

NATÁLIA OYAFUSO DA CRUZ

**RADIOTERAPIA EXCLUSIVA OU COMBINADA COM CIRURGIA
E/OU QUIMIOTERAPIA PARA TUMORES NASAIS EM CÃES: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

São Paulo

2018

NATÁLIA OYAFUSO DA CRUZ

**RADIOTERAPIA EXCLUSIVA OU COMBINADA COM CIRURGIA
E/OU QUIMIOTERAPIA PARA TUMORES NASAIS EM CÃES: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientadora:

Profa. Dra. Helena Regina Comodo Segreto

Co-orientador:

Prof. Dr. Roberto Araújo Segreto

Colaboradora:

Ms. Teresa Raquel de Moraes Andrade

São Paulo

2018

Da Cruz, Natália Oyafuso

Radioterapia exclusiva ou combinada com cirurgia e/ou quimioterapia para tumores nasais em cães: revisão sistemática e metanálise/Natália Oyafuso da Cruz. – São Paulo, 2018.

xi, 30f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Radiologia Clínica.

Título em inglês: Radiotherapy alone or associated with surgery and/or chemotherapy for nasal tumors in dogs: systematic review and meta-analysis.

1.Cães. 2. Neoplasias de seios paranasais. 3. Radioterapia. 4. Cirurgia. 5. Veterinária.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Henrique Carrete Júnior

Coordenadora do curso de pós-graduação: Profa. Dra. Suzan Menasce Goldman

AGRADECIMENTOS

Aos queridos orientadores, Profa. Dra. Helena Regina Comodo Segreto e Prof. Dr. Roberto Araújo Segreto, por aceitarem a me orientar no finalzinho de suas atividades na pós-graduação da UNIFESP, por acreditarem num projeto desafiador, como a Radioterapia Veterinária, pela confiança, paciência, pelos ensinamentos e apoio ao estudo dentro da minha profissão de médica veterinária.

À colaboradora Ms. Teresa Raquel de Moraes Andrade, pelas explicações e orientações na pesquisa e análise estatística do trabalho. A sua colaboração foi essencial para o desenvolvimento deste estudo.

À Vivian Fabiane S. Ferreira, secretária de Especialização e Pós-graduação e Pesquisa do Departamento de Diagnóstico por Imagem da UNIFESP/EPM/HSP, pelas orientações e atenção.

Ao José Carlos da Cruz, meu pai e orientador na vida, pelo exemplo de profissional honesto, dedicado e estudioso, e por ser meu maior apoiador em (quase) todas as minhas escolhas.

À minha mãe, Marina Suheko Oyafuso, por estar sempre presente nos meus pequenos e grandes passos e por ser o porto seguro da família.

Ao meu namorado, Marcelo Kitsis, pelos quase 10 anos de companheirismo, paciência, carinho e apoio às minhas escolhas e fases da vida, as quais, muitas vezes, requerem total dedicação, colocando nossos planos e desejos em segundo lugar por um momento.

Ao Lucas Oyafuso da Cruz, meu irmão, por ajudar a cuidar da minha filha de quatro patas, a mimada Godiva.

Às minhas colegas de trabalho e amigas Nice Rangel e Vilma Arantes, pelos cuidados, incentivo e pela torcida.

À minha amiga Karen Abrantes da Assunção, pelos ensinamentos sobre oncologia veterinária, por estar presente em momentos importantes da minha vida e pelos conselhos na vida pessoal e profissional.

Aos meus amigos de faculdade e colégio por “entenderem” a minha ausência em eventos e encontros quando tive que me isolar para me dedicar à tese.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

Agradecimentos	iv
Lista de quadros.....	viii
Lista de abreviaturas	ix
Resumo	x
1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	1
1.1 Objetivo	4
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
3 ARTIGO	6
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	7
5 ANEXOS.....	9
Quadro 1. Estratégia de busca.....	9
Anexo 1. Artigo submetido.....	10
Anexo 2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo.....	29
6 REFERÊNCIAS	30
Abstract	
Bibliografia consultada	

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estratégia de busca.....	9
------------------------------------	---

LISTA DE ABREVIATURAS

AL	Acelerador Linear
ATR	<i>Animal Tumor Registry</i>
CCE	Carcinoma de células escamosas
Co-60	Cobalto-60
Gy	gray
IC	Intervalo de Confiança
ILD	Intervalo livre de doença
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Sciences Literature</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
PICO	<i>Patient, Intervention, Comparison, Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
QT	Quimioterapia
RR	Risco relativo (<i>risk ratio</i>)
RT	Radioterapia
SciELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
S-Q-S	Segunda, quarta e sexta-feira
STM	Sarcoma de tecidos moles
TRL	Taxa de recidiva local
TSG	Taxa de sobrevida global
Abinpet	Associação Brasileira de Indústria de Produtos para Animais de Estimação
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

RADIOTERAPIA EXCLUSIVA OU COMBINADA COM CIRURGIA E/OU QUIMIOTERAPIA PARA TUMORES NASAIS EM CÃES: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

RESUMO

Com o aumento da expectativa de vida dos animais de estimação, aumenta também a incidência do câncer. As opções terapêuticas preconizadas são: cirurgia, quimioterapia (QT) e radioterapia (RT). A RT é uma modalidade bastante efetiva no tratamento de tumores sólidos em animais, porém, no Brasil e em grande parte do mundo, sua acessibilidade é limitada. **OBJETIVO:** Realizar revisão sistemática da literatura e metanálise a respeito do uso da radiação ionizante em cães para tumores nasais malignos e comparar alguns desfechos clínicos entre aqueles que utilizaram a RT exclusiva versus RT associada à cirurgia e/ou QT. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram utilizadas as bases de dados eletrônicas do MEDLINE, LILACS e SciELO para pesquisar a literatura publicada até janeiro de 2018. Foram incluídos estudos clínicos em cães que avaliaram a eficácia e segurança da RT em diversos tipos de tumores. Foram excluídos trabalhos com humanos, estudos pré-clínicos em humanos e animais, revisões, cartas, editoriais e resumos. Dentre os comparadores selecionados, verificamos a resposta da RT exclusiva com a RT associada à QT e/ou cirurgia. Os estudos foram identificados pela leitura do título e *abstract* e, tanto os selecionados, quanto os que não ofereceram informação suficiente sobre os critérios de inclusão, seguiram para leitura na íntegra. **RESULTADOS:** Foram encontrados 2.732 artigos relacionados com os termos de busca. Após exclusão pela leitura do título e *abstract*, foram selecionados 157 estudos que foram lidos na íntegra. Destes, 5 trabalhos corresponderam à questão estruturada pelo presente estudo e incluídos na revisão sistemática. Para a metanálise, apenas 2 artigos, relacionados a tumor nasal canino, foram incluídos por apresentarem os mesmos desfechos. **CONCLUSÃO:** Com base nos estudos publicados até o início desse ano, a revisão sistemática mostrou a não inferioridade da RT exclusiva em relação ao tratamento combinado quanto a: média e mediana do tempo de sobrevida global (SG), taxa de sobrevida global (TSG) em 1 e 2 anos, intervalo livre de doença (ILD) e taxa de recidiva local (TRL). A metanálise mostrou que parece haver diferença estatística entre as terapias analisadas, favorecendo a RT combinada com cirurgia em termos de recidiva local (RR 0,61; 95% IC; 0,37 a 0,99; P= 0,04), porém parece não existir diferença

significante na comparação de RT exclusiva com a combinação de RT e cirurgia na TSG de 1 ano (RR 1,16; IC 95% 0,85 a 1,59; P= 0,34) e mostra tendência favorável ao uso de RT exclusiva para TSG em 2 anos (RR 1,59; IC 95% 0,99 a 2,55; P= 0,05).

Palavras-chave: Cães. Neoplasias de seios paranasais. Radioterapia. Cirurgia. Veterinária.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O câncer é uma doença, principalmente, de população idosa. Assim, com o aumento da expectativa de vida dos animais de estimação, aumenta também a incidência do câncer.¹ O aumento da expectativa de vida pode estar relacionado à nova compreensão de animal de estimação que o brasileiro tem demonstrado. Uma pesquisa elaborada pela Associação Brasileira de Indústria de Produtos para Animais de Estimação (Abinpet) e realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2016, apontou o Brasil como o 2º maior do mundo em população de cães, gatos e aves e o 4º maior em população total de animais de estimação. O Brasil foi considerado também o 3º país do mundo em faturamento no mercado pet. O estudo Petcare Cães e Gatos da CVA Solutions mostra que a maioria dos brasileiros considera seus pets como um membro da família, ou mesmo como um filho. Os dados mostram a expansão do mercado para cães e gatos e a busca por melhor alimentação, cuidados de higiene e beleza, planos de saúde veterinários e medicamentos.²

Estima-se que 1 em cada 4 cães e 1 em cada 6 gatos desenvolverá câncer em algum momento da vida; e que quase 50% dos cães acima de 10 anos, morrerão de complicações relacionadas à doença oncológica.³ Semelhante ao registro de câncer em humanos, estimar a incidência de neoplasias entre os animais de estimação exige a enumeração de todos os novos casos de uma dada população, em um determinado intervalo de tempo. Porém, as publicações de incidência e prevalência das neoplasias em cães e gatos têm sido baseadas em populações de hospitais escolas. Com isso, os tipos e gravidades dos tumores presentes nas instituições de ensino podem não representar a população em geral, resultando em estimativas inadequadas das taxas de incidência e prevalência verdadeiras.⁴

Um estudo publicado em 2008 utiliza o Registro de Tumor Animal (ATR - *Animal Tumor Registry*) para estimar a incidência de tumores espontâneos em cães entre 1985 e 2002, em Gênova, Itália. Foram biopsiados 6.743 tumores, sendo 48,9% diagnóstico de câncer. Entre as cadelas, o tumor de mama e o linfoma foram os mais frequentes; entre os machos, o linfoma e os tumores de pele.⁴

O manejo do paciente com câncer é bastante complexo e determinar a melhor modalidade de tratamento ou combinação dela pode ser um desafio. As modalidades de

tratamento tradicionalmente usadas nas neoplasias malignas são: cirurgia, quimioterapia (QT) e radioterapia (RT). A cirurgia e RT, geralmente são utilizadas para tumores localizados, enquanto que a QT, para tratamento sistêmico da doença. A RT é uma modalidade bastante efetiva nos tratamentos de tumores sólidos em animais, porém seu uso inicial foi limitado pela disponibilidade escassa nos centros veterinários de tratamento de câncer.⁵

A RT é uma especialidade médica que utiliza a radiação ionizante para tratamento de doenças, especialmente o câncer. Esta radiação pode ser corpuscular (partículas) e eletromagnética. Existem dois tipos de radiação eletromagnética, a produzida extranuclear por máquinas elétricas (ortovoltagem e acelerador linear) e a produzida intranuclear pelo decaimento de energia dos isótopos radioativos (Cobalto-60).⁶ A corpuscular ou partículas que possuem massa e/ou carga como elétrons, prótons, partículas α , neutrões e íons pesados.⁷ A unidade que mensura a dose absorvida é denominada gray (Gy).^{6,8}

A radiação ionizante pode causar a morte celular pela ação direta, quando o elétron secundário interage com DNA e produz dano; ou pela ação indireta, quando o elétron secundário interage com moléculas de água, levando à produção de radicais livres que irão causar lesão no DNA.⁸

Diversos tipos de morte podem ser induzidos pela radiação. A mais conhecida é a morte clonogênica. Neste caso, a célula irradiada divide-se uma ou duas vezes, gerando células aberrantes e incapazes de se dividir. A causa mais frequente de morte clonogênica é a catástrofe mitótica, quando a célula entra em mitose sem reparar a lesão radioinduzida. Outro tipo de morte celular radioinduzida é a morte programada, quando a célula participa ativamente da sua morte. Entre os tipos de morte programada, a apoptose é a que tem sido muito estudada.⁹

A célula em apoptose apresenta alterações morfológicas como, condensação da cromatina, pseudópodes na membrana plasmática e fragmenta-se em corpos apoptóticos que são rapidamente fagocitados pelas células vizinhas. Tais alterações são produzidas devido à ação de enzimas, caspases.⁹

Os primeiros estudos de RT na veterinária utilizavam doses por fração relativamente altas (4 Gy ou mais), administradas em dias alternados (segunda, quarta

e sexta-feira (S-Q-S)) com dose total de 40 a 48 Gy, independentemente do tipo e estadiamento do tumor.⁶ Dessa forma, o esquema de tratamento muitas vezes não era apropriado, pois o uso de doses altas por fração poderia repercutir na redução da dose total, resultando em tratamento inadequado. Tal fato ocorria devido à indisponibilidade de anestésicos seguros a serem administrados repetidamente, e resultava em raro controle tumoral a longo prazo e tempo de sobrevida curto. Não se consideravam os efeitos colaterais tardios devido à morte precoce do animal.^{1,6} Após o desenvolvimento de agentes anestésicos mais seguros, a dose total passou a ser mais elevada, no geral, 51 a 60 Gy administrada em frações de 3 Gy. Assim, a utilização de protocolos fracionados possibilitou maior sobrevida em cães para certos tumores orais, mastocitoma, tumores cerebrais e sarcoma de tecidos moles (STM). Atualmente, são empregadas altas doses por fração, 8 a 10 Gy com doses totais entre 16 e 30 Gy apenas para tratamento paliativo nos animais com baixa expectativa de vida.⁶

Pesquisa realizada em 2010 nos Estados Unidos, Canadá e Europa identificou 76 instituições que utilizavam feixe de radiação externa para tratamento de câncer nos animais. Destas, 51% responderam ao questionário de pesquisa enviado. Todas possuíam Acelerador Linear (AL) e foram irradiados 1.376 cães e 352 gatos em 2010. Os tumores mais frequentemente irradiados foram STM nos cães, e carcinoma de célula escamosa (CCE) oral em gatos.¹⁰

No Brasil, a RT é pouco conhecida e indicada entre os profissionais na medicina veterinária. No site *Veterinary Cancer Society* há apenas um serviço de RT registrado no Brasil, que se trata de um Acelerador Linear (AL) em atividade na cidade São Paulo. Porém, tem-se o conhecimento de outros dois equipamentos de RT em todo o país, um de ortovoltagem e outro de megavoltagem, Cobalto-60 (Co-60). A dificuldade em se aprimorar na área de RT veterinária em território nacional inspirou o tema desse trabalho, no intuito de comparar estudos clínicos, observar os diferentes protocolos e seus resultados, e possivelmente inserindo-os na prática clínica cotidiana.

1.1 Objetivo

O objetivo do presente trabalho é realizar revisão sistemática da literatura e metanálise a respeito da eficácia e segurança do uso da RT em tumores nasais malignos em cães e comparar alguns desfechos clínicos entre aqueles que receberam RT exclusiva versus RT associada à cirurgia e/ou QT.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado com base no PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). A pergunta foi estruturada no acrônimo PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*): P- Cães; I- Radioterapia; C- Radioterapia associada à cirurgia e/ou quimioterapia; O- Segurança e eficácia.

Foram incluídos estudos clínicos que compararam o uso da RT exclusiva versus RT associada à cirurgia e/ou QT para tumores malignos em cães, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foram excluídas publicações com humanos, estudos pré-clínicos em humanos e animais, revisões, cartas, editoriais e resumos.

Foi realizada uma busca estruturada nas bases de dados médicos eletrônicos MEDLINE, LILACS e SciELO sem limite da data de início, ou seja, incluindo todos os artigos disponíveis online até janeiro de 2018 sobre RT veterinária (Quadro 1).

Os estudos foram identificados pela leitura do título e *abstract* encontrados pela estratégia de busca e avaliados por dois revisores de forma independente. Dos 157 trabalhos selecionados, alguns estavam claramente de acordo com os critérios de inclusão e outros não ofereceram informações suficientes a esse respeito. Dessa forma, todos foram selecionados para leitura na íntegra. Para cada estudo foram coletados os seguintes dados: espécie (canina), quantidade de animais, tipo do tumor, duração do tempo de estudo de cada artigo, intervenção, comparador, desfechos avaliados e resultados.

Para a revisão sistemática, foram avaliados os desfechos: ILD, TRL, TSG em 1 e 2 anos, média e mediana do ILD, média e mediana do tempo de SG e toxicidade.

Para a metanálise foram considerados os seguintes desfechos: TRL e TSG em 1 e 2 anos. A análise estatística foi realizada pelo software *Review Manager*, da *Cochrane Reviews* (*RevMan 5.3*), tendo como base os desfechos metanalíticos descritos anteriormente. A metanálise proposta foi realizada com base em variáveis dicotômicas e utilizado o modelo do efeito randômico mensurado pelo risco relativo (*risk ratio - RR*). A análise estatística foi realizada pelo inverso da variância e os dados, apresentados com intervalo de confiança (IC) de 95%.

3 ARTIGO

Artigo submetido na revista American Journal of Veterinary Research (Anexo 1).

**Radiotherapy alone or associated with surgery and/or chemotherapy for
nasal tumors in dogs: systematic review and meta-analysis**

Radiotherapy systematic review and meta-analysis

Natália Oyafuso da Cruz^{1,a}, Roberto Araújo Segreto¹, Teresa Raquel de Moraes Andrade², Helena Regina Comodo Segreto¹

1. Division of Radiotherapy, Department of Imaging Diagnosis - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Hospital São Paulo - UNIFESP/EPM/HSP

2. Department of Gynecology - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Hospital São Paulo - UNIFESP/EPM/HSP

^aCorresponding author. E-mail address: nataliacruz.vet@gmail.com

Acknowledgements

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dos cinco estudos selecionados na revisão sistemática, quatro trabalhos apontam para não inferioridade da RT exclusiva comparada à combinação da radiação com cirurgia e/ou QT em relação ao tempo de SG.^{11,12,14,15} A mediana do tempo de SG para RT exclusiva variou de 10,1 a 19,7 meses, enquanto que para RT combinada à cirurgia e/ou QT foi entre 11,4 e 47,7 meses.¹¹⁻¹⁵ Adams e colaboradores encontraram diferença significativa na mediana do tempo de SG para uso da RT com AL seguida de cirurgia devido doença residual, persistência e progressão do tumor ou recidiva, em um período de 6 a 73 semanas pós-irradiação.¹³ No entanto, os autores apontam como falha no presente estudo a não randomização e a falta de acompanhamento equivalente em ambos os grupos. Além disso, o número de animais incluídos no grupo das modalidades combinadas foi bem menor (n=13) comparado à RT exclusiva (n=40), o que pode ter favorecido estatisticamente o grupo da RT e cirurgia.¹³ A TSG em 1 e 2 anos não apresentaram diferença significativa entre RT exclusiva e RT com cirurgia. A TSG em 1 ano foi de 58% a 68% nos grupos apenas irradiados e 72% a 77% nos grupos da RT e cirurgia. A TSG em 2 anos variou de 13% a 44% para RT exclusiva e de 38% a 69% para RT associada à cirurgia.^{12,13}

Nos dois trabalhos que verificaram a TRL mostraram que esta variou de 65% a 67% nos cães apenas irradiados e 36% a 46% nos animais submetidos à RT e cirurgia.^{12,13} Para Morris e colaboradores, o ILD foi estatisticamente maior no grupo dos animais que passaram por cirurgia citoredutora seguida de RT com ortovoltagem, pois a cirurgia prévia à radiação de ortovoltagem parece ser benéfica devido à pobre penetração de dose neste tipo de equipamento, consequentemente menor dose no tumor intranasal.¹² No entanto, alguns autores sugerem que quando são usadas máquinas de megavoltagem, a cirurgia neoadjuvante não apresenta benefícios, pois cria uma cavidade de ar que dificulta a distribuição de dose suficiente nas células tumorais residuais e a estimativa de dose empregada.^{11,12} Embora a RT associada à cirurgia pareça favorável para o controle da recidiva local, Adams e colaboradores consideram falha a determinação precisa do tempo de recidiva local devido inconsistência do seguimento com tomografia computadorizada nos animais tratados com RT exclusiva. Além disso, o risco de desenvolver rinites crônicas ou recorrentes e osteomielite-osteonecrose são significativamente maiores no grupo dos animais tratados com RT e

cirurgia.¹³ Estas comorbidades estão relacionadas à necessidade de eutanásia mais rápido do que nos animais com epistaxe e espirros resultantes do tratamento com RT exclusiva.¹² Diante dos resultados encontrados nos trabalhos selecionados, acreditamos que o controle tumoral seria mais adequado e os efeitos colaterais menores com a RT exclusiva para tumores intranasais, devido aos equipamentos de ortovoltagem estarem praticamente em desuso e à alta tecnologia das máquinas de megavoltagem com avanço das técnicas de tratamento.

Analizados em conjunto, os dados obtidos evidenciam que a revisão sistemática mostrou a não inferioridade da RT exclusiva em relação ao tratamento combinado quanto a: média e mediana do tempo de SG, TSG em 1 e 2 anos, ILD e TRL. Acreditamos que isso se deva ao fato da RT ser um procedimento local, eficaz, não invasivo e que propicia menor quantidade de efeitos adversos do que associada a outros tipos de tratamento. Tais fatores permitem melhor qualidade de vida aos pacientes.

A metanálise mostrou, com base nos estudos atualmente publicados, que parece haver diferença estatística entre as terapias analisadas, favorecendo a RT combinada com cirurgia em termos de recidiva local.^{12,13} Os animais que realizaram RT associada à cirurgia apresentam risco de 39% de recidiva local (RR 0,61; 95% IC; 0,37 a 0,99; P= 0,04).^{12,13}

Ainda de acordo com a metanálise, parece não existir diferença significativa na comparação de RT exclusiva com a combinação de RT e cirurgia na TSG de 1 ano (RR 1,16; IC 95% 0,85 a 1,59; P= 0,34) e mostra tendência favorável ao uso de RT exclusiva para SG em 2 anos (RR 1,59; IC 95% 0,99 a 2,55; P= 0,05).^{12,13} Analizados em conjunto, os resultados obtidos na metanálise mostram que a RT exclusiva não foi inferior ao tratamento combinado, RT e cirurgia, em relação à TSG em 1 e 2 anos.^{12,13} Apesar da TRL encontrada ter sido estatisticamente menor com o tratamento combinado, isto não se refletiu na TSG. Talvez isto se deva ao fato da maior intensidade de comorbidades que ocorreu com o tratamento combinado que interferiu negativamente na sobrevivência dos animais. Desta forma, tanto a RT exclusiva ou associada à cirurgia, são ferramentas eficazes e seguras para tratamento oncológico em cães com tumores nasais em relação à TRL e TSG em 1 e 2 anos. Porém, faz-se necessário a realização de maior quantidade de estudos clínicos com maior número de animais, alta qualidade metodológica e longo tempo de acompanhamento dos pacientes para confirmar este fato.

5 ANEXOS

Quadro 1. Estratégia de busca.

Base	Estratégia	Resultado
MEDLINE (PubMed)	("Dogs"[Mesh] OR dogs OR canine) AND ("Radiotherapy"[Mesh] OR radiotherapy OR "Radiation, Ionizing"[Mesh] OR ionizing radiation)	2.668
LILACS	(canine OR dog) AND (radiotherapy OR ionizing radiation)	52
SciELO	(canine OR dog) AND (radiotherapy OR ionizing radiation)	12
TOTAL	2.732	

Anexo 1. Artigo submetido.

 American Journal of Veterinary Research

[Home](#)

[Author](#)

[Review](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to
American Journal of Veterinary Research

Manuscript ID
AJVR-18-10-0237

Title
Radiotherapy alone or associated with surgery and/or chemotherapy for nasal tumors in dogs: systematic review and meta-analysis

Authors
da Cruz, Natalia
Segreto, Helena Regina
Segreto, Roberto
Andrade, Teresa Raquel

Date Submitted
31-Oct-2018

[Author Dashboard](#)

RADIOTHERAPY ALONE OR ASSOCIATED WITH SURGERY AND/OR CHEMOTHERAPY FOR NASAL TUMORS IN DOGS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

ABSTRACT

Radiotherapy (RT) is a very effective modality in the treatment of solid tumors in animals. This study performed a systematic review of the literature and meta-analysis on the use of ionizing radiation in dogs for malignant nasal tumors and it compared some clinical outcomes among those who used RT alone versus RT associated with surgery and/or chemotherapy (CT). The electronic databases used to search the literature published until January 2018 were MEDLINE, LILACS and SciELO. Clinical studies in dogs, which evaluated the efficacy and safety of RT in several types of tumors, were included. We found 2,732 items regarding search terms. After exclusion by reading the title and the abstract, we selected 157 studies for full reading. Among these, 5 papers corresponded to the question structured by the present study and included in the systematic review. Only 2 articles, related to canine nasal tumor, were included for meta-analysis. The systematic review showed the non-inferiority of the RT alone in relation to: mean and median overall survival time (OS), 1 or 2-year overall survival rate (OSR), disease-free interval (DFI) and local recurrence rate (LRR). The meta-analysis demonstrated a favoring RT associated with surgery in terms of local recurrence ($p=0.04$) and no significant difference in the comparison between RT alone and the association of RT and surgery with 1-year OSR ($p=0.34$). There was a trend favorable to the use of RT alone with 2-year OSR ($p=0.05$).

Key-words: Dogs. Paranasal sinus neoplasms. Radiotherapy. Surgery. Veterinary.

INTRODUCTION

Cancer is a disease which is present mainly in the elderly population. Thus, with the rise in life expectancy of pets, the incidence of cancer has increased as well.¹ It is estimated that 1 in 4 dogs and 1 in 6 cats will develop cancer at some point in life, and

that almost 50% of dogs over 10 years of age will die of complications related to oncological disease.²

A study published in 2008 uses the Animal Tumor Registry (ATR) to estimate the incidence of spontaneous tumors in dogs between 1985 and 2002 in Genoa, Italy. A total of 6,743 tumors were biopsied, of which 48.9% were diagnosed as cancer. Among female dogs, the breast tumor and lymphoma were the most frequent; among male dogs, lymphoma and skin tumors.³

The management of the cancer patient is quite complex, and determining the best modality of treatment or combination of treatments can be challenging. The treatment modalities traditionally adopted in malignant neoplasms are: surgery, CT and RT. Surgery and RT are usually used for localized tumors, whereas CT is used in the systemic treatment of the disease. RT is a very effective modality in the treatments of solid tumors in animals, but its initial use was limited by the scarce availability in the veterinary cancer treatment centers.⁴

The first RT studies in veterinary medicine used relatively high fraction doses (4 Gy or more) administered on alternate days (Monday, Wednesday and Friday (M-W-F)), with a total dose of 40 to 48 Gy, regardless of the type and staging of the tumor.⁵ Therefore, the treatment regimen was often not appropriate, as the use of high doses per fraction could have repercussions in the reduction of the total dose, resulting in inadequate treatment. This occurred due to the unavailability of safe anesthetics to be administered repeatedly, resulting in rare long-term tumor control and short overall survival time. Late side effects were not considered due to the early death of the animal.^{1,5} After the development of safer anesthetic agents, the total dose became higher in general (51 to 60 Gy administered in fractions of 3 Gy). Thus, the use of such protocols allowed a greater survival in dogs for certain oral tumors, mast cell tumor, brain tumors and soft tissue tumors. Currently, high doses per fraction, 8 to 10 Gy, are used, with total doses between 16 and 30 Gy only for palliative treatment in animals with low life expectancy.⁵

A research conducted in 2010 in the United States, Canada and Europe identified 76 institutions which used external beam radiation to treat cancer in animals. Among these institutions, 51% answered a survey questionnaire: all of them had a Linear Accelerator (LA), and in 2010 alone, 1,376 dogs and 352 cats were irradiated. The most

frequently irradiated tumors were soft tissue sarcoma (STS) in dogs and oral squamous cell carcinoma (SCC) in cats.⁶ In Brazil, RT is barely known and recommended among professionals in veterinary medicine.

Therefore, the objective of the present work is to conduct a systematic review of the literature and the meta-analysis regarding the efficacy and safety of the use of RT in malignant nasal tumors in dogs to compare some clinical outcomes among those who received RT alone versus RT associated with surgery and / or CT.

MATERIALS AND METHODS

The present study was based on PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). The question was structured on the basis of the acronym PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome): P- Dogs; I- Radiotherapy; C- Radiotherapy associated with surgery and / or chemotherapy; O- Safety and effectiveness.

We included clinical studies which compared the use of RT alone versus RT associated with surgery and / or CT for malignant tumors in dogs, in Portuguese, English or Spanish languages. Publications with humans, pre-clinical studies in humans and animals, reviews, letters, editorials and summaries were excluded.

A structured search was conducted in the MEDLINE, LILACS and SciELO electronic medical database with no start date limit, i.e., including all articles available online until January 2018 on veterinary RT (Figure 1).

The studies were identified by reading the title and abstract found through the search strategy and evaluated by two reviewers independently. Among the 157 selected papers, some were clearly in agreement with the inclusion criteria and others did not offer sufficient information in this regard. This way, they were all selected for full reading. For each study, the following data were collected: species (canine), number of animals, tumor type, duration of study time of each article, intervention, comparator, evaluated outcomes and results.

For the systematic review, the following outcomes were evaluated: DFI, LRR, 1 and 2-year OSR, mean and median DFI, mean and median OS time and toxicity.

For the meta-analysis, the following outcomes were considered: LRR and 1 and 2-year OSR. The statistical analysis was performed by the Review Manager software from Cochrane Reviews (RevMan 5.3), based on the meta-analytic outcomes described above. The proposed meta-analysis was based on dichotomous variables and the random-risk model (RR). The statistical analysis was based on the inverse of the variance and the data, presented with a confidence interval (CI) of 95%.

RESULTS

We found 2,732 articles related to the search terms and, with the duplicates removed, there were 2,713 articles remaining. After reading the titles and abstracts, 2,556 were excluded, as they were clearly outside the eligibility criteria. Among the 157 studies remaining, 152 were excluded for not presenting the RT alone intervention or RT + CT or surgery comparator, once they were reviews, summaries, case reports, and preclinical studies (Figure 2). Intranasal malignant tumors were the most suitable for inclusion criteria (Table 1). Thus, 5 articles were selected for systematic review in the canine species.

Systematic review

McEntee and colleagues compared RT alone (n = 21) with adjuvant RT to cytoreductive surgery (n = 6) of intranasal tumors in dogs of different histological types (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, undifferentiated carcinoma, chondrosarcoma, fibrosarcoma, neurofibrosarcoma and undifferentiated sarcoma) using Cobalt-60 (Co-60). The animals received a total dose between 41.8 and 54 Gy in 10 to 12 fractions, three times a week (M-W-F). The mean and median OS time in the RT alone group was 19.5 ± 3.6 months and 12 months, respectively, whereas dogs treated with RT and surgery presented a mean OS time of 24.2 ± 8.5 months and median OS time of 15 months. The difference in OS among the animals that had the cytoreduction associated with radiation treatment and those that were only irradiated was not statistically significant ($p = 0.75$). The most common toxicities found in this study in both groups (n = 27) were mucositis (81%) and conjunctivitis (67%).⁷

Morris et al. divided 42 dogs with nasal tumors (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, spindle cell carcinoma, undifferentiated carcinoma, chondrosarcoma, fibrosarcoma, osteosarcoma, hemangiosarcoma, undifferentiated sarcoma, lymphoma, melanoma and mast cell tumor) into 3 groups, according to the treatment: group 1) RT alone (n = 12); group 2) surgery and adjuvant RT (n = 14); group 3) without treatment (n = 16). The established RT protocol was 4 fractions of 9 Gy, 1 fraction a week, total dose of 36 Gy. Most of the animals in group 2 were irradiated with orthovoltage equipment. The median OS time of the irradiated group was only 15.7 months; the group treated with RT + surgery was 21.2 months; and the group without treatment was 2.6 months in relation to the first clinical manifestations. Although in group 1 the 1-year OSR was 58% and the 2-year OSR was 13%, and in group 2, the 1-year OSR was 71% and the 2-year OSR was 38%, there was no statistical difference in OS time, comparing the first two groups ($p = 0.48$). However, the DFI in dogs treated with RT alone was significantly lower than in animals treated with RT and surgery ($p = 0.04$). The LRR in dogs treated with RT alone was 67%, and in patients submitted to RT with surgery, it was 36% .⁸

Adam et al. compared the results between RT alone versus RT followed by exenteration of intranasal malignancies (carcinoma, adenocarcinoma, anaplastic carcinoma, squamous cell carcinoma, chondrosarcoma, osteosarcoma and soft tissue sarcoma) in 53 dogs. All animals were submitted to RT with total dose of 42 Gy divided in 10 fractions of 4.2 Gy, from Monday to Friday, using LA. The median OS time in the group treated with RT alone (n = 40) was 19.7 months and in the group submitted to RT and surgery (n = 13), 47.7 months. The work demonstrated that the OS time was significantly higher in the group treated with RT and surgery ($p = 0.022$). The 1 and 2-year OSR in animals which were only irradiated was 68% and 44%, respectively, and in dogs that passed through surgery after RT, the 1-year OSR was 77% and the 2-year OSR was 69%. The LRR was also favorable to RT associated with surgery, with 46% in relation to the 65% of animals treated with RT alone. However, the dogs in the RT and surgery group had a higher risk of developing rhinitis (RR 3.17, 95% CI 1.4 to 7.17) and osteomyelitis-osteoarthritis (RR 5.13, 95% CI 1.40 to 18.6) than animals treated with RT.⁹

Sones et al. compared several RT protocols, using LA, for intranasal sarcomas in dogs. The median OS time in animals treated with RT alone (n = 63) was 11.8 months. The median OS time in the 23 dogs undergoing associated treatment was: adjuvant RT

and surgery (n = 8) 39.5 months; RT and CT (n = 11) 12.5 months; RT, CT and surgery (n = 4) 11.4 months. There was no significant difference between the median OS time between the 23 dogs treated with multitherapy and the 63 animals submitted to the RT alone ($p = 0.072$). The study points to mucositis and dermatitis (75%) as the most common toxicities among the 86 dogs.¹⁰

One study was selected for systematic review by comparing RT alone and RT associated with radiosensitizing CT in dogs with intranasal carcinomas. The study used Co-60 to irradiate 13 dogs with a protocol of 4 or 4.167 Gy in 12 fractions (M-W-F), in the total dose of 48-50 Gy, and 18 animals with the same RT protocol plus cisplatin at a low dose of 7, 5 mg / m² administered intravenously, in bolus, 20 minutes before each RT session, without prior diuresis. The mean and median OS time were 12.3 months and 10.8 months, respectively, in dogs submitted to RT alone. In the animals treated with RT and CT, the mean duration of OS was 14.5 months and the median was 14.9 months. The mean DFI was 10.9 months and the median DFI was 9 months in dogs submitted to RT alone. In the animals treated with RT and CT, the mean DFI was 12.6 months and the median DFI was 11 months. The association of CT and RT did not result in a significant improvement in OS and DFI time. The toxicity, in both groups, was more expressive in the eyes, both as acute and late side effects, followed by the mucosa and skin.¹¹

Meta-analysis

For the meta-analysis, 2 articles related to nasal tumor in dogs were selected, which compared the RT alone versus RT and surgery for the LRR and the 1 and 2-year OSR outcomes. Statistical significance was observed for RT associated with surgery in relation to LRR (RR = 0.61, 95% CI, 0.37 to 0.99, $P = 0.04$, $I^2 = 0\%$) (Figure 3). The published studies did not indicate a significant difference between the use of radiotherapy alone or radiotherapy associated to surgery regarding the 1-year OSR (RR = 1.16, 95% CI 0.85 to 1.59, $P = 0.34$, $I^2 = 0\%$) (Figure 4). Regarding the 2-year OSR, the results showed a trend favorable to radiotherapy alone (RR = 1.59, 95% CI 0.99 to 2.55, $P = 0.05$, $I^2 = 0\%$) (Figure 5).^{8,9}

DISCUSSION

Nasal tumors in dogs account for 1-2% of all neoplasms in this species and are usually advanced at diagnosis, are locally aggressive, and have a low rate of metastasis. The RT alone or the association of RT and surgery are the most commonly used treatment methods. Other modalities have not shown efficiency or have not been adequately investigated.¹²⁻¹⁵

Among the five studies selected in the systematic review, four papers indicate non-inferiority of RT alone compared to the combination of radiation with surgery and / or CT regarding the OS time.^{7,8,10,11} The median OS time for RT alone period ranged from 10.1 to 19.7 months, whereas for RT associated with surgery and / or CT, it was between 11.4 and 47.7 months.⁷⁻¹¹ Adams et al. found a significant difference in the OS median time for the use of RT with AL followed by surgery due to residual disease, tumor persistence and progression, or recurrence in a period of 6 to 73 weeks post-radiation.⁹ However, the authors point out as a failure in the present study the non-randomization and the lack of equivalent follow-up in both groups. In addition, the number of animals included in the combined modality group was much lower (n = 13) than in the RT alone group (n = 40), which may have statistically favored the RT and surgery group.⁹ The 1 and 2-year OSR did not present significant difference between RT alone and RT with surgery. The 1-year OSR was between 58% and 68% in the group that was only irradiated, and 72% to 77% in the RT and surgery groups.⁹ The 2-year OSR ranged from 13% to 44% for RT alone and from 38% to 69% for RT associated with surgery.^{8,9}

The two studies which checked the LRR showed that it ranged from 65% to 67% in dogs that were only irradiated, and 36% to 46% in animals submitted to RT and surgery.^{8,9} For Morris et al., the DFI was statistically higher in the group of the animals that underwent cytoreductive surgery followed by RT with orthovoltage, once the surgery previous to the orthovoltage radiation seems to be beneficial due to the ineffective penetration of dose in this type of equipment, consequently a smaller dose in the intranasal tumor.⁸ Nevertheless, some authors suggest that when megavoltage machines are used, the neoadjuvant surgery does not present benefits, as it creates an air cavity that hinders the distribution of sufficient dose in residual tumor cells and estimative of the dose used.^{7,8} Although the RT associated with surgery seems favorable for the control of local recurrence, Adams et al. point out as a failure the accurate determination of time to

local recurrence time due to inconsistency of the follow-up with computed tomography in animals treated with RT alone. In addition, the risk of developing chronic or recurrent rhinitis and osteomyelitis-osteonecrosis are significantly higher in the group of animals treated with RT and surgery.⁹ These comorbidities are related to the need for euthanasia faster than in animals with epistaxis and sneezing resulting from treatment with RT alone.⁸ Given the results found in the selected studies, we believe that tumor control would be more appropriate and the side effects would be less substantial with RT alone for intranasal tumors due to orthovoltage equipment being practically in disuse and to the high technology of the megavoltage machines, with the advancement of treatment techniques.

The data obtained were analyzed together, demonstrating that the systematic review revealed the non-inferiority of the RT alone in relation to the associated treatment in relation to: mean and median OS time, 1 and 2-year OSR, DFI and LRR. We believe that this is due to the fact that RT is a local, effective, non-invasive procedure which offers a lower amount of adverse effects than if associated with other types of treatment. These factors allow a better quality of life for patients.

The meta-analysis showed, based on the currently published studies, that there was to be a statistical difference between the therapies analyzed, favoring the RT associated with surgery in terms of local recurrence.^{8,9} The animals that underwent the RT associated with surgery presented a risk of 39 % of local recurrence (RR 0.61, 95% CI, 0.37 to 0.99, P = 0.04).^{8,9}

Also according to the meta-analysis, there was to be no significant difference in the comparison of RT alone and the association of RT and surgery with the 1-year OSR (RR 1.16, 95% CI 0.85 to 1.59, P = 0.34), and it shows a trend in favour to the use of RT alone with the 2-year OSR (RR 1.59, 95% CI 0.99 to 2.55, P = 0.05).^{8,9} The results obtained in the meta-analysis were analyzed together, demonstrating that the use of RT alone was not inferior to the associated treatment, RT and surgery, in relation to 1 and 2-year OSR.^{8,9} Although the LRR found was statistically lower with the associated treatment, this had no impact on the OSR. This may be due to the greater intensity of comorbidities that occurred with the associated treatment, which interfered negatively in the survival of the animals. Thus, both the RT alone and the RT associated with surgery are effective and safe tools for oncological treatment in dogs with nasal tumors in relation to LRR and 1 and 2-year OSR. However, it is necessary to carry out a larger number of

clinical studies with a larger number of animals, a high methodological quality and a long follow-up of the patients to confirm this fact.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None of the authors have any financial or personal relationships that would inappropriately or bias the content of the paper.

REFERENCES

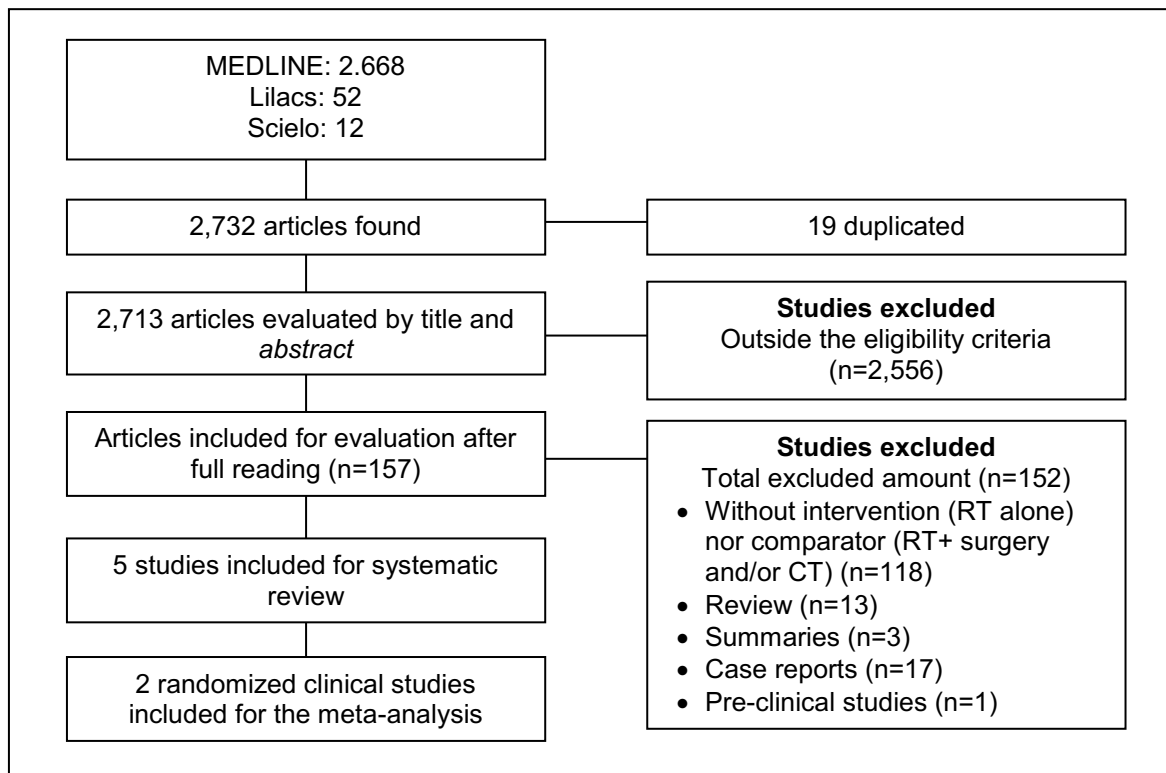
1. LaRue SM, Custis JT. Advances in veterinary radiation therapy - targeting tumors and improving patient comfort. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2014 Sep; 44(5):909-23.
2. Kidd C. The many challenges of veterinary oncology. *Can Vet J.* 2008; 49(11):1132-35.
3. Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C, et al. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *J of Vet Intern Med.* 2008 Jul-Aug; 22(4):976-84.
4. LaRue SM, Gordon IK. Radiation Therapy. In Withow SJ, Vail DM, Pager RL. *Small animal clinical oncology*, 5 ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2013, p. 180-197.
5. Moore, A. S. Radiation therapy for the treatment of tumours in small companion animals. *The Veterinary Journal.* 2002 164:176-187.
6. Farrelly J, McEntee MC. A survey of veterinary radiation facilities in 2010. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 55, n. 6, p. 638-643, 2014. FIELD, J. L. Applications of radiation therapy in veterinary medicine. *Vet Radiol Ultrasound.* 2014 Nov-Dec; 55(6):638-43.
7. McEntee MC, Page RL, Heidner GL, Cline JM, Thrall DE. A retrospective study of 24 dogs with intranasal neoplasms treated with Cobalt radiation. *Vet Radiol.* 1991 May; 32(3):135-9.
8. Morris JS, Dunn KJ, Dobson JM, White RAS. Effects of radiotherapy alone and surgery and radiotherapy on survival of dogs with nasal tumours. *The Journal of Small Animal Practice.* 1994 Nov, 35:567-73.
9. Adams WM, Bjorlin DE, McAnulty JF, Green EM, Forrest LJ, Vail DM. Outcome of accelerated radiotherapy alone or accelerated radiotherapy followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with intranasal neoplasia: 53 cases (1990-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2005 Sep 15; 227(6):936-41.
10. Sones E, Smith A, Achleis S, et al. Survival times for canine intranasal sarcomas treated with radiation therapy: 86 cases (1996-2011). *Vet Radiol Ultrasound.* 2013 Mar-Apr; 54(2):194-201.

11. Nadeau ME, Kitchell BE, Rooks RL, LaRue SM. Cobalt radiation with or without low-dose cisplatin for treatment of canine naso-sinus carcinoma. *Vet Radiol Ultrasound*. 2004 Jul-Aug; 45(4):362-7.
12. MacEwen EG, Withrow SJ, Patnaik AK. Nasal tumors in the dog: retrospective evaluation of diagnosis, prognosis and treatment. *J Am Vet Med Assoc*. 1977 Jan 1; 170(1):45-8.
13. Norris AM. Intranasal neoplasms in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1979, 15:231-6.
14. Withrow SJ. Cryosurgical therapy for nasal tumors in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1982, 18:585-9.
15. Krahwinkel DJ, Merkley DF, Howard DR. Cryosurgical treatment of cancerous and noncancerous diseases of dogs, horses, and cats. *J Am Vet Med Assoc*. 1976, 169:201-7.

Figure 1. Search strategy.

Database	Strategy	Result
MEDLINE (PubMed)	("Dogs"[Mesh] OR dogs OR canine) AND ("Radiotherapy"[Mesh] OR radiotherapy OR "Radiation, Ionizing"[Mesh] OR ionizing radiation)	2,668
LILACS	(canine OR dog) AND (radiotherapy OR ionizing radiation)	52
SciELO	(canine OR dog) AND (radiotherapy OR ionizing radiation)	12
TOTAL	2,732	

Figure 2. PRISMA flowchart to explain the selection of articles for analysis.



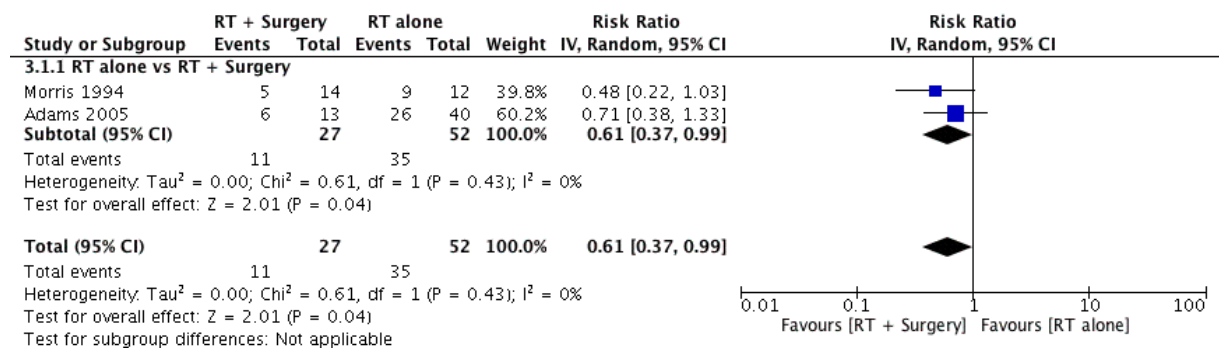
Abbreviations: RT: radiotherapy; CT: chemotherapy.

Table 1. Selected studies for systematic review in the canine species.

	N of Animals	Duration	Intervention	Comparator	Outcomes	Results	P value
NASAL TUMOR							
MCENTEE et al., 1991 ¹	27	46 months	Group 1 RT (Co-60) (n=21)	Group 2 Surgery + RT (Co-60) adjuvant (n=6)	Group 1 RT (n=21) Mean OS time Median OS time Group 2 Surgery + RT (n=6) Mean OS time Median OS time Mean and median OS time RT vs RT + surgery Toxicities Conjunctivitis (n=18) Mucositis (n=22)	19.5±3.6 months 12 months 24.2±8.5 months 15 months 67% 81%	0.75
MORRIS et al., 1994 ²	42	200 weeks	Group 1 RT (LA or orthovoltage) (n=12)	Group 2 Surgery + RT adjuvant (mostly orthovoltage) (n=14) Group 3 without treatment (n=16)	Group 1 RT (n=12) Median OS time 1-year OSR 2-year OSR LRR Group 2 Surgery + RT (n=14) Median OS time 1-year OSR 2-year OSR LRR Median OS time RT vs Surgery + RT DFI Surgery + RT vs RT Group 3 without treatment (n=16) Median OS time	83 weeks (43-200) 58% 13% 76% 85 weeks (26-122) 72% 38% 36% 14,6 sem	0.48 0.04
ADAMS et al., 2005 ³	53	65 months	Group 1 RT (Co-60) (n=40)	Group 2 RT (Co-60) + surgery adjuvant (n=13)	Group 1 RT (n=40) Median OS time 1-year OSR 2-year OSR LRR Group 2 RT + surgery (n=13) Median OS time 1-year OSR 2-year OSR LRR Median OS time RT + surgery vs RT Toxicities RT + surgery (n=13) Toxicities rhinitis RT + surgery Toxicities osteomyelitis-osteonecrosis	19,7 months 68% 44% 65% 47,7 months 77% 69% 46% RR de 3,17; 95% IC, 1,40 a 7,17 RR de 5,13; 95% IC, 1,40 a 18,6	0.022

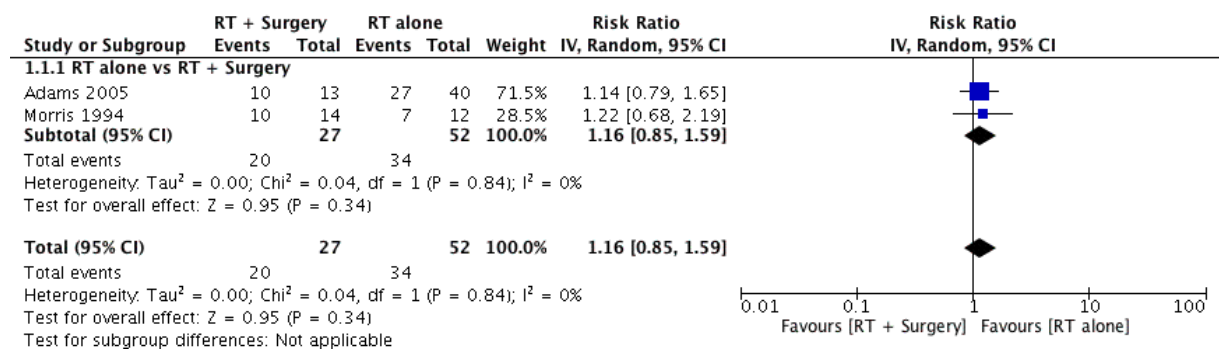
	N of Animals	Duration	Intervention	Comparator	Outcomes	Results	P value
NASAL TUMOR							
SONES et al., 2012 ²⁰	86	1,336 days	Group 1 RT (LA) (n=83)	Group 2 Surgery + RT (LA) adjuvant (n=8)	Group 1 RT (n=83) Median OS time	11,8 months	
					Group 2 Surgery + RT (n=8) Median OS time	39,5 months	
				Group 3 RT (LA) + CT (n=11)	Group 3 RT + CT (n=11) Median OS time	12,5 months	
					Group 4 RT + CT + surgery (n=4) Median OS time	11,4 months	
				Group 4 RT (LA) + CT + surgery (n=4)	Median OS time RT + CT ± surgery (n=23) vs RT alone (n=83) Toxicities (n=86) Mucositis and dermatitis		0,072
						75%	
NADEAU et al., 2004 ¹¹	31	767 days	Group 1 RT (Co-60) (n=13)	Group 2 RT (Co-60) + CT low dose cisplatin (n=18)	Group 1 RT (n=13) Mean OS time Median OS time Mean DFI Median DFI Group 2 RT + CT (n=18) Mean OS time Median OS time Mean DFI Median DFI DFI RT vs RT + CT	370 days (SE±54,1) 324 days 329,3 days (SE±56,9) 270 days 435 days (SE±54,4) 449 days 379,8 days (SE±53,6) 330 days	0,5 (Log-Rank test) e 0,2 (Wilcoxon test) 0,2 (Log-Rank test) e 0,3 (Wilcoxon test)
					OS time RT vs RT + CT		
					Acute side effect RT (n=13) Skin Mucosa Eyes Central nervous system	61% 77% 84% 0%	
					Acute side effect RT + CT (n=18) Skin Mucosa Eyes Central nervous system	61% 55% 77% 16%	
					Late Side Effect RT (n=13) Eyes	46%	
					Late Side Effect RT + CT (n=18) Eyes	27%	

Abbreviations: RT: radiotherapy; Co-60: Cobalt-60; CT: chemotherapy; OS: overall survival; OSR: overall survival rate; LRR: local relapse rate; DFI: disease-free interval.

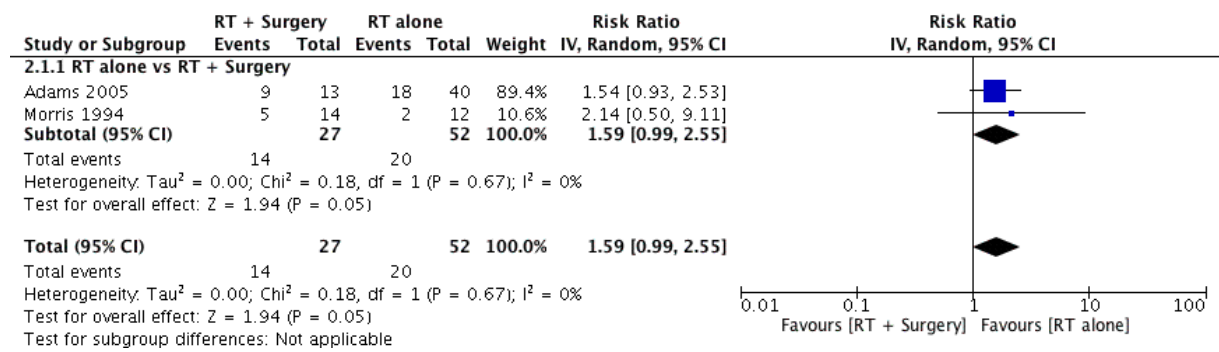
Figure 3. Local relapse rate (LRR) compared between RT alone vs. RT associated with surgery.

Abbreviations: RT: radiotherapy.

Figure 4. 1-year overall survival rate (OSR) compared between RT alone vs. RT associated with surgery.



Abbreviations: RT: radiotherapy.

Figure 5. 2-year overall survival rate (OSR) compared to RT alone versus RT associated with surgery.

Abbreviations: RT: radiotherapy.

LEGEND

Figure 1. Search strategy.

Figure 2. PRISMA flowchart to explain the selection of articles for analysis.

Table 1. Selected studies for systematic review in the canine species.

Figure 3. Local relapse rate (LRR) compared between RT alone vs. RT associated with surgery.

Figure 4. 1-year overall survival rate (OSR) compared between RT alone vs. RT associated with surgery.

Figure 5. 2-year overall survival rate (OSR) compared to RT alone versus RT associated with surgery.

Anexo 2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



São Paulo, 07 de junho de 2016
CEP N 4208070416

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a): Natália Oyafuso Da Cruz

Depto/Disc: Departamento Oncologia Clínica E Experimental

Pesquisadores associados: Teresa Raquel De Moraes Andrade (unifesp); Prof. Dr. Roberto Araújo Segreto (orientador)

Título do projeto: "Diretrizes das práticas clínicas para tratamento em cães e gatos com radioterapia".

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa UNIFESP/HSP

O câncer é uma doença, principalmente, de população idosa. Assim, com o aumento da expectativa de vida dos animais de estimação, aumenta também a prevalência do câncer em cães e gatos. Entre as cadelas, o tumor de mama e o linfoma são os mais frequentes, entre os machos, o linfoma e os tumores de pele. O manejo do paciente com câncer é bastante complexo e determinar a melhor modalidade de

tratamento ou combinação dela pode ser um desafio. As modalidades de tratamento tradicionalmente usadas nas neoplasias são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A radioterapia é uma modalidade bastante efetiva no tratamentos de tumores sólidos em animais. Os tumores mais frequentemente tratados com radioterapia são o sarcoma de tecidos moles nos cães, e o carcinoma de célula escamosa oral em gatos. No Brasil, a radioterapia é pouco conhecida e indicada entre os profissionais na medicina veterinária. A dificuldade em se aprimorar na área de radioterapia veterinária em território nacional,

inspirou o tema desse trabalho, no intuito de unificar e comparar os estudos clínicos, inserindo-os na prática clínica cotidiana. O presente estudo será realizado no Setor de Radioterapia do Departamento de Oncologia clínica e experimental da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Será realizada uma revisão sistemática seguida de metátese, se possível, para avaliação da eficácia e segurança do tratamento de radioterapia em animais das espécies canina e felina por meio da avaliação dos estudos clínicos.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo, na reunião de 22/04/2016, **ANALISOU e APROVOU** o protocolo de estudo acima referenciado. A partir desta data, é dever do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do protocolo.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do protocolo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. **Relatórios parciais** de andamento deverão ser enviados **anualmente** ao CEP até a conclusão do protocolo.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Miguel Roberto Jorge

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

6 REFERÊNCIAS

1. LaRue SM, Custis JT. Advances in veterinary radiation therapy - targeting tumors and improving patient comfort. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2014 Sep; 44(5):909-23.
2. Abinpet [Internet]. Faturamento 2016 do setor pet aumenta 4,9% e fecha em R\$ 18,9 bilhões. [cited 2017 May 02]. Available from: <http://abinpet.org.br/site/faturamento-2016-do-setor-pet-aumenta-49-e-fecha-em-r-189-bilhoes-revela-abinpet/>
3. Kidd C. The many challenges of veterinary oncology. *Can Vet J.* 2008 Nov; 49(11):1132-35.
4. Merlo DF, Rossi I, Pellegrino C, Ceppi M, Cardellino U, Capurro C, Ratto A, Sambucco PL, Sestito V, Tanara G, Bocchini V. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *J Vet Intern Med.* 2008 Jul-Aug; 22(4):976-84.
5. LaRue SM, Gordon IK. Radiation Therapy. In Withow SJ, Vail DM, Pager RL. *Small animal clinical oncology*, 5 ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2013, p. 180-197.
6. Moore, AS. Radiation therapy for the treatment of tumours in small companion animals. *The Veterinary Journal.* 2002 164:176-187.
7. Segreto HRC, Held K, Michael BD, Segreto RA. *Radiobiologia da bancada à clínica.* 2nd ed. São Paulo:Scortecci; 2016. Chapter 2, Física – Revisão; 17-23.
8. Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist.* 7a ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wolters Kluwer business. 2012. p. 7-10.
9. Segreto HRC, Held K, Michael BD, Segreto RA. *Radiobiologia da bancada à clínica.* 2nd ed. São Paulo:Scortecci; 2016. Chapter 6, Morte celular radioinduzida; 74-89.
10. Farrelly J, McEntee MC. A survey of veterinary radiation facilities in 2010. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 55, n. 6, p. 638-643, 2014. FIELD, J. L. Applications of radiation therapy in veterinary medicine. *Vet Radiol Ultrasound.* 2014 Nov-Dec; 55(6):638-43.
11. McEntee MC, Page RL, Heidner GL, Cline JM, Thrall DE. A retrospective study of 24 dogs with intranasal neoplasms treated with Cobalt radiation. *Vet Radiol.* 1991 May; 32(3):135-9. - 11
12. Morris JS, Dunn KJ, Dobson JM, White RAS. Effects of radiotherapy alone and surgery and radiotherapy on survival of dogs with nasal tumours. *The Journal of Small Animal Practice.* 1994 Nov, 35:567-73. - 12
13. Adams WM, Bjorlin DE, Mcanulty JF, Green EM, Forrest LJ, Vail DM. Outcome of accelerated radiotherapy alone or accelerated radiotherapy followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with intranasal neoplasia: 53 cases (1990-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2005 Sep 15; 227(6):936-41. - 13
14. Sones E, Smith A, Achleis S, et al. Survival times for canine intranasal sarcomas treated with radiation therapy: 86 cases (1996-2011). *Vet Radiol Ultrasound.* 2013 Mar-Apr; 54(2):194-201.- 14
15. Nadeau ME, Kitchell BE, Rooks RL, LaRue SM. Cobalt radiation with or without low-dose cisplatin for treatment of canine naso-sinus carcinoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 2004 Jul-Aug; 45(4):362-7. - 15

Abstract

Radiotherapy (RT) is a very effective modality in the treatment of solid tumors in animals. **Purpose:** This study performed a systematic review of the literature and meta-analysis on the use of ionizing radiation in dogs for malignant nasal tumors and it compared some clinical outcomes among those who used RT alone versus RT associated with surgery and/or chemotherapy (CT). **Materials and Methods:** The electronic databases used to search the literature published until January 2018 were MEDLINE, LILACS and SciELO. Clinical studies in dogs, which evaluated the efficacy and safety of RT in several types of tumors, were included. **Results:** We found 2,732 items regarding search terms. After exclusion by reading the title and the abstract, we selected 157 studies for full reading. Among these, 5 papers corresponded to the question structured by the present study and included in the systematic review. Only 2 articles, related to canine nasal tumor, were included for meta-analysis. **Conclusion:** The systematic review showed the non-inferiority of the RT alone in relation to: mean and median overall survival time (OS), 1 or 2-year overall survival rate (OSR), disease-free interval (DFI) and local recurrence rate (LRR). The meta-analysis demonstrated a favoring RT associated with surgery in terms of local recurrence ($p=0.04$) and no significant difference in the comparison between RT alone and the association of RT and surgery with 1-year OSR ($p=0.34$). There was a trend favorable to the use of RT alone with 2-year OSR ($p=0.05$).

Bibliografia consultada

Hiagon R, Puchnik A, GoldmanSM. Guia para elaboração de teses. 3ª ed. São Paulo: Biblioteca do Departamento de Diagnóstico por Imagem da UNIFESP, 2015. 35 p. Portuguese.