: SE: erro padrão [standard error]; IV: inverso da variância [inverse variance]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade [degrees of freedom]; I²: índice de inconsistência; Weight: Peso ponderado de cada estudo.

4.7.8.1.3 Sobrevida global em dois anos - irinotecano associado a análogo *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente *versus* oriente e inter-continente)

Houve diferenças neste desfecho conforme a origem do estudo: a avaliação dos estudos ocidentais foi realizada com relevante heterogeneidade (estudo ocidentais, I² = 47%). Esta heterogeneidade se deveu ao fato de que a evolução dos pacientes europeus foi diferente do desfecho dos pacientes da América do Norte (teste de interação, P = 0,009). Interessantemente, não foi identificado sinais de diferença entre europeus e asiáticos (teste de interação, P = 0,36; Figura 16). A combinação irinotecano associado a análogo de platina foi capaz de aumentar a sobrevida global

em dois anos com significância estatística na Ásia e na Europa, porém não aumentou na América do Norte. Os valores absolutos são apresentados na tabela 8.

Tabela 8: Sobrevida Global em dois anos conforme origem geográfica (inter-continentes)

	Irinotecano + platina	Etoposídeo + platina	Diferença absoluta	P valor	P valor da interação
Ásia	19,5%	5,5%	14%	0,01	0,36
Europa	11,8%	6,9%	4,9%	0,008	na
América do Norte	7,9%	8,2%	-0,3%	0,85	0,009

Abreviações: na: não aplicável.

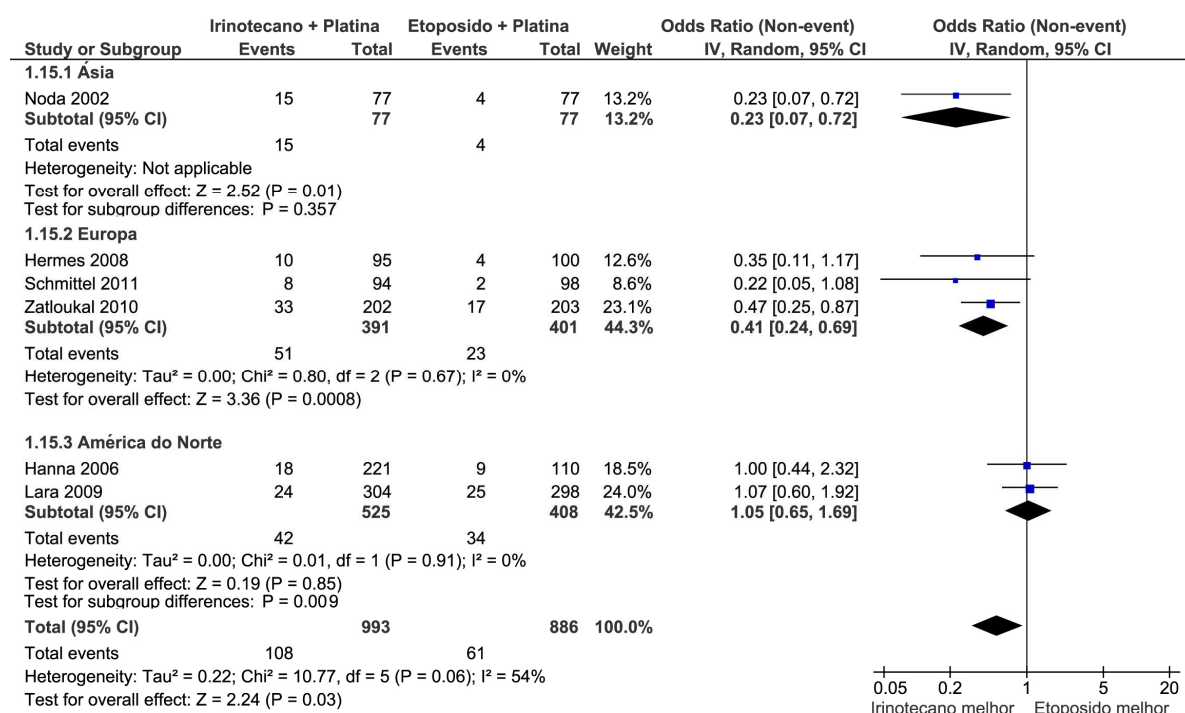


Figura 16: metáanálise de sobrevida global em dois anos - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (Europa *versus* Ásia; Europa *versus* América do Norte). Abreviações: SE: erro padrão [standard error]; IV: inverso da variância [inverse variance]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade [degrees of freedom]; I²: índice de inconsistência; Weight: Peso ponderado de cada estudo.

4.7.8.2 Sobrevida livre de progressão irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente *versus* oriente e inter-continentes).

Cinco estudos forneceram dados de sobrevida livre de progressão.^{22, 40, 41, 90, 91}

A combinação irinotecano associado a análogo de platina parece ter capacidade distinta de controlar o CPCP-DE conforme a origem do estudo: há benefício no estudo oriental (HR = 0,61; IC95% 0,45, 0,84; P = 0,002; I² não aplicável) sem sinal de benefício nos estudos ocidentais (HR = 0,96; IC95% 0,82, 1,13; P = 0,65; I² = 71%), com importante diferença entre estes subgrupos (teste de interação P = 0,01; Figura 17).

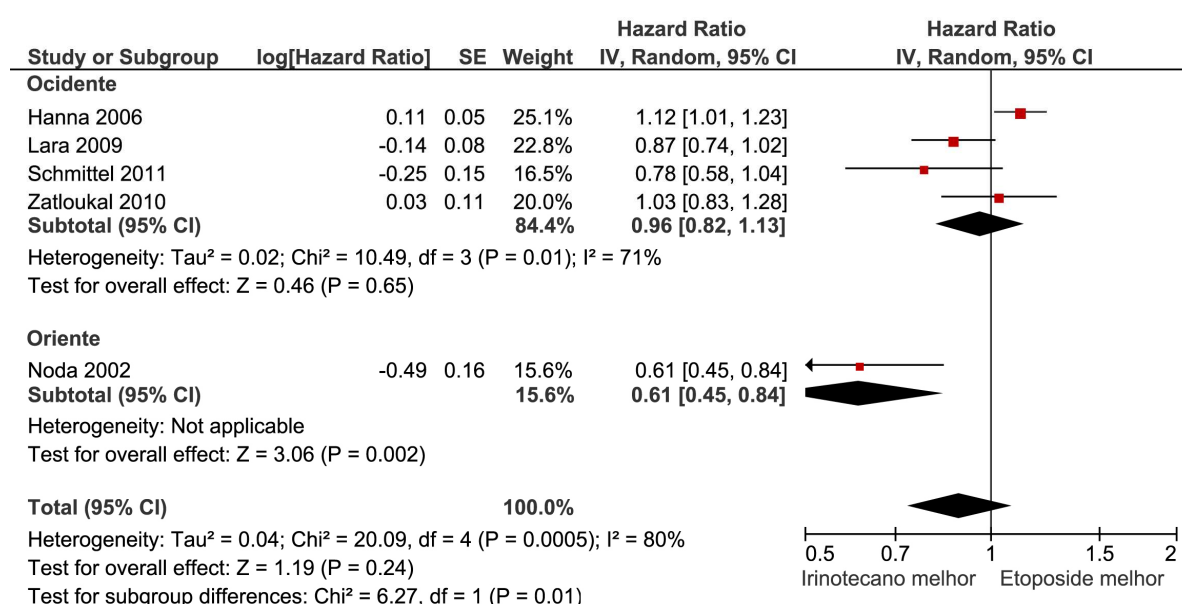


Figura 17: metáanálise de sobrevida livre de progressão - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (ocidente *versus* oriente). Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I²: índice de inconsistência. Weight: peso ponderado de cada estudo.

Na avaliação de sobrevida livre de progressão dos estudos ocidentais, o ensaio conduzido por Hanna *et al* foi o responsável pela elevada heterogeneidade ($I^2=71\%$). Apesar de não haver uma clara razão metodológica para excluir este estudo, a retirada do mesmo estudo da avaliação reduz consideravelmente a heterogeneidade ($I^2 = 24\%$), não altera a estimativa ou ausência de significância estatística (HR = 0,90; IC 95% 0,78, 1,03; P = 0,13) bem como não diminui a diferença entre ocidente e oriente (teste de interação ocidente *versus* oriente P = 0,03).

Realizou-se uma comparação entre os três continentes (Ásia *versus* Europa e América do Norte *versus* Europa) tomando como referência o continente europeu. A comparação entre continentes não identificou diferença entre América do Norte e Europa (teste de interação P = 0,65) e Europa e Ásia (teste de interação P = 0,06). Já a comparação entre Ásia e América do Norte mostrou diferença (teste de interação P = 0,02, figura 18). Deve-se ter em mente que a avaliação de subgrupos comparando indiretamente os três continentes padece de baixo poder amostral.

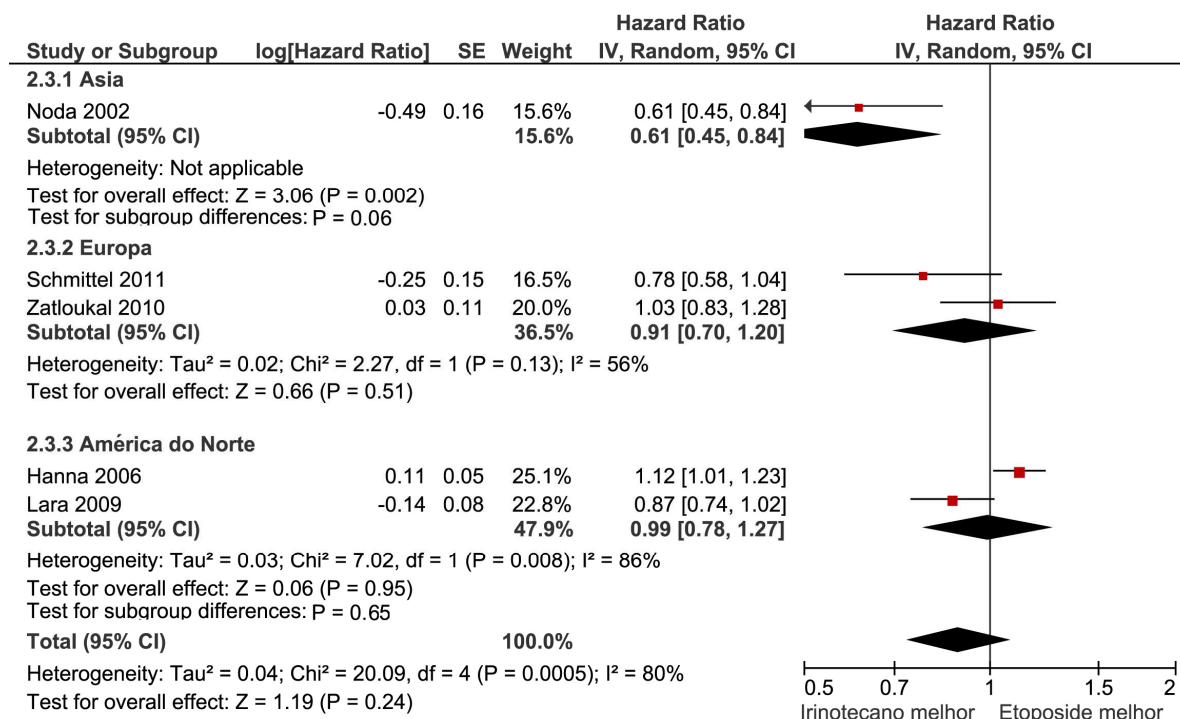


Figura 18: metáanálise de sobrevida livre de progressão - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (Ásia *versus* Europa, América do Norte *versus* Europa). Abreviações: SE: erro padrão [*standard error*]; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I²: índice de inconsistência. Weight: peso ponderado de cada estudo.

4.7.8.3 Taxa de resposta tumoral irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente *versus* oriente e inter-continentes)

Sete estudos, com 2027 pacientes, proveram dados sobre taxa de resposta,^{22, 40, 41, 46, 89-91} em um deles somente dados sobre resposta completa foram prospectivamente registrados.⁴⁶ Considerando os estudos que forneceram dados sobre taxa de resposta (resposta completa mais resposta parcial), a avaliação de subgrupo mostra que a combinação irinotecano associado a análogo de platina não é capaz de aumentar a taxa de resposta seja nos estudos asiáticos (HR = 1,98; IC95%

1,00 – 3,94; $P = 0,05$; $I^2 = 15\%$; valores absolutos IP: 79%, EP: 66%) ou ocidentais (HR = 1,02; IC95% 0,82 – 1,26; $P = 0,87$; $I^2 = 10\%$; valores absolutos IP: 47%, EP: 46%), sem haver diferença entre as taxas de resposta no ocidente e no oriente (teste de interação ocidente *versus* oriente $P = 0,07$; Figura 19) Não há diferença em taxa de resposta ao se comparar Europa *versus* América do Norte (teste de interação $P = 0,95$).

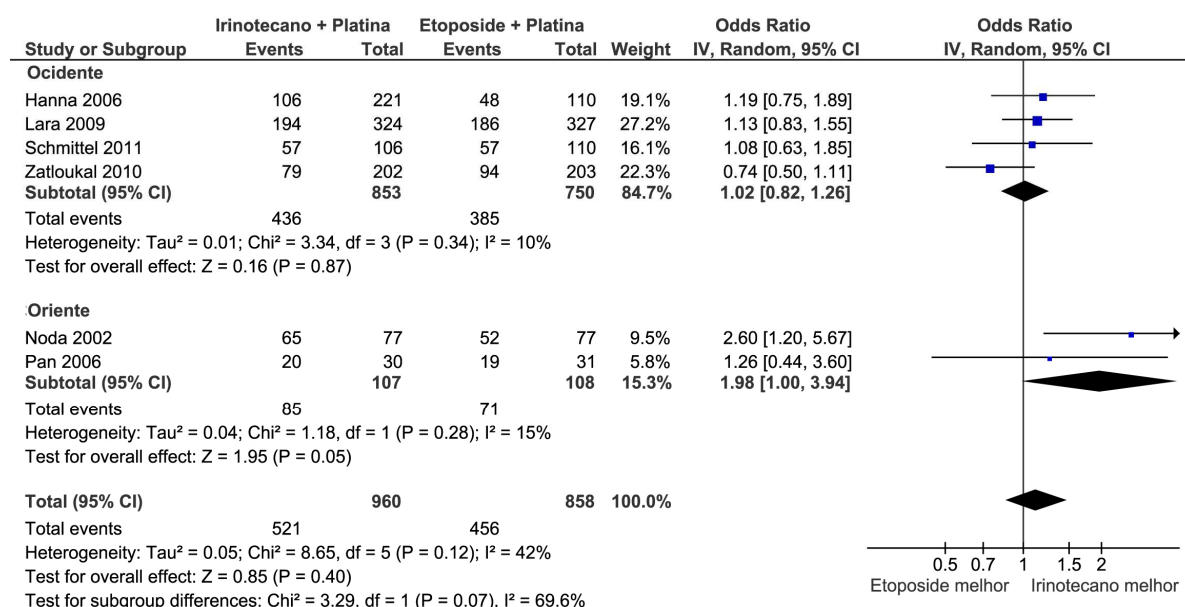


Figura 19: metáanálise de taxa de resposta - irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme a origem geográfica (ocidente *versus* oriente). Abreviações: 95% CI: intervalo de confiança de 95%; IV: inverso da variância [*inverse variance*]; χ^2 : qui-quadrado; df: graus de liberdade [*degrees of freedom*]; I^2 : índice de inconsistência. Weight: Peso ponderado de cada estudo

4.7.8.4 Toxicidades graves irinotecano análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica (ocidente *versus* oriente)

Cada toxicidade foi avaliada separadamente com intuito de identificar se a origem do estudo tinha algum impacto nos resultados. Em nenhuma destas avaliações, houve sinal de discrepância entre resultados causada pela origem do estudo (tabela 9).

A avaliação destas toxicidades graves foi realizada conforme a origem continental (Ásia, Europa e América do Norte) e não houve qualquer diferença entre os continentes.

Tabela 9: toxicidade da combinação irinotecano associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina conforme origem geográfica.

Toxicidade grave	Pacientes	OR (95% IC)	P da interação
Diarréia			0,90
Ocidente	1790	9,99 [3,78, 26,40]	
Oriente	213	8,60 [1,00, 73,63]	
Náusea			na
Ocidente	1584	0,86 [0,46, 1,59]	
Oriente	na	na	
Vômito			0,80
Ocidente	1438	1,80 [1,04, 3,12]	
Oriente	213	1,54 [0,52, 4,54]	
Anemia			0,62
Ocidente	1790	0,55 [0,39, 0,79]	
Oriente	213	0,70 [0,29, 1,74]	
Leucopenia			0,27
Ocidente	1468	0,48 [0,26, 0,86]	
Oriente	213	0,28 [0,13, 0,58]	
Neutropenia			0,29
Ocidente	1368	0,23 [0,11, 0,49]	
Oriente	213	0,13 [0,06, 0,29]	
Neutropenia febril			0,89
Ocidente	1790	0,43 [0,28, 0,65]	
Oriente	152	0,51 [0,04, 5,71]	
Trombocitopenia			0,45
Ocidente	1790	0,35 [0,20, 0,61]	
Oriente	213	0,22 [0,07, 0,64]	
Morte pelo tratamento			0,37
Ocidente	1468	1,00 [0,35, 2,80]	
Oriente	152	3,17 [0,32, 31,15]	
Toxicidades não hematológicas			0,49
Ocidente	1790	0,39 [0,30, 0,51]	
Oriente	213	0,31 [0,17, 0,57]	
Toxicidades hematológicas			0,42
Ocidente	1790	2,49 [0,77, 8,03]	
Oriente	213	1,54 [1,35, 1,76]	

Abreviações: OR: *odds ratio*; 95% IC: intervalo de confiança de 95%; na: não aplicável.

5. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática representa a evidência mais atual acerca do papel da combinação camptotecina e análogo de platina como tratamento de primeira linha para câncer de pulmão de pequenas células doença extensa. O principal resultado desta presente revisão é a constatação de que a combinação irinotecano associado a análogo de platina é capaz de aumentar a sobrevida global e em um ano quando comparada a combinação etoposídeo associado a análogo de platina tanto em pacientes orientais quando ocidentais.

Este ganho em sobrevida global existe tanto para pacientes orientais – no caso japoneses – como também para ocidentais – europeus e norte-americanos. Este ganho entre pacientes ocidentais persiste mesmo quando realizamos a exclusão do único estudo ocidental isoladamente positivo, conduzido por Hermes *et al.* A importância desta observação advém das severas críticas endereçadas aos autores deste estudo por terem utilizado etoposídeo oral, aceito pacientes com mau estado desempenho e realizado preventivamente redução de dose conforme idade e estado desempenho.⁵⁰

Considerando que a sobrevida mediana histórica dos pacientes com CPCP-DE submetidos a EP está em torno de 7 a 8 meses, o benefício esperado com uso de irinotecano-platina seria da ordem de 1 a 2 meses de acréscimo em sobrevida global. Além do ganho em sobrevida global, também houve aumento em sobrevida global em um ano, passando de 34% para 40%. Os incrementos absolutos, de um mês e de 6%, foram as diferenças em sobrevida encontradas na maioria dos estudos ocidentais incluídos nesta revisão sistemática e metáanálise. Estes aumentos em sobrevida global embora tenham significância estatística podem ser considerados

discretos ou até terem sua importância clínica questionada. Contudo, num cenário de prognóstico tão desfavorável como câncer de pulmão, aumentos desta monta podem ser considerados relevantes pelos pacientes.⁹⁵

A combinação irinotecano associado a análogo de platina foi capaz de aumentar sobrevida global e de um ano no ocidente e oriente, porém não alterou os desfechos de controle tumoral, tais como taxa de resposta e sobrevida livre de progressão na maioria dos estudos incluídos. Esta aparente incongruência merece uma atenção especial. Até o presente, melhorias na taxa de resposta tumoral em CPCP-DE são considerados maus preditores de aumento de sobrevida global e não há ainda estudo similar com uso de sobrevida livre de progressão como preditor de sobrevida global.⁹⁶ Também é sabido quão desafiador é avaliar resposta tumoral quando a doença acomete mesotélio.^{97, 98} Soma-se a tudo disto o fato de que nem todos os estudos sistematicamente registraram a taxa de resposta e sobrevida livre de progressão.⁴⁶

Em um único estudo, conduzido por Noda *et al*, houve aumento de taxa de resposta e sobrevida livre de progressão enquanto a taxa de resposta completa também aumentou no estudo de Hermes *et al*. A aparente maior atividade anti-tumoral do irinotecano em pacientes orientais vem motivando um acalorado debate atualmente. Afim de melhor identificar e mensurar estas diferenças, conduzimos uma avaliação de subgrupo conforme a origem geográfica do estudo. Idealmente deveríamos avaliar a raça/etnia dos pacientes incluídos em cada estudo e não meramente a origem geográfica, porém não havia dados nos estudos primários que

permitissem este nível de detalhamento. Assim, usamos Ásia, oriente e Japão como sinônimos arbitrariamente.

A metodologia aplicada para identificar as diferenças entre subgrupos foi o teste de interação, método amplamente disponível, bastante específico, porém pouco sensível. O teste de interação somente identifica uma diferença quando há um elevado poder amostral, ou seja, quando ocorre um elevado número de eventos (óbito, progressão de doença, resposta tumoral ou toxicidade). Para ter um poder amostral equivalente, o teste de interação demanda uma casuística com quatro vezes o tamanho da amostra calculada para uma comparação direta.⁶¹ Optamos pelo uso do teste de interação, bem como pelo uso de metá-análise por efeitos randômicos, com intuito de sermos mais conservadores e evitar a produção de dados falsamente positivos.

Desta forma, outro resultado relevante de nosso trabalho foi a sugestão de que a atividade antitumoral da combinação irinotecano associado a análogo de platina varia conforme a origem geográfica do estudo. Mesmo considerando a heterogeneidade nos dados de sobrevida livre de progressão de doença em estudos ocidentais, IP aumenta a sobrevida livre de doença em pacientes orientais sem ter impacto aparente em pacientes ocidentais. Além disto, IP foi capaz de aumentar o número de pacientes que alcançaram dois anos de sobrevida global na Europa, no Japão, sem contudo ter tido o mesmo sucesso entre os pacientes randomizados nos estudos norte-americanos. Estes achados clínicos sugerem que há diferenças entre eficácia do irinotecano associado a análogo de platina não só entre oriente e ocidente, mas também entre continentes. Os dados da metá-análise de taxa de

resposta não foram capazes de confirmar esta distinção entre ocidente e oriente. Contudo, é importante ressaltar que os nossos resultados - diferenças em sobrevida livre de progressão e similaridade em taxa de resposta tumoral conforme a origem geográfica dos estudos -, podem não ser considerados definitivos, devido ao restrito tamanho amostral proveniente dos sete estudos encontrados.⁹⁹

Muito se aborda sobre as reais e já extensamente confirmadas diferenças oncológicas entre ocidentais e orientais, seja em etiologia, prevalência, resposta tumoral, eficácia terapêutica e metabolização de quimioterápicos.^{43, 100, 101} A presente metá análise parece entrar em ressonância com atuais impressões da importância das particularidades farmacogenômicas entre etnias. A sobrevida global em dois anos sugere que talvez nem todos pacientes ocidentais possam ser considerados como um único grupo homogêneo.

Na avaliação de segurança, conforme esperado pelo perfil de toxicidade das drogas utilizadas, os pacientes tratados com irinotecano tiveram mais toxicidades gastrointestinais e menos toxicidades hematológicas do que aqueles tratados com etoposídeo. O número de óbitos atribuídos diretamente a medicação foi similar entre as duas intervenções, contudo a frequência de qualquer toxicidade grave foi menor entre os pacientes submetidos a irinotecano associado a análogo de platina. Conforme explanado previamente, as diferenças em intensidade/densidade de doses bem como tipo de análogo de platina utilizado podem estar implicadas na elevada heterogeneidade nas avaliações de toxicidade. Assim a observação do intervalo de confiança estas comparações é mais relevante do que apenas o valor estimado do *odds ratio*. Poderíamos apenas afirmar que uma toxicidade é mais ou menos

frequente, sem contudo medir precisamente quão grande seria esta diferença. O número de pacientes que conseguiu completar o número de ciclos prescritos de quimioterapia não foi diferente entre aqueles alocados para etoposídeo associado a análogo de platina e os randomizados para irinotecano associado a análogo de platina.

A metáanálise de toxicidade não demonstrou impacto da origem geográfica em nenhum dos eventos adversos reportados. Entretanto, uma comparação de um estudo norte americano e outro japonês com intervenções absolutamente idênticas identificou discrepâncias na tolerância hematológica.^{22, 41, 44} Não repetimos este tipo de comparação braço-a-braço uma vez que tal metodologia é intensamente sujeita a vieses, além de não haver outros estudos cujas intervenções fossem supostamente idênticas.¹⁰²

Dentre os estudos que comparam irinotecano associado a análogo de platina *versus* EP, somente um estudo europeu realizou o seguimento adequado de qualidade de vida.⁴⁶ Neste estudo, o tratamento com IP esteve relacionado a melhor controle de sintomas e maior tempo para piora de sintomas. Já os dois estudos que compararam topotecana associado a análogo de platina *versus* etoposídeo associado a análogo de platina, demonstraram com significância estatística que topotecana associado a análogo esteve relacionado a pior qualidade de vida.^{48, 49} A adesão ao esquema experimental, seja IP ou CP, foi similar a adesão ao esquema EP.

Inicialmente parecia lógico e cientificamente razoável agrupar estudos com topotecana e irinotecano, pois afinal são da mesma classe de drogas, as

camptotecinas. Contudo, em todos os desfechos de eficácia e toxicidade, os resultados obtidos com a combinação topotecana associado a análogo de platina foram francamente distintos daqueles obtidos com a combinação irinotecano associado a análogo de platina. Assim, os dados provenientes da metáanálise dos dois estudos que utilizaram topotecana associado a análogo de platina devem ser vistos em separado.

A combinação topotecana associado a análogo de platina quando comparada a etoposídeo associado a análogo de platina não trouxe qualquer benefício em termos de eficácia ou segurança, proporcionando inclusive pior qualidade de vida. Desta forma, não há hoje qualquer evidência que indique que o topotecana combinado a análogo de platina deva ser usado como tratamento de primeira linha para CPCP-DE.

Esta revisão sistemática e metáanálise padece das restrições inerentes do método metanalítico aplicado. Nossos resultados e interpretações são limitados pela qualidade e quantidade de estudos primários. Buscamos em todas as bases de dados disponíveis e não identificamos sinal de viés de publicação pelo método de *funnel plot*. Desde a nossa primeira publicação sobre o tema,¹⁰³ um estudo apresentado como pôster foi publicado na *Íntegra*^{47, 90, 104} e outro foi publicado na *Íntegra*.⁹¹

Algumas informações relevantes - sobrevida no estudo oriental de Pan *et al* e qualidade de vida em vários outros - não puderam ser computadas devido a ausência de descrição nos estudos primários. Todos os estudos incluídos podem ser

considerados de razoável ou boa qualidade metodológica, exceto o estudo de Pan *et al.* Optamos por não realizar análise de subgrupos conforme tabelas de qualidade metodológica devido aos riscos deste método.¹⁰⁵

Uma revisão sistemática de dados individuais pode ser mais robusta na elucidação destas dúvidas. Este método permite atualizar dados de sobrevida, de resposta tumoral e de toxicidade, refinando os achados. Através do uso de dados individuais, pode-se ter mais detalhes sobre resultados em subgrupos relevantes, conforme *performance status* do paciente, etnia, idade, sexo e outros fatores prognósticos. Além disto, pode-se avaliar mais claramente a presença e extensão das diferenças geográficas encontradas em nosso trabalho. Contudo, não há tal estudo atualmente disponível.

A despeito das limitações inerentes aos métodos aplicados e do restrito número de estudos atualmente publicados, esta revisão sistemática e metáanálise foi capaz de demonstrar que a combinação irinotecano associado a análogo de platina quando comparada a etoposídeo associado a análogo de platina aumentou a sobrevida global. O presente estudo foi ainda capaz de sugerir que a atividade antitumoral da combinação irinotecano associado a análogo de platina parece diferir conforme a origem geográfica do paciente, reforçando a importância das diferenças farmacogenômicas dos diversos grupos étnicos/raças.

Os resultados da combinação topotecana associado a análogo de platina não estimulam seu uso em primeira linha, devido a ausência de qualquer benefício em sobrevida ou segurança.

6. CONCLUSÃO

Há evidências de que, em pacientes com CPCP-DE, a combinação irinotecano associado a análogo de platina, em relação à combinação etoposídeo associado a análogo de platina, melhora a sobrevida global e em um ano. Qualidade desta evidência: **alta**.

Este benefício em sobrevida global está presente em pacientes ocidentais e orientais, sem diferenças identificáveis conforme a origem geográfica. Qualidade desta evidência: **moderada** [reduzido número de estudos encontrados].

Não há evidência de que a combinação irinotecano-platina aumente a sobrevida livre de progressão ou taxa de resposta tumoral em pacientes ocidentais. Qualidade da evidência: **alta**.

Há evidência de que a combinação irinotecano associado a análogo de platina aumenta a sobrevida livre de progressão e taxa de resposta tumoral em pacientes japoneses com CPCP-DE. Qualidade da evidência: **alta**.

A sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e sobrevida global em dois anos podem sofrer impacto quanto a origem geográfica do paciente. Qualidade da evidência: **baixa** [reduzido tamanho amostral].

Há evidências de que a combinação irinotecano associado a análogo de platina em primeira linha causa menos toxicidades graves somadas, menos toxicidades hematológicas graves e mais toxicidades gastro-intestinais graves do que EP para pacientes ocidentais ou orientais com CPCP-DE. Qualidade da evidência: **moderada** [risco de viés de unidade de análise e elevada heterogeneidade].

Há evidências de que a combinação topotecana associado a análogo de platina não traz benefício em nenhum desfecho clinicamente relevante, tais como, sobrevida global, sobrevida livre de progressão ou toxicidades, quando comparada a combinação EP para pacientes com CPCP-DE. Qualidade da evidência: **alta**.

Implicações para prática

Como há evidências que o uso de IP prolonga a sobrevida dos pacientes com CPCP-DE, este tratamento pode ser considerado uma opção terapêutica válida para pacientes sejam eles ocidentais ou orientais.

Implicações para pesquisa

Permanece a necessidade do desenvolvimento de tratamentos mais efetivos para câncer de pulmão de pequenas células.

Estudos futuros devem ser desenhados para definir o melhor tratamento sistêmico, devendo utilizar a combinação irinotecano associado a análogo de platina como braço controle.

As diferenças entre populações devem ser estudadas em profundidade, a fim de identificar suas razões e trazer melhoras nos desfechos clínicos. Estudos de farmacogenômica e individualização de dose de irinotecano podem otimizar os desfechos.

ANEXO 1: Estratégia de pesquisa utilizada na base de dados

Pubmed:

1. Entradas relacionadas a câncer de pulmão:

- Lung carcinoma [MESH] OR ((lung OR pulmon* OR bronch*) AND (carcinoma OR cancer OR neoplasm* OR malignant OR tumor OR tumour OR adenocarcinoma OR scamous cell OR oat cell OR small cell))

2. Entradas relacionadas a estudos randomizados:

- Random* OR randomized OR control*

3. Entradas relacionadas a tratamento quimioterápico:

- chemotherapy OR drug therapy [MESH] OR camptothecin [drug name] OR irinotecan OR CPT-11 OR NSC609699 OR topotecan OR SN-38 OR etoposide OR VP16 OR NSC141540

Combinados os termos 1, 2 e 3.

ANEXO 2: Estratégia de pesquisa a ser usada na base de dados

LILACS®:

#1.Pt ensaio controlado aleatorio

#2.Pt ensaio clinico controlado

#3.Mh ensaios controlados aleatorios

#4.Mh distribuicao aleatoria

#5.Mh metodo duplo-cego

#6.Mh metodo simples-cego

#7.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8.Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)

#9.#7 AND NOT #8

#10.Pt ensaio clinico

#11.Ex E05.318.760.535\$

#12.Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)

#13.Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$

#14.Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$

#15.AND #14

#16.Mh placebos

#17.Tw placebo\$

#18.Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$

#19.Mh projetos de pesquisa

#20.#10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19

#21.Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)

#22.#20 AND NOT #21

#23.#22 AND NOT #9

#24.Ct estudo comparativo

#25.Ex E05.337\$

#26.Mh seguimentos

#27.Mh estudos prospectivos

#28.Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$

#29.#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28

#30.Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)

#31.#29 AND NOT #30

#32.#31 AND NOT (#9 OR #23)

#33.#9 OR #23 OR #32

#34.Tw pulmonar

#35.Tw carcinoma

#36.Tw cancer

#37.Tw neoplasia

#38.#35 or #36 or #37

#39.#33 and #34 and #38

ANEXO 3 - Estratégia de pesquisa a ser usada nas bases de dados

EMBASE® e CENTRAL®:

#1 RANDOMIZED-CLINICAL-TRIAL in PT

#2 CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL in PT

#3 RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIALS

#4 RANDOM-ALLOCATION

#5 DOUBLE-BLIND-METHOD

#6 SINGLE-BLIND-METHOD

#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

#8 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)

#9 #7 not #8

#10 CLINICAL-TRIAL in PT

#11 explode CLINICAL-TRIALS

#12 (clin* near trial*) in TI

#13 (clin* near trial*) in AB

#14 (singl* or doubl* or trebl* or tripl*) near (blind* or mask*)

#15 (#14 in TI) or (#14 in AB)

#16 PLACEBOS

#17 placebo* in TI

#18 placebo* in AB

#19 random* in TI

#20 random* in AB

#21 RESEARCH-DESIGN

#22 #10 or #11 or #12 or #13 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21

#23 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)

#24 #22 not #23

#25 #24 not #9

#26 TG=COMPARATIVE-STUDY

#27 explode EVALUATION-STUDIES

#28 FOLLOW-UP-STUDIES

#29 PROSPECTIVE-STUDIES

#30 control*or prospectiv* or volunteer*

#31 (#30 in TI) or (#30 in AB)

#32 #26 or #27 or #28 or #29 or #31

#33 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)

#34 #32 not #33

#35 #34 not (#9 or #25)

#36 #9 or #25 or #35

#37 TW Lung

#38 TW Pulmonary

#39 #37 or #38

#40 TW Cancer

#41 TW Neoplasms

#42 TW Carcinoma#40 or #41 or #42

#43 Mh explode Lung carcinoma

#44 #36 and #39 and #43 and #44

ANEXO 4: Quadro de Performance Status definido pelo Eastern Cooperative Oncology Group

ECOG - PERFORMANCE STATUS

0	Atividade normal.
1	Sintomas presentes. Paciente ambulatorial.
2	Paciente acamado em menos de 50% do tempo acordado.
3	Paciente acamado em mais de 50% do tempo acordado.
4	100% restrito ao leito.

ANEXO 5 – Formulário de extração

Camptotecina-análogo de Platina *versus* Etoposide-análogo de Platina como Quimioterapia Paliativa de Primeira Linha para Câncer de Pulmão Pequenas Células Doença Extensa

Formulário de extração de dados

Autor:

Ano publicação:

Título do artigo (referência):

Método de Randomização: ☐ Adequado ☐ Inadequado ☐ Não claro
 Mascaramento de alocação: ☐ Adequado ☐ Inadequado ☐ Não claro
 Mascaramento dos avaliadores: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro
 Mascaramento dos pacientes: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro
 Mascaramento dos pesquisadores: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro
 Descrição de saídas e “drop-outs”: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro
 Erro-Alpha pré-determinado: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro
 Erro-Beta pré-determinado: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro
 Análise por intenção de tratamento: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro
 Estudo multicêntrico: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro
 Patrocínio: ☐ Só público ☐ Só indústria farmacêutica ☐ Ambos ☐ Não claro
 Detalhes dos pacientes:
 Acometimento de SNC: ☐ sim ☐ não
 Acometimento sintomático de SNC: ☐ sim ☐ não
 Recidivado: ☐ sim ☐ não
 Radioterapia prévia em doença alvo: ☐ sim ☐ não
 Performance máxima permitida: ☐ 0-1 ☐ 2 ☐ 3-4

Detalhes da Intervenção:

Braço controle EP, Número de ciclos:

Drogas doses intervalo

Braço experimental CP, Número de ciclos:

Drogas doses intervalo

Resultados:

Número de pacientes randomizados: **EP** _____ **CP** _____

Número de “drop-outs”: **EP** _____ **CP** _____

a) Sobrevida Global (SG)

N EP	N CP	HR	Lower CI	Upper CI	CI level
O-E	Variance		p-value		

b) Sobrevida livre de Progressão (SLD):

N EP	N CP	HR	Lower CI	Upper CI	CI level
O-E	Variance		p-value		

c) Resposta Completa

N EP randomizado	N EP analisado	Eventos EP	N CP randomizado	N CP analisado	Eventos CP

d) Resposta Parcial

N EP randomizado	N EP analisado	Eventos EP	N CP randomizado	N CP analisado	Eventos CP

e) Resposta Parcial + Completa

N EP randomizado	N EP analisado	Eventos EP	N CP randomizado	N CP analisado	Eventos CP

Efeitos adversos:**a) Toxicidade não-hematológica (total de pacientes que sofreram a menos um episódio > G2)**

N EP randomizado	N EP analisado	Eventos EP	N CP randomizado	N CP analisado	Eventos CP

b) Toxicidade hematológica (total de pacientes que sofreram a menos um episódio > G2)

N EP randomizado	N EP analisado	Eventos EP	N CP randomizado	N CP analisado	Eventos CP

c) Mortalidade relacionada ao tratamento:

N EP randomizado	N EP analisado	Eventos EP	N CP randomizado	N CP analisado	Eventos CP

ANEXO 6 – Referências Bibliográficas

1. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1672-94.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
3. Arnold AM, Williams CJ. Small-cell lung cancer: a curable disease? *Br J Dis Chest* 1979;73:327-48.
4. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*;2011:6.
5. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
6. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
7. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995;103 Suppl 8:143-8.
8. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;2011:10.
9. Salcido CD, Larochelle A, Taylor BJ, Dunbar CE, Varticovski L. Molecular characterisation of side population cells with cancer stem cell-like characteristics in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2010;102:1636-44.
10. Meyerson M, Franklin WA, Kelley MJ. Molecular classification and molecular genetics of human lung cancers. *Semin Oncol* 2004;31:4-19.
11. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW, Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580-6.
12. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer; a consensus report. *Lung Cancer* 1989;5:7.
13. Sorensen M, Pijls-Johannesma M, Filip E. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v120-5.
14. Kalemkerian GP, Akerley W, Downey RJ, et al. Small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:294-314.
15. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.
16. Sorensen M, Filip E. Small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii41-2.
17. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:855-61.
18. Green RA, Humphrey E, Close H, Patno ME. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969;46:516-25.

19. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, Lynn M, Krauss S, Durant JR. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1979;44:406-13.
20. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:577-80.
21. Lee SM, James LE, Qian W, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax* 2009;64:75-80.
22. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
23. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:573-84.
24. Nitiss JL. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2009;9:338-50.
25. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer* 2006;6:789-802.
26. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004;4:253-65.
27. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-72.
28. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*;9:1086-113.
29. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000;83:8-15.
30. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Aamdal S. Second-line chemotherapy in recurrent small cell lung cancer. Results from a crossover schedule after primary treatment with cisplatin and etoposide (EP-regimen) or cyclophosphamide, epirubicin, and vincristin (CEV-regimen). *Lung Cancer* 2005;48:251-61.
31. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441-7.
32. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-92.
33. Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol* 2008;26:5401-6.
34. Jotte R, Conkling P, Reynolds C, et al. Randomized phase II trial of single-agent amrubicin or topotecan as second-line treatment in patients with small-cell lung cancer sensitive to first-line platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:287-93.

35. Jackson DV, Jr., Richards F, 2nd, Cooper MR, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell carcinoma of the lung. A randomized study. *JAMA* 1977;237:2730-3.
36. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-84.
37. Oze I, Hotta K, Kiura K, et al. Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. *PLoS One* 2009;4:e7835.
38. Seiter K. Toxicity of the topoisomerase I inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:45-53.
39. Hartmann JT, Lipp HP. Camptothecin and podophyllotoxin derivatives: inhibitors of topoisomerase I and II - mechanisms of action, pharmacokinetics and toxicity profile. *Drug Saf* 2006;29:209-30.
40. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-43.
41. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27:2530-5.
42. Ando M, Ando Y, Sekido Y, Shimokata K, Hasegawa Y. Genetic polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase 1A7 gene and irinotecan toxicity in Japanese cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:591-7.
43. Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, et al. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a model for assessing population-related pharmacogenomics. *J Clin Oncol* 2009;27:3540-6.
44. Lara P, Redman M, Lenz H, et al. Cisplatin (Cis)/etoposide (VP16) compared to cis/irinotecan (CPT11) in extensive-stage small cell lung cancer (E-SCLC): Pharmacogenomic (PG) and comparative toxicity analysis of JCOG 9511 and SWOG 0124. *J Clin Oncol* 2007;25:Abstr 7524.
45. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303:1180-7.
46. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26:4261-7.
47. Schmittl A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:663-7.
48. Heigener DF, Freitag L, Eschbach C, et al. Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): final results of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr 7513.
49. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as

treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2044-51.

50. Gandara DR, Lara PN, Jr., Natale R, Belani C. Progress in small-cell lung cancer: the lowest common denominator. *J Clin Oncol* 2008;26:4236-8.

51. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:597-9.

52. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.

53. Oxman AD, Guyatt GH. The science of reviewing research. *Ann N Y Acad Sci* 1993;703:125-33; discussion 33-4.

54. Parmar MK, Stewart LA, Altman DG. Meta-analyses of randomised trials: when the whole is more than just the sum of the parts. *Br J Cancer* 1996;74:496-501.

55. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997;126:376-80.

56. Crumley ET, Wiebe N, Cramer K, Klassen TP, Hartling L. Which resources should be used to identify RCT/CCTs for systematic reviews: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:24.

57. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42-6.

58. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.

59. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.

60. Sasse AD, Sasse EC, Clark LG, Ulloa L, Clark OA. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005413.

61. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003;326:219.

62. Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health Technol Assess* 2001;5:1-56.

63. Deeks J, Altman D. Effect measures for meta-analysis of trials with binary outcomes. In: Egger M, ed. *Systematic Reviews in Health Care Meta-analysis in context*. London: BMJ Books; 2001:313-55.

64. Sterne JAC, Egger M, Smith GD. 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*. 2nd ed. London: BMJ Publication Group; 2001.

65. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.

66. O'Rourke K, Altman DG. Bayesian random effects meta-analysis of trials with binary outcomes: methods for the absolute risk difference and relative risk scales. *Stat Med* 2005;24:2733-42; author reply 43.

67. Baker SG, Kramer BS. Randomized trials, generalizability, and meta-analysis: graphical insights for binary outcomes. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:10.

68. Curtin F, Elbourne D, Altman DG. Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. II: Binary outcomes. *Stat Med* 2002;21:2145-59.

69. Barbosa ACR, Cavalcante APdS, Delocco BAV, de Carvalho BVT, dos Santos CBV, Junqueira FdFG. O processo de elaboração, validação e implementação das diretrizes clínicas na Saúde Suplementar no Brasil. In: Suplementar ANdS, ed. Rio de Janeiro: ANS; 2009:77.
70. Walter SD. Number needed to treat (NNT): estimation of a measure of clinical benefit. *Stat Med* 2001;20:3947-62.
71. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-6.
72. Smith CT, Williamson PR, Marson AG. 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* 2005;11:468-78.
73. Williamson PR, Smith CT, Hutton JL, Marson AG. Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes. *Stat Med* 2002;21:3337-51.
74. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007;8:16.
75. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998;17:2815-34.
76. Hardy RJ, Thompson SG. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med* 1998;17:841-56.
77. Stuck AE, Rubenstein LZ, Wieland D. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Asymmetry detected in funnel plot was probably due to true heterogeneity. *BMJ* 1998;316:469; author reply 70-1.
78. Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994;309:1351-5.
79. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997;315:1533-7.
80. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
81. Riley RD, Sutton AJ, Abrams KR, Lambert PC. Sensitivity analyses allowed more appropriate and reliable meta-analysis conclusions for multiple outcomes when missing data was present. *J Clin Epidemiol* 2004;57:911-24.
82. Copas J, Shi JQ. Meta-analysis, funnel plots and sensitivity analysis. *Biostatistics* 2000;1:247-62.
83. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5 [updated May 2005]. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2005. version 4.2.5 ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2005.
84. Brookes ST, Whitely E, Egger M, Smith GD, Mulheran PA, Peters TJ. Subgroup analyses in randomized trials: risks of subgroup-specific analyses; power and sample size for the interaction test. *J Clin Epidemiol* 2004;57:229-36.
85. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. London; 2008.
86. Rossi A. Carboplatin Or CISplatin-based chemotherapy as first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS individual patient data meta-analysis. In: World Conference on Lung Cancer; 2011; Amsterdam; 2011.

87. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62:e1-34.
88. Zhang S, Wang J, Wang Q, et al. A randomized study comparing topotecan plus cisplatin versus etoposide plus carboplatin for previously untreated small cell lung cancer *Chin J Lung Cancer* 2007;10:144-7.
89. Pan D, Hou M, Li H, Yu P, Liu J. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for small cell lung cancer: A randomized clinical trial. *Chinese Journal of Lung Cancer* 2006;9:443-6.
90. Schmittl A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011.
91. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol* 2010;21:1810-6.
92. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
93. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
94. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*;7:e1000267.
95. Hirose T, Horichi N, Ohmori T, et al. Patients preferences in chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Intern Med* 2005;44:107-13.
96. Hotta K, Kiura K, Fujiwara Y, et al. Association between incremental gains in the objective response rate and survival improvement in phase III trials of first-line chemotherapy for extensive disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2009.
97. Markman M. The myth of measurable disease in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3013-5.
98. Ford R, Schwartz L, Dancey J, et al. Lessons learned from independent central review. *Eur J Cancer* 2009;45:268-74.
99. J. J. Deeks JPTH, Altman DG. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.
100. Hande K, Messenger M, Wagner J, Krozely M, Kaul S. Inter- and inpatient variability in etoposide kinetics with oral and intravenous drug administration. *Clin Cancer Res* 1999;5:2742-7.
101. Yen-Revollo JL, Auman JT, McLeod HL. Race does not explain genetic heterogeneity in pharmacogenomic pathways. *Pharmacogenomics* 2008;9:1639-45.
102. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester: John Wiley & Sons, 2008; 2008.
103. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage

small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2010;5:1986-93.

104. Schmittel A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, et al. Irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin in extensive disease small cell lung cancer: Results of the German randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2009;27.

105. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999;282:1054-60.

**ANEXO 7 – Versão do artigo submetido e aceito pelo Journal of
Thoracic Oncology**

Camptothecins Compared with Etoposide in Combination with Platinum Analog in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer

Systematic Review with Meta-Analysis

João Paulo S. N. Lima, MD,* Lucas Vieira dos Santos, MD,* Emma Chen Sasse, MD, MSc,†
Carmen Silvia Passos Lima, MD, PhD,† and André Deeke Sasse, MD, PhD†¶

Introduction: Superiority of camptothecin regimens over etoposide—both combined with platinum analogs—in extensive disease small cell lung cancer has been a matter of debate with contradictory findings in randomized trials. A systematic review was sought to elucidate this issue.

Methods: Randomized controlled trials comparing first-line camptothecin-platinum doublets versus etoposide-platinum doublets in patients with extensive disease small cell lung cancer were searched in MEDLINE, EMBASE, LILACS, and CENTRAL databases, European Society of Medical Oncology, American Society of Clinical Oncology, and International Association for the Study of Lung Cancer meeting sites. Meta-analyses were performed using fixed-effects model. Subgroup analyses were undertaken comparing each type of camptothecin to etoposide-based regimens. The outcomes of interest were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), response rate (RR), and toxicities.

Results: Eight studies (3086 patients) were included. The meta-analysis of topotecan regimens (TP) was not reliable due to impending heterogeneity. Meta-analysis of trials testing irinotecan combinations (IP) versus etoposide regimens (EP; 1561 patients) stated an OS improvement in favor of IP arm, though with considerable heterogeneity, whose origin seemed to be a Japanese trial. In the analyses without that study (1407 patients left), IP brought a significant improvement in OS (hazard ratio = 0.87; 95% confidence interval 0.78–0.97; $p = 0.02$; $I^2 = 0$). IP also increased PFS (hazard ratio = 0.83; 95% confidence interval 0.73–0.95; $p = 0.006$; $I^2 = 0\%$). There was no impact in RR (absolute RR 56% with IP; 53% with EP; $p = 0.17$). IP caused more diarrhea ($p < 0.0001$) but less hematological toxicities ($p < 0.001$) than EP.

Conclusions: The present meta-analysis demonstrates statistically significant OS and PFS benefits of IP over EP regimens in western and eastern patients. Specific characteristics of safety profile should be taken into account when administering IP chemotherapy.

Key Words: Antineoplastic agents, Drug therapy, Lung neoplasms, Meta-analysis, Small-cell lung carcinoma.

(*J Thorac Oncol.* 2010;5: 1986–1993)

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality in the world, accounting for more than 1,200,000 deaths annually. Small cell lung cancer (SCLC) represents 15% of all lung cancers and is one of the most aggressive types of cancer with fast growth and early metastatic spread profile.^{1,2} Approximately two thirds of patients with SCLC are diagnosed with extensive-staged disease (extensive disease small cell lung cancer [ED-SCLC]).³

The ED-SCLC is highly sensitive to chemotherapy with response rates (RRs) reaching 80%.⁴ Nevertheless, these responses are of short duration, and most of patients die due to the disease within 2 years. Nowadays, chemotherapy is being used to provide palliation of symptoms and modest improvements in survival with few patients achieving long-term survival.

For approximately 20 years, the combination of etoposide with a platinum compound have been the standard treatment of ED-SCLC.⁵ Different combinations using new generation drugs, such as paclitaxel and gemcitabine, were tested in phase II trials and demonstrated interesting RRs, ranging from 57 to 74%.^{6,7} Nevertheless, comparisons of those new regimens with etoposide-based regimens in phase III trials have shown disappointing results in terms of survival.^{8–11}

On the other hand, irinotecan has yielded some promising results.^{12–14} In a Japanese phase III trial, irinotecan combined with cisplatin as first-line therapy in ED-SCLC demonstrated striking results in terms of overall survival (OS) and objective response, when compared with etoposide-cisplatin.¹⁵ Despite this, randomized evaluations in western patients have presented conflicting results.^{16,17} For these reasons, current ED-SCLC guidelines reflect the uncertainty about the exact role of irinotecan-based therapy.^{18,19} Addi-

*Departamento de Oncologia Clínica, Hospital de Câncer de Barretos, Barretos; †Centro de Evidências em Oncologia, Universidade Estadual de Campinas; and ¶Radium Instituto de Oncologia, Departamento de Oncologia Clínica, Campinas, São Paulo, Brazil.

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.

Address for correspondence: André Deeke Sasse, MD, PhD, CEVON/UNICAMP, Departamento de Clínica Médica, Centro de Evidências em Oncologia—CEVON, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas—UNICAMP, Campinas, SP CEP 13083-970, Brazil. E-mail: sasse@cevon.com.br

Copyright © 2010 by the International Association for the Study of Lung Cancer

ISSN: 1556-0864/10/0512-1986

tionally, topotecan combined to cisplatin has also been tested as first-line alternative against etoposide-cisplatin regimens.²⁰

Camptothecins (irinotecan and topotecan) seem to play a significant role in the management of SCLC. Nevertheless, the importance of these drugs in first-line therapy is still unclear despite all accumulated prospective data. To resolve this question, we conducted a systematic review with meta-analysis comparing camptothecin-platinum-based regimens versus etoposide-platinum-based regimens in the first-line therapy for patients with ED-SCLC.

METHODS

Search Strategy

A wide search of the main computerized databases was conducted, including PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, ClinicalTrials.gov, and CENTRAL. The ASCO, ESMO, and IASLC Meeting websites were also scrutinized. We used a sensitive search strategy, through words related to lung (lung OR pulmonary*), cancer (carcinoma OR cancer OR neoplasms), chemotherapy (drug therapy OR chemotherapy*), etoposide (etoposide OR VP), camptothecins (irinotecan OR CPT-11 OR topotecan OR camptothecin), and randomized trials (random*) in all fields. The search included literature published or presented up to December 2009. All references of relevant articles were scanned, and all additional studies of potential interest were retrieved for further analysis. No language restrictions were applied. Quorum guidelines were followed.²¹

Selection Criteria

We sought to identify all published randomized controlled clinical trials with a parallel design comparing etoposide-platinum versus camptothecin-platinum as first-line treatment for ED-SCLC. Patients had to have histologic- or cytologic-proven SCLC, evidence of extensive disease (disease extending beyond one hemithorax or pleural effusion), and had to be chemo-naïve.

Two reviewers (J.P.S.N.L. and L.V.d.S.) analyzed the list of references and independently selected the studies.

Data Extraction

The name of the first author and the year of publication of the article were used for identification purposes. Two reviewers (J.P.S.N.L. and L.V.d.S.) independently extracted the data from all included studies. A third reviewer (A.D.S.) was consulted to resolve disagreements.

The primary outcome analyzed was OS. Other points of interest were progression-free survival (PFS), RR, and incidence of Common Toxicity Criteria scale, grade 3/4 toxicities.

The hazard ratios (HRs) of time-to-event data (OS and PFS) were directly extracted from the original studies or were estimated indirectly using either the reported number of events and the corresponding *p* value for the log-rank statistics, or by reading off survival curves as suggested by Parmar et al.²² The calculations were carried out using a spreadsheet provided by Tierney et al.²³ The number of events and number under risk were abstracted for each dichotomous data comparison evaluated.

Statistical Analysis and Synthesis

Details regarding the main methodological dimensions empirically linked to bias as described by Sterne and coworkers²⁴ were extracted, and the methodological quality of each selected trial were assessed by two reviewers. These data were applied in a subgroup, and sensitivity analyses were performed to test the stability of our conclusions.

All meta-analyses were performed using the Review Manager 5 (RevMan 5; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) with the fixed-effect model. Time-to-event outcomes were compared using HR. Dichotomous data were compared using odds ratio (OR). Respective 95% confidence intervals (CIs) were calculated for each estimate and presented in forest plots. The pooled HR or OR, symbolized by a solid diamond at the bottom of the forest plot (the width of which represents the 95% CI), is the best estimate of the true (pooled) outcome. The effect of the treatment for each single study was expressed as a ratio of camptothecin-based arm over the etoposide-based arm.

Statistical heterogeneity in the results of the trials was assessed by the χ^2 test²⁵ and was expressed as *I*² index, as described by Higgins et al.²⁶ When a considerable heterogeneity was detected (*I*² > 35%), a possible explanation for it was pursued. When a reasonable cause was found, a separate analysis was performed. If the cause was not apparent and heterogeneity was caused by divergent data in terms of direction of results (i.e., data favoring one or other treatment), we chose not to pool the data. Publication bias was evaluated by Egger's test.²⁴

Predefined subgroup analysis was done to access the role on efficacy and safety of different camptothecin-based regimens. Considering that the toxicity profiles of irinotecan and topotecan are clearly divergent, these drugs were examined separately.^{27,28}

RESULTS

Literature Search

The flow chart of the systematic search is summarized in Figure 1. Nine potential eligible trials, published or presented between 2002 and 2009 were analyzed.^{2,15–17,20,29–32} One trial included patients with limited and extensive disease and was, therefore, excluded.³¹ One trial reported safety and RR results only, and these data were included in pertinent analyses.²⁹ None of the selected trials was a double-blinded trial. Methodological details potentially related to bias are described in Table 1.

Considering the eight selected studies, two studies were carried out in the United States, four in Europe, one in Japan, and one in China. Seven were reported in English, and one was published in Chinese.

In six trials, cisplatin was the platinum compound evaluated, and two studies used carboplatin.^{17,32} Six trials used irinotecan in the experimental arm,^{2,15–17} and two compared topotecan with etoposide regimens.^{20,33} Topotecan was administered orally in one trial.²⁰ Etoposide was administered intravenously (IV) in all trials except one.¹⁷ The etoposide

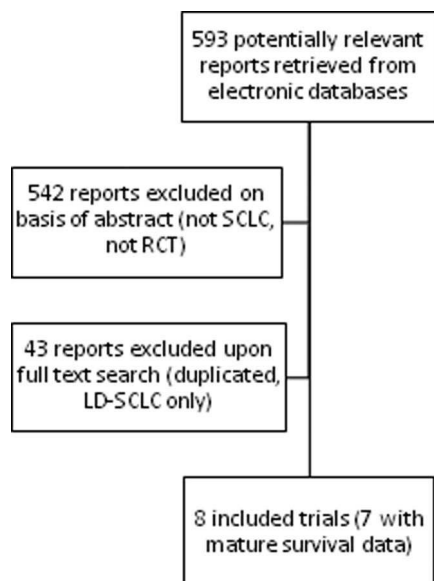


FIGURE 1. Flow chart of the systematic review. LD-SCLC, limited-stage small cell lung cancer; RCT, randomized controlled trial; SCLC, small cell lung cancer.

dose densities were similar, ranging between 100 and 140 mg IV/m²/wk (mode dose density of 100 mg IV/m²/wk). Cisplatin dose densities were similar within trials but varied among trials ranging from 15 to 25 mg/m² IV wk. Carboplatin dose densities ranged from 1.25 to 1.7 area under the curve/wk in the two trials, which applied it as platinum compound. A detailed description of treatment arms of all included studies is presented in Table 2.

The postprogression treatments were described just in three trials.^{16,17} These further therapies were left to discretion of treating physicians.

Overall Survival

The impact of the camptothecin-based treatment on OS was extracted directly or estimated indirectly from published data of seven trials. A total of 3025 patients were analyzed. Only two studies demonstrated statistically significant results, favoring camptothecin-based chemotherapy.^{15,17}

In the meta-analysis, the HR for OS favored camptothecin-based chemotherapy, although the interaction test showed important difference between camptothecin subgroups ($p = 0.04$; Figure 2). This result indicates that there were significant differences between irinotecan and topotecan regimens in terms of efficacy, thus pooling these two camptothecins into same analysis was considered inappropriate. Therefore, we evaluated data from irinotecan and topotecan regimens separately. Funnel plot graphic did not show evidence of significant publication bias risk (Egger's test p value = 0.059).

Irinotecan-Based Versus Etoposide-Based Chemotherapy

Pooling the data from the irinotecan-based chemotherapy trials was associated with moderate heterogeneity ($I^2 = 45\%$). The assessment of the meta-analysis indicated that the

trial by Noda et al.¹⁵ could be the source of the heterogeneity. This trial was the only one that exclusively included Japanese population and was terminated early due to positive findings in an interim analysis, with less than two thirds of programmed accrual. Some ethnical pharmacogenomic peculiarities between western and Japanese patients have been advocated to play a role in irinotecan metabolism and activity and could justify the heterogeneity between trials.

Analyzing the four western trials that reported OS data (1407 patients left), irinotecan-based regimen provided significant OS benefit with 13% reduction in mortality with no heterogeneity (HR = 0.87; 95% CI: 0.78–0.97; $p = 0.02$; $I^2 = 0\%$; $p = 0.23$; Figure 3). Considering the average OS of patients with ED-SCLC treated with etoposide-based therapy lies between 8 and 10 months, the theoretical improvement brought by irinotecan would be near to one to two additional months of OS.

Topotecan-Based Versus Etoposide-Based Chemotherapy

Meta-analysis of topotecan-based chemotherapy (1464 patients enrolled in two trials) did not show any gain in terms of OS (HR = 0.99; 95% CI: 0.88–1.11; $p = 0.87$). There was no evident heterogeneity in this analysis ($p = 0.31$; $I^2 = 5\%$).

Progression-Free Survival

Information concerning PFS was available in six trials. Thus, PFS analysis was based on data extracted from the two topotecan versus etoposide trials and four of irinotecan versus etoposide trials.

Irinotecan-Based Versus Etoposide-Based Chemotherapy

Combination of data from four irinotecan versus etoposide trials reporting PFS^{2,15,16,32} also presented significant heterogeneity ($I^2 = 63\%$; $p = 0.04$). Taking in account that the Japanese trial was a source of heterogeneity in OS analysis, this study was also excluded from PFS analysis.¹⁵ This approach left under analysis only western trials and caused a partial reduction in heterogeneity ($I^2 = 49\%$; $p = 0.20$). We sought another source for the elevated heterogeneity.

One trial, conducted by Hanna et al., presented divergent PFS results what seemed to be the source of residual heterogeneity. This trial tested irinotecan-cisplatin versus etoposide-cisplatin in similar dose-densities of all other trials. No methodological flaws could be found. We proceeded with the exclusion of this trial from analysis. Nevertheless, once we could not identify any clear reasons to exclude the trial by Hanna et al. from analysis, the PFS results presented must be interpreted as exploratory, and no definitive conclusions can be drawn. In this scenario (two studies, 867 patients left), irinotecan-based chemotherapy improved PFS with statistical significance and no detectable heterogeneity (HR = 0.83; 95% CI: 0.73–0.95; $I^2 = 0$; Figure 4).

Topotecan-Based Versus Etoposide-Based Chemotherapy

The studies comparing topotecan to etoposide regimens were clearly conflicting: both studies had positive findings,

TABLE 1. Characteristics of Included Studies

Author	Year	Random	Allocation	Withdrawn Descript	Alpha Error	Beta Error	ITT	Placebo	Multicentric	Sponsor
Eckardt et al. ²⁰	2006	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Industry
Hanna et al. ¹⁶	2006	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Industry
Heigener et al. ³⁰	2008	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Industry
Hermes et al. ¹⁷	2008	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Both
Lara et al. ²	2009	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Academic
Noda et al. ¹⁵	2002	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Academic
Pan et al. ²⁹	2006	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	Unclear
Schmittel et al. ³²	2009	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Unclear

Both, pharmaceutical and academic sponsorship; ITT, intention-to-treat analysis; random, randomization.

TABLE 2. Description of Treatments Arms in the Included Trials

Trial	Camptothecin Arm			Etoposide Arm		
	N	Age	Doses	N	Age	Doses
Eckardt et al. ²⁰	389	60	CDDP 60 mg/m ² IV d1 + Topo 1.7 mg/m ² PO d1–5 Every 3 wk for ≥4 cycles	395	60	CDDP 80 mg/m ² IV d1 + VP-16 100 mg/m ² IV d1–3 Every 3 wk for ≥4 cycles
Hanna et al. ¹⁶	219	63	CDDP 30 mg/m ² IV d1, and d8 + CPT-11 65 mg/m ² IV d1, and d8 Every 3 wk for ≥4 cycles	109	62	CDDP 60 mg/m ² IV d1 + VP-16 120 mg/m ² IV d1–3 Every 3 wk for ≥4 cycles
Heigener et al. ³⁰	346	61	CDDP 75 mg/m ² IV d1 + Topo 1 mg/m ² IV d1–d5 Every 3 wk for 4 cycles	334	61	CDDP 75 mg/m ² IV d5 + VP-16 100 mg/m ² IV d1–3 Every 3 wk for 4 cycles
Hermes et al. ¹⁷	105	67	Carboplatin AUC ^a 4 IV d1 + CPT-11 175 mg/m ² IV d1 Every 3 wk for 4 cycles ^b	104	68	Carboplatin AUC ^a 4 IV d1 + VP-16 120 mg/m ² PO d1–5 Every 3 wk for 4 cycles ^b
Lara et al. ²	324	62	CDDP 60 mg/m ² IV d1 + CPT-11 60 mg/m ² IV d1, d8, and d15 Every 4 wk for 4 cycles	327	63	CDDP 80 mg/m ² IV d1 + VP-16 100 mg/m ² IV d1–3 Every 3 wk for 4 cycles
Noda et al. ¹⁵	77	63	CDDP 60 mg/m ² IV d1 + CPT-11 60 mg/m ² IV d1, d8, and d15 Every 4 wk for 4 cycles	77	63	CDDP 80 mg/m ² IV d1 + VP-16 100 mg/m ² IV d1–3 Every 3 wk for 4 cycles
Pan et al. ²⁹	30	54	CDDP 26.6 mg/m ² IV d1–3 + CPT-11 80 mg/m ² IV d1, d8, and d15 Every 4 wk for 4 cycles	31	51	CDDP 26.6 mg/m ² IV d1–3 + VP-16 120 mg/m ² IV d1, d8, and d15 Every 3 wk for 4 cycles
Schmittel et al. ³²	106	60	Carboplatin AUC ^c 5 IV d1 + CPT-11 50 mg/m ² IV d1, d8, and d15 Every 4 wk for 6 cycles	110	63	Carboplatin AUC ^c 5 IV d1 + VP-16 140 mg/m ² IV d1–3 Every 3 wk for 6 cycles

Chatelut AUC4 (as used by Hermes et al.) is almost identical to Calvert AUC5 as used by Schmittel et al.

^a Area under the curve by Chatelut's Formula.

^b Dose reduction of 33% for patients older than 70 yr or PS >2.

^c Area under the curve by Calvert's Formula.

N, number of patients enrolled in each arm of study; age, median age; CDDP, cisplatin; CPT-11, irinotecan; VP-16, etoposide; Topo, topotecan; IV, intravenously; PO, orally; PS, performance status.

one favoring topotecan-based regimen³⁰ and the other etoposide-based regimen.²⁰ These divergent results, as expected, caused an unacceptable high heterogeneity ($I^2 = 90\%$) preventing a valid combined analysis.

Response Rate

Information concerning RR was available in the seven trials.^{2,15,16,20,29,30,32} Therefore, RR analysis was based on data extracted from the two topotecan versus etoposide trials^{20,30} and five of irinotecan versus etoposide trials.^{2,15,16,29} Responses were

assessed according to the WHO criteria in the trial by Pan et al.^{29,32} and RECIST in the study by Schmittel et al.³² No other trial clearly stated the evaluation criteria applied.

Irinotecan-Based Versus Etoposide-Based Chemotherapy

Irinotecan-based versus etoposide-based regimens (1317 patients) analysis was feasible with acceptable heterogeneity ($I^2 = 30\%$; $p = 0.25$). Meta-analysis showed a

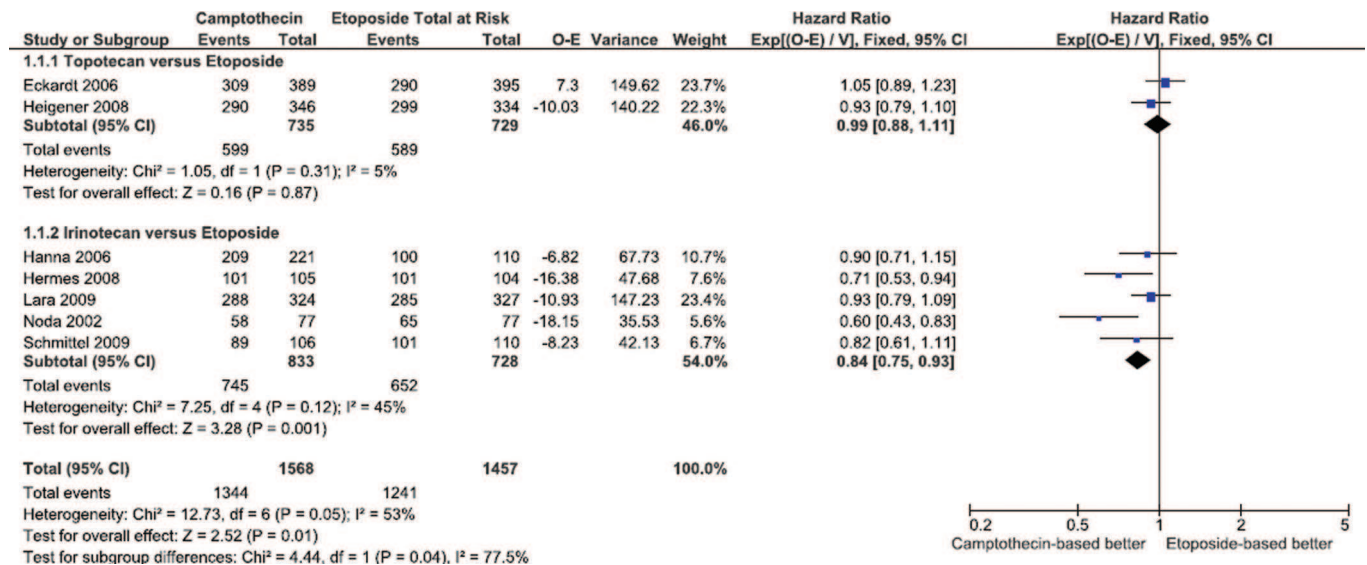


FIGURE 2. Overall survival meta-analysis of camptothecin versus etoposide-based regimens.

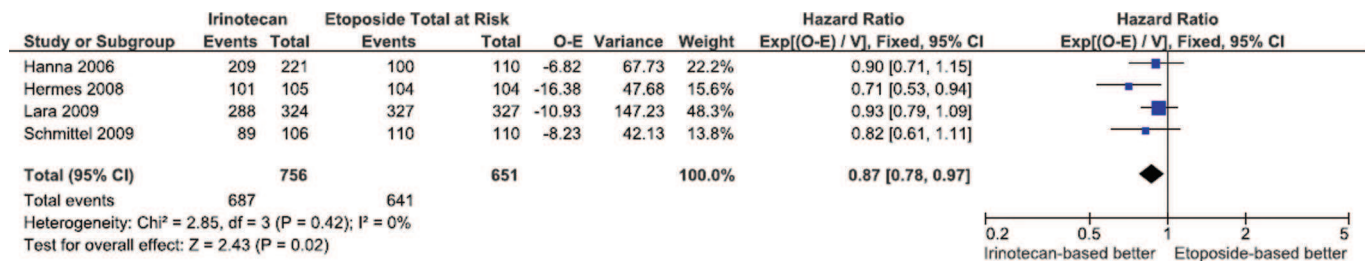


FIGURE 3. Overall survival meta-analysis of irinotecan versus etoposide-based chemotherapy in western trials.

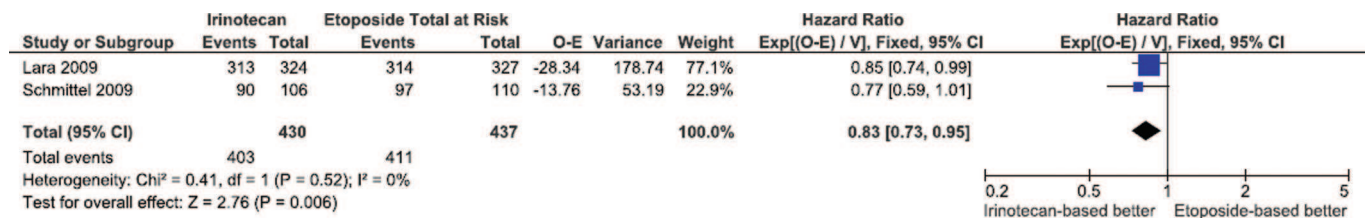


FIGURE 4. Progression-free survival meta-analysis of irinotecan versus etoposide-based chemotherapy in western patients.

significant difference in RRs between irinotecan-based and etoposide-based regimens favoring irinotecan therapy. Nevertheless, in robust analysis, the trial by Noda et al. was the main source of that apparent gain. Excluding the Japanese study,¹⁵ this gain disappeared ($RR = 1.18$; 95% CI: 0.93–1.49; $p = 0.17$). The absolute RRs among the evaluable population were 56% for irinotecan-based and 53% for etoposide-based regimens (Figure 5).

Topotecan-Based Versus Etoposide-Based Chemotherapy

Similarly to PFS analysis, the two topotecan versus etoposide trials provided divergent results, and again, no valid conclusion could be drawn. Meta-analysis was not performed.

Toxicity

Irinotecan-Based Versus Etoposide-Based Chemotherapy

All studies described some sort of toxicities; however, only diarrhea, anemia, and thrombocytopenia data were constantly described in the publications. Patients treated with irinotecan were less likely to experience hematological toxicities but more susceptible to suffer severe diarrhea. Toxicity-related deaths were described in three trials (35 deaths, 963 patients),^{2,15,32} with no identifiable difference between IP and EP ($OR = 1.08$; 95% CI: 0.55–2.13; $p = 0.50$; $I^2 = 0$). Data of grades 3 to 4 toxicities are summarized in Table 3 with respective numbers needed to harm. Heterogeneity was numeric relevant in some comparisons, but there were no

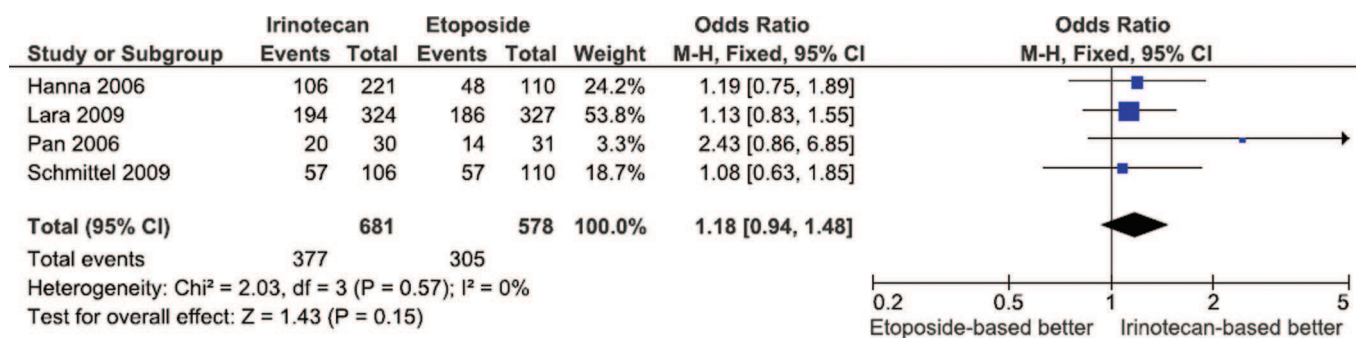


FIGURE 5. Overall response rate meta-analysis of irinotecan-based therapy trials.

TABLE 3. Grade 3 to Grade 4 Toxicities (CTC Scale) of Irinotecan-Based vs. Etoposide-Based Regimens

Grade 3 to Grade 4 Toxicities	No. of Patients	OR (95% CI)	<i>p</i>	<i>I</i> ² (%)	NNH
Diarrhea	1598	8.94 (5.30–15.07)	<0.0001	40	7
Anemia	1598	0.52 (0.38–0.72)	0.0001	0	15
Leukopenia	1276	0.41 (0.32–0.53)	<0.00001	62	6
Neutropenia	1176	0.20 (0.16–0.27)	<0.00001	80	3
Neutropenic fever	538	0.43 (0.20–0.93)	0.03	0	26
Thrombocytopenia	1598	0.24 (0.17–0.34)	<0.00001	0	7

An OR <1 favors irinotecan-based therapy, whereas an OR >1 favors etoposide-based therapy.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; NNH, number needed to harm; CTC, Common Toxicity Criteria.

clinical divergent results among these comparisons in any trial. Unfortunately, no direct comparisons of western versus eastern patients could be done due to the lack of specific data.

Topotecan-Based Versus Etoposide-Based Chemotherapy

There was an extensive description of toxicities in two trials that compared topotecan with etoposide.^{20,30} All analysis of side effects resulted in important heterogeneity (I^2 ranging from 20 to 99%) with divergent directions of benefit. Careful examination of the phase III trial that directly compare oral versus IV topotecan monotherapy in second-line setting could suggest that, despite the similarity of toxicity profiles, the frequency of specific adverse events may vary according to the administration route.³⁴ Therefore, we chose not to poll these data.

DISCUSSION

The main result of the present meta-analysis is the homogenous and significant OS improvement provided by irinotecan-based chemotherapy, when compared with etoposide-based regimens.

Camptothecins and platinum analogs doublets showed to be promising regimens in terms of improved response and survival in previous prospective trials.^{35–38} The relevant interaction test found between camptothecins in the present meta-analysis originated from inherent differences of these two drugs—irinotecan and topotecan.²⁶ Pooling topotecan studies with irinotecan-based ones seemed rational at first, but the interaction test showed this would cause illegitimate conclusions. The different toxicity profiles and activities of

these compounds clearly demonstrate that they are distinct entities and must be analyzed separately.

The pooled OS data of all five irinotecan versus etoposide trials resulted in significant heterogeneity ($I^2 = 45\%$) originated from Noda et al.¹⁵ Pooling exclusively the other four studies, all including a majority of western patients (1407 patients left), decreased considerably heterogeneity ($I^2 = 0\%$), caused little change in HR result, and also retained statistical significance ($p = 0.02$).

The Japanese study by Noda et al. was devoid of identifiable methodological flaws as stated in Table 1 and could be classified as a high-quality trial in the majority of quality scales currently in use.²⁴ Besides its early interruption—what could allow chance to influence results—the trial by Noda et al. could be foreseen as a singular one because it was the only one evaluating exclusively eastern patients with mature OS data reported.

The justified concern about heterogeneity in meta-analytical process occurs due to the fear of pooling data from divergent studies, what may lead to inaccurate assumptions. This does not seem to be the case in the present meta-analysis as there were no discrepant results in the irinotecan versus etoposide trials. Examining each irinotecan versus etoposide-based trial separately, there was a trend of better OS in favor of irinotecan-regimens—with or without statistical significance—in all of them. In attempt to decrease heterogeneity, the exclusion of the Japanese trial left under OS analysis only western studies. Even after this exclusion, persists the clear evidence of OS improvement with statistical significance brought by irinotecan-based chemotherapy.

We could only speculate the highly significant HR in favor of irinotecan in the Japanese trial may be happened not only due early closure but also due genomic differences among eastern and western patients. In this study, there was a strong perception of different efficacy of irinotecan among ethnic groups. The trial by Noda et al. was an “excessively favorable” trial among modestly positive trials, adding some quantitative heterogeneity in comparisons undertaken, though it was not divergent in its conclusions.^{2,39}

In the present meta-analysis, the inclusion of a trial using oral etoposide in the standard arm might have raised concerns about efficacy of the standard comparator and required clarification. Similarity of oral and IV administration routes came from comparative pharmacokinetics studies in solid tumors where an oral dose of etoposide close to twice the IV dose seemed to compensate the reduced intestinal uptake.^{40,41} This compensation was repeated in the Hermes trial, maintaining the dose intensity of IV etoposide used in the other trials what granted the inclusion of this trial in the analyses.

This review demonstrated that irinotecan regimens were capable of improving OS and PFS but not RR. Notwithstanding the positive results, PFS meta-analysis was limited to just two trials after exclusion of trials by Noda et al. and Hanna et al. The former one was excluded based on the hypothesis of different genomic background. The exclusion of last trial was merely based on statistical demands: it enrolled western patients, used similar drug dose-densities and had no methodological flaw as the other two trials which remained in PFS analysis.

We acknowledge that the present meta-analysis PFS results must not be seen as definitive. Until the present, no prospective data about PFS ability in predicting OS gains have been published. Nevertheless, our results pose concern about any eventual PFS surrogacy and indicate that RR may not be a strong surrogate for OS.⁴² Hypothetically, the portion of included patients with nonmeasurable disease might underscore RR and PFS evaluations. These facts highlight the care we must take to avoid overestimating the importance of these two secondary endpoints in clinical practice.

Data of topotecan-based regimens have a more difficult interpretation. After a thorough search, we found only two trials that restricted randomization to patients with ED-SCLC. Pooling just two trials increased the risk of excessive heterogeneity what may lead to illegitimate inferences.²⁶ Additionally, we considered that there was another potential cause for such heterogeneity in the topotecan analysis.

The direct comparison of oral versus IV topotecan in ED-SCLC was performed in only one monotherapy study in second-line setting.³⁴ It was a noninferiority trial in terms of RR, and no formal statistical evaluation of PFS or OS was planned. ORR and OS were similar among arms, but PFS analysis showed a nonstatistical significant trend in favor of IV use (HR: 1.23; 95% CI: 0.98–1.55; data abstracted according to Parmar et al.,²² not shown). Also, the toxicity profile seemed to change according to administration route. Even considering these results in the second-line setting and PFS as an invalid OS surrogate, this trial raises uncertainty

about interchangeability of IV and oral topotecan efficacies. Until the present date, topotecan therapy should be reserved to the second-line therapy in SCLC.

The toxicities found were compatible with expected drug profiles. Hematological side effects were consistently more common among etoposide-treated patients in all trials. Diarrhea, a typical drug class toxicity, was considerably more present in irinotecan-exposed patients. Unfortunately, evaluation of other important toxicities such as febrile neutropenia, drug-related death, nausea, and dehydration were not feasible due to the scarcity of reported data. The concerns about ethnic differences in terms of frequency and intensity of toxic effects remain unanswered because there was just one indirect comparison of western versus eastern patients available at the time of this review.³³

This study has the typical limitations of the meta-analytical methodology. Our findings and interpretations were limited by the quality and quantity of data available. Additionally, only presented or published data were used in this meta-analysis. Another source of bias is the possible existence of some unpublished studies, which could lead to potential publication bias. We found no indication of such bias by using statistical methods designed to detect it. An analysis of individual patient data would be more powerful to confirm our findings.

Another meta-analysis recently published also compared irinotecan regimens versus etoposide regimens in ED-SCLC.⁴³ In that article, Yao et al. polled three trials in OS analysis and did not identify any benefit of irinotecan over etoposide in 1- and 2-year survival rates. The discrepancy between this study and Yao et al. might rise due to different methodological aspects of these two meta-analyses. Yao et al. polled a reduced number of studies and opted to use tipping points for OS far from the historical median survival. These two aspects of Yao et al. meta-analyses might compromise their ability in identifying small, but clinically relevant, differences.

In conclusion, this systematic review indicated that irinotecan-platinum chemotherapy provides superior OS compared with etoposide-platinum regimens for patients with ED-SCLC with a theoretical gain of 1 month in median OS. The toxicity profile of irinotecan should be taken in account when proposing it as first-line therapy for ED-SCLC. Irinotecan combined with platinum should be strongly considered as a standard first-line treatment for patients with ED-SCLC.

ACKNOWLEDGMENTS

Statement of Authorship: Conception and design: JPL and ADS; administrative support: CSL and ADS; provision of study material: ECS, CSL, and ADS; collection and assembly of data: JPL and LVS; data analysis and interpretation: JPL, LVS, and ADS; manuscript writing: JPL, ECS, and ADS; and final approval of manuscript: JPL, LVS, ECS, and ADS.

REFERENCES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell

- lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27:2530–2535.
3. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:4539–4544.
 4. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, et al. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:666–674.
 5. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17:1794–1801.
 6. Jones D, Klementich VFL, R., et al. Phase II trial of Docetaxel and Carboplatin in patients with newly diagnosed, extensive-stage, small cell carcinoma of the lung (SCLC). *J Clin Oncol* 2005;23:Abstract 7346.
 7. Gridelli C, Perrone F, Ianniello GP, et al. Carboplatin plus vinorelbine, a new well-tolerated and active regimen for the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: a phase II study. Gruppo Oncologico Centro-Sud-Isola. *J Clin Oncol* 1998;16:1414–1419.
 8. Dimitroulis J, Rapti A, Stathopoulos GP, et al. Comparison of cisplatin-paclitaxel combination versus cisplatin-etoposide in patients with small-cell lung cancer: a phase III study. *Oncol Rep* 2008;20:879–884.
 9. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:463–470.
 10. Niell HB, Herndon JE 2nd, Miller AA, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005;23:3752–3759.
 11. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin (PC) versus etoposide plus carboplatin (EC) in chemonaive patients (pts) with extensive-stage disease small cell lung cancer (ED-SCLC): interim results. 2008 ASCO meeting, Category Lung Cancer Local-Regional and Adjuvant Therapy, Abs NSA.
 12. Negoro S, Fukuoka M, Niitani H, et al. [A phase II study of CPT-11, a camptothecin derivative, in patients with primary lung cancer. CPT-11 Cooperative Study Group]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991;18:1013–1019.
 13. Rocha-Lima CM, Herndon JE 2nd, Lee ME, et al. Phase II trial of irinotecan/gemcitabine as second-line therapy for relapsed and refractory small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 39902. *Ann Oncol* 2007;18:331–337.
 14. Masuda N, Fukuoka M, Kusumoki Y, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1225–1229.
 15. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85–91.
 16. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038–2043.
 17. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26:4261–4267.
 18. Sørensen M, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19:3141–3142.
 19. Kalemkerian GP, Akerley W, Downey RJ, et al. Small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:294–314.
 20. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2044–2051.
 21. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896–1900.
 22. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998;17:2815–2834.
 23. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007;8:16.
 24. Sterne JAC, Egger M, Smith GD. Investigating and dealing with publication and other biases. In M Egger, GD Smith, DG Altman (Eds.), *Systematic Reviews in Health Care: Metaanalysis in Context*, 2nd Ed. London: BMJ Publication Group, 2001, pp 189–210.
 25. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177–188.
 26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–560.
 27. Seiter K. Toxicity of the topoisomerase I inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:45–53.
 28. Hartmann JT, Lipp HP. Camptothecin and podophyllotoxin derivatives: inhibitors of topoisomerase I and II—mechanisms of action, pharmacokinetics and toxicity profile. *Drug Saf* 2006;29:209–230.
 29. Pan D, Hou M, Li H, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for small cell lung cancer: a randomized clinical trial. *Chin J Lung Cancer* 2006;9:443–446.
 30. Heigener DF, Freitag L, Eschbach C, et al. Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): final results of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26:Abstract 7513.
 31. Zhang S, Wang J, Wang Q, et al. A randomized study comparing topotecan plus cisplatin versus etoposide plus carboplatin for previously untreated small cell lung cancer. *Chin J Lung Cancer* 2007;10:144–147.
 32. Schmittel AH, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, et al. Irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin in extensive disease small cell lung cancer: results of the German randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2009;27:Abstract 8029.
 33. Natale RB, Lara PN, Chansky K, et al. S0124: a randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated extensive stage small cell lung cancer (E-SCLC). *J Clin Oncol* 2008;26:Abstract 7512.
 34. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086–2092.
 35. Ardizzone A, Manegold C, Debruyne C, et al. European organization for research and treatment of cancer (EORTC) 08957 phase II study of topotecan in combination with cisplatin as second-line treatment of refractory and sensitive small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:143–150.
 36. Naka N, Kawahara M, Okishio K, et al. Phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for refractory or relapsed small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;37:319–323.
 37. Hirose T, Horichi N, Ohmori T, et al. Phase II study of irinotecan and carboplatin in patients with the refractory or relapsed small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;40:333–338.
 38. Takigawa N, Fujiwara K, Ueoka H, et al. Fractionated administration of irinotecan and cisplatin for treatment of extensive-disease small-cell lung cancer: a phase II study. *Anticancer Res* 2003;23:557–560.
 39. Ioannidis JP. Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. *J Eval Clin Pract* 2008;14:951–957.
 40. Hande K, Messenger M, Wagner J, et al. Inter- and inpatient variability in etoposide kinetics with oral and intravenous drug administration. *Clin Cancer Res* 1999;5:2742–2747.
 41. Hande KR, Krozely MG, Greco FA, et al. Bioavailability of low-dose oral etoposide. *J Clin Oncol* 1993;11:374–377.
 42. Hotta K, Kiura K, Fujiwara Y, et al. Association between incremental gains in the objective response rate and survival improvement in phase III trials of first-line chemotherapy for extensive disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2009;20:829–834.
 43. Yao N, Jiang L, Yang K, et al. [Irinotecan/cisplatin versus Etoposide/cisplatin for patients with extensive stage small cell lung cancer: a systematic review]. *Chin J Lung Cancer* 2009;12:884–888.