



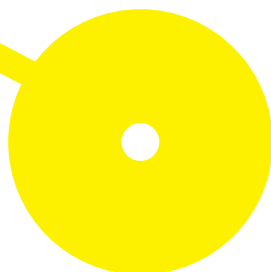
MESTRADO

GESTÃO DAS ORGANIZAÇÕES - RAMO DE UNIDADES DE SAÚDE

Análise de Eficácia e Custo-Efetividade de Diferentes Tratamentos do Cancro do Pâncreas Localmente Avançado

Ana Rute Pinheiro de Sousa

12/2020





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**

**Análise de Eficácia e Custo-Efetividade de Diferentes Tratamentos do
Cancro do Pâncreas Localmente Avançado**

Autor

Ana Rute Pinheiro de Sousa

Orientadores

Professora Doutora Brígida Ferreira

Professora Doutora Pilar Baylina

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de **Mestre em Gestão das Organizações** – Ramo de **Gestão de Unidades de Saúde** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

12/**2020**

Agradecimentos

A realização deste trabalho não teria sido possível sem a colaboração de vários intervenientes ao longo de todo o processo. Desta forma, manifesto o meu agradecimento às pessoas que, diretamente ou indiretamente, contribuíram para a conclusão desta dissertação.

Às minhas orientadoras, professora Brígida e professora Pilar que me auxiliaram neste caminho e me forneceram as bases necessárias à realização desta dissertação, a quem expresso a maior gratidão. Sem o seu contributo, a realização deste trabalho não seria possível.

À minha família, mãe, pai e irmão que sempre me apoiaram em todos os momentos importantes da minha vida, não sendo este a exceção.

Um agradecimento especial ao meu namorado por todo carinho, por estar ao meu lado neste percurso e por me incentivar todos os dias a ser melhor e a atingir os meus objetivos.

Aos meus amigos, que perto ou longe, o seu apoio esteve sempre presente.

Obrigada!

Resumo

Objetivo: Comparação da eficácia de diferentes abordagens terapêuticas para pacientes com cancro do pâncreas localmente avançado e realização de uma análise de custo-efetividade entre as mesmas abordagens terapêuticas, opondo os benefícios clínicos aos custos associados.

Metodologia: Nesta dissertação foram realizadas revisões de literatura por forma a obter os dados clínicos em estudo e realizar a comparação dos custos associados. Foram obtidos 118 artigos publicados entre 1997 e 2019, resultando numa amostra de 3760 doentes tratados com quimiorradioterapia concomitante (QRT) com e sem quimioterapia (QT) de indução e diferentes técnicas de radioterapia: radioterapia conformal (3DCRT), radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e radioterapia estereotáxica (SBRT). Foi realizada uma análise estatística que comparou os resultados da resposta local ao tratamento, assim com a sobrevida global (OS) e sobrevida livre de doença (PSF). A análise de custo-efetividade foi efetuada utilizando por base um modelo de Markov, com recurso ao indicadores de saúde QALY (anos de vida ajustados pela qualidade).

Resultados: Entre os protocolos de tratamento de QRT com e sem QT de indução foram obtidas diferenças estatisticamente significativas entre a PFS (7,3 meses vs 10,3 meses) e a OS (11,8 meses vs 15,4 meses). Entre as técnicas de 3DCRT, IMRT e SBRT, a taxa de resposta tumoral apresentou diferenças estatisticamente significativas (27,3%, 37,2% e 57,2%, respetivamente), tal como a OS (12,6; 17,2 e 14,3 meses, respetivamente). Estatisticamente, a incidência de vômitos, náuseas, diarreia, trombocitopenia e fadiga severas foi maior para os doentes tratados com QT de indução seguida de QRT do que QRT concomitante. A SBRT reduz significativamente os vômitos, náuseas, anemia, trombocitopenia, neutropenia e fadiga severas, comparando com 3DCRT e IMRT. O tratamento de QRT apresenta um custo-efetividade de 1869,57 €/QALY e o tratamento de QRT com QT de indução de 9169,81 €/QALY. As técnicas 3DCRT, IMRT e SBRT apresentaram valores de custo-efetividade de 4402,92; 3901,86 e 1699,17 €/QALY, respetivamente.

Conclusão: A QT de indução apresenta melhorias no controlo da doença e sobrevida dos pacientes com níveis aceitáveis de toxicidade, porém acarreta custos mais elevados comparando com a QRT. A IMRT e SBRT destacam-se em relação à 3DCRT. Apesar da SBRT ser uma técnica mais cara por fração, porque é fornecida em apenas 3 a 5 frações, é a técnica mais custo-efetiva para as instituições.

Palavras-chave: cancro do pâncreas localmente avançado, radioterapia, quimioterapia, eficácia, análise de custo-efetividade.

Abstract

Objective: To compare the effectiveness of different therapeutic approaches for patients with locally advanced pancreatic cancer and to perform a cost-effectiveness analysis between the same therapeutic approaches, opposing clinical benefits against associated costs.

Methodology: In this dissertation, literature reviews were carried to gather the clinical data and to compare associated costs. One hundred and eighteen articles published between 1997 and 2019 were obtained, resulting in a sample of 3760 patients treated with concomitant chemoradiotherapy (QRT) with and without induction chemotherapy (QT) and different radiotherapy techniques: conformal radiotherapy (3DCRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT) and stereotactic radiotherapy (SBRT). A statistical analysis was performed to compare the results of the local response to treatment, overall survival (OS) and progression free survival (PSF). The cost-effectiveness analysis was based on the Markov model, using QALY (quality adjusted life years).

Results: Between the treatment protocols with and without induction QT, statistically significant differences were obtained between PFS (7.3 months and 10.3 months) and OS (11.8 months vs 15.4 months). Among the 3DCRT, IMRT and SBRT techniques, tumour response rate showed statistically significant differences (27.3%, 37.2% and 57.2%, respectively), as well as OS (12.6; 17.2 and 14.3 months, respectively). Statistically, the rate of severe vomiting, nausea, diarrhea, thrombocytopenia, and fatigue was higher for patients treated with induction QT plus QRT than just QRT. SBRT significantly reduced the rate of severe vomiting, nausea, anemia, thrombocytopenia, neutropenia and fatigue. Concomitant QRT had a cost-effectiveness of 1,869.57 €/QALY and the induction QT followed by QRT of 9,169.81 €/QALY. 3DCRT, IMRT and SBRT showed cost-effectiveness values of 4,402.92; 3,901.86 and 1,699.17 €/QALY, respectively.

Conclusion: Induction QT showed improvements in the control of the disease and survival of patients with acceptable levels of toxicity, however it involves higher costs when compared with QRT. IMRT and SBRT stand out in relation to 3DCRT. Although SBRT is a more expensive technique per fraction, as it is delivered in 3 to 5 fractions, it is the most cost-effective technique for health institutions.

Keywords: locally advanced pancreatic cancer, radiotherapy, induction chemotherapy, efficiency, cost effectiveness analysis

Índice

I.	Introdução.....	I
II.	Enquadramento Teórico	III
II.I.	Cancro do Pâncreas.....	III
II.II.	Decisão em Saúde: Análise de Custo-Efetividade.....	V
III.	Metodologia.....	VII
III.I.	Tipo de Estudo	VII
III.II.	Análise de Eficácia.....	VIII
III.III.	Análise de Custo-Efetividade	IX
III.IV.	Análise de Dados e Instrumentos Estatísticos.....	XI
IV.	Resultados.....	XIII
IV.I.	Caraterísticas da Amostra.....	XIII
IV.II.	QRT concomitante vs QT de indução seguida de QRT.....	XIV
IV.III.	3DCRT vs IMRT vs SBRT	XV
IV.IV.	QRT concomitante: 3DCRT vs IMRT vs SBRT	XVII
IV.V.	QT de indução seguida de QRT: 3DCRT vs IMRT vs SBRT.....	XVIII
IV.VI.	3DCRT: QRT concomitante vs QTind+QRT.....	XIX
IV.VII.	IMRT: QRT concomitante vs QTind+QRT.....	XXI
IV.VIII.	SBRT: QRT concomitante vs QTind+QRT.....	XXII
IV.VIX.	Complicações.....	XXIII
IV.X.	Análise de Custo-Efetividade	XXVI
IV.XI.	Efetividade.....	XXVIII
IV.XII.	Estimativa de Custos	XXIX
IV.XIII.	Custo-Efetividade.....	XXX
V.	Discussão.....	XXXI
VI.	Conclusão	XXXVIII
VII.	Referências Bibliográficas	XXXIX

Índice de Abreviaturas/Siglas

LAPC – Cancro do Pâncreas Localmente Avançado (*Locally Advanced Pancreatic Cancer*);

WHO – Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization*);

HDI – Índice de Desenvolvimento Humano (*Human Development Index*);

QT – Quimioterapia;

RT – Radioterapia;

GEM – Gemcitabina;

5FU – 5-fluoracilo;

QRT – Quimioradioterapia;

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*;

SCALOP – *Selective Chemoradiation in Advanced Localized Pancreatic Cancer*;

CAP – Capecitabina;

3DCRT – Radioterapia Conformal Tridimensional (*three dimensional conformal radiation therapy*);

IMRT – Radioterapia de Intensidade Modulada (*intensity modulated radiation therapy*);

SBRT – Radioterapia Estereotáxica (*stereotactic body radiation therapy*);

CEA – Análise de Custo-Efetividade (*Cost-Effectiveness Analysis*);

QALYs – Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (*Quality Adjusted Life Years*);

ICER – Custo-Efetividade Incremental (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*);

Gy – Gray;

BED – Dose Biologicamente Efetiva (*Biologically Effective Dose*);

CR – Resposta Completa (*Complete Response*);

PR – Resposta Parcial (*Partial Response*);

SD – Doença Estável (*Stable Disease*);

PD – Progressão de Doença (*Progression Disease*);

RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*;

LC – Controlo Local (*Local Control*);

RR – Taxa de Resposta (*Response Rate*);

OS – Sobrevida Global (*Overall Survival*);

PFS – Progressão Livre de Doença (*Progression Free Survival*);

TNM – Tumor Primário, Nódulos Linfáticos, Metástases à Distância;

QTind+QRT – Quimioterapia de Indução seguida de Quimiorradioterapia;

OTT – Tempo total de Tratamento (*Overall Treatment Time*);

ICUR – Rácio de Custo-Utilidade Incremental (*Incremental Cost-utility Ratio*);

DALYs – anos de vida ajustados pela incapacidade (*Disability-adjusted Life Years*);

LYG – anos de vida ganhos (*Life-years gained*);

QALMs – meses de vida ajustados pela qualidade (*Quality-adjusted Life Months*).

Índice de Tabelas

Tabela I – Critérios de Exclusão para a Revisão de Literatura de LACP.....	VIII
Tabela II – Critérios de Inclusão e Exclusão para a Revisão sobre CEA	X
Tabela III – Características dos Artigos da Revisão Bibliográfica de CEA	XI
Tabela IV – Características Gerais da Base de Dados da Análise de Eficácia (anexo 1).....	XIII
Tabela V – Tamanho da amostra (nº de pacientes) dos diferentes grupos de tratamento	XIV
Tabela VI – QRT concomitante vs QT de indução seguida de QRT: Prescrição de Dose, OTT e BED.....	XV
Tabela VII – Comparação entre os grupos: QRT concomitante vs QT de indução seguida de QRT.....	XV
Tabela VIII – 3DCRT vs IMRT vs SBRT: prescrição de dose, OTT e BED	XVI
Tabela IX – Comparação entre 3DCRT vs IMRT vs SBRT.....	XVI
Tabela X – QRT concomitante: prescrição de dose, OTT e BED.....	XVII
Tabela XI – Comparação de técnicas de RT em QRT concomitante.....	XVIII
Tabela XII – QT de indução seguida de QRT concomitante: prescrição de dose, OTT e BED	XIX
Tabela XIII – Comparação de técnicas de RT em QTind+QRT	XIX
Tabela XIV – 3DCRT: QRT concomitante vs QTind+QRT: prescrição de dose, OTT e BED..	XX
Tabela XV – Comparação de QRT concomitante vs QTind+QRT em 3DCRT	XX
Tabela XVI – IMRT: QRT concomitante vs QTind+QRT: prescrição de dose, OTT e BED..	XXI
Tabela XVII – Comparação de QRT concomitante vs QTind+QRT em IMRT	XXII
Tabela XVIII – SBRT: QRT concomitante vs QTind+QRT: prescrição de dose, OTT e BED	XXII
Tabela XIX – Comparação de QRT concomitante vs QTind+QRT em SBRT.....	XXIII
Tabela XX – Taxa de Complicações: QRT concomitante vs QTind+QRT (%)	XXIV
Tabela XXI – Taxa de Complicações: 3DCRT vs IMRT vs SBRT	XXV
Tabela XXII – Taxa de Complicações: QRT concomitante (3DCRT vs IMRT vs SBRT) ...	XXVI
Tabela XXIII – Metodologias de CEA Utilizadas nos Artigos Seleccionados para Revisão	XXVII
Tabela XXIV – QRT concomitante vs QTind+QRT: efetividade (QALYs).....	XXVIII
Tabela XXV – 3DCRT vs IMRT vs SBRT: efetividade (QALYs).....	XXIX

Tabela XXVI – QRT concomitante vs QTind+QRT: estimativa de custos de QT	XXIX
Tabela XXVII – 3DCRT vs IMRT vs SBRT: estimativa de custos da RT	XXX
Tabela XXVIII – QRT concomitante vs QTind+QRT: Análise de Custo-Efetividade	XXX
Tabela XXIX – 3DCRT vs IMRT vs SBRT: Análise de Custo-Efetividade	XXX
Tabela XXX – Linhas de Base dos Artigos Reportados (anexo 1).....	XXXVI

Índice de Ilustrações

Figura 1 - Estratégia de Pesquisa dos Artigos a Incluir na Revisão sobre CEA.....	X
Figura 2 - Modelo de Markov para Cancro do Pâncreas Localmente Avançado (adaptado de Huang et al., 2018 e Zhou et al., 2016).....	XXVIII
Figura 3 - QRT concomitante vs QTind+QRT: análise global de resposta (esquerda: %; direita: meses).....	XXXI
Figura 4 - 3DCRT: QRT concomitante vs QTind+QRT	XXXII
Figura 5 - SBRT: QRT concomitante vs QTind+QRT	XXXII
Figura 6 - 3DCRT vs IMRT vs SBRT: análise local e global de resposta (esquerda: %; direita: meses).....	XXXIII
Figura 7 - QRT concomitante: 3DCRT vs IMRT vs SBRT: direita: análise local; esquerda: análise global.....	XXXIV

I. Introdução

Esta dissertação destina-se à conclusão do ciclo de estudos e obtenção do grau de Mestre em Gestão das Organizações, ramo de Gestão de Unidades de Saúde, a apresentar à Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto. O desenvolvimento da mesma tem como problemática central o cancro do pâncreas, mais concretamente as diferentes abordagens terapêuticas para pacientes com cancro do pâncreas localmente avançado (LAPC, *Locally Advanced Pancreatic Cancer*), a sua eficácia e custo-efetividade.

O cancro do pâncreas é o décimo primeiro tipo de cancro mais comum mundialmente, representando 2,5% de todos os tipos de cancro (Rawla, Sunkara, & Gaduputi, 2019). A mortalidade associada ao cancro do pâncreas é superior a 90%. Apesar do desenvolvimento dos tratamentos existentes, a taxa de sobrevivência a 5 anos é de apenas 9% (Rawla et al., 2019).

O LAPC representa mais de 50% dos casos de cancro do pâncreas. Apenas 20% dos casos são detetados em estadios iniciais, permitindo o tratamento cirúrgico (Tsai, Ritch, Erickson, & Evans, 2019). A abordagem terapêutica ao cancro do pâncreas localmente avançado engloba uma combinação de quimioterapia e radioterapia, com possível posterior recessão (se o tratamento inicial for eficaz). Apesar da variedade de protocolos de tratamento, ainda não há consenso sobre qual o tratamento a administrar a cada doente (Tsai et al., 2019). Desta forma, surge a necessidade de comparar a eficácia, efetividade e eficiência das abordagens terapêuticas disponíveis.

Como em saúde os recursos são escassos para necessidades ilimitadas, é importante a tomada de uma decisão consciente para que o investimento realizado seja vantajoso (para os pacientes e para o sistema de saúde). Uma das ferramentas utilizadas na tomada de decisão em saúde é a análise de custo-efetividade. Esta ferramenta permite contrapor os benefícios das abordagens terapêuticas com os custos das mesmas. Desta forma, auxilia na identificação da melhor alternativa de tratamento com menor custo, maximizando os recursos disponíveis (Moraz et al., 2015; Secoli, Nita, Ono-Nita, & Nobre, 2010; WHO, 2020).

Face ao exposto, esta dissertação tem por base dois objetivos principais. O primeiro é a realização de uma análise comparativa de benefícios clínicos entre diferentes abordagens terapêuticas para pacientes com cancro do pâncreas localmente avançado. O segundo objetivo compreende um estudo de avaliação económica através da ferramenta de análise de custo-efetividade para as mesmas abordagens terapêuticas. Com a realização deste estudo pretende-se responder às seguintes questões:

Q1: Qual é a abordagem terapêutica mais eficaz no controlo tumoral local do cancro do pâncreas localmente avançado com menor taxa de complicações?

Q2: Quais são os custos associados às diferentes abordagens?

Q3: Qual das abordagens terapêuticas é a mais custo-efetiva no tratamento de pacientes com cancro do pâncreas localmente avançado?

Esta dissertação encontra-se dividida em cinco capítulos. O primeiro é referente ao enquadramento teórico, no qual são realizadas a definição de conceitos e a fundamentação necessária ao trabalho realizado, com base em bibliografia científica existente. O segundo capítulo descreve a metodologia utilizada, na qual se descrevem os objetivos, realização das análises de eficácia e custo-efetividade, análise de dados e instrumentos estatísticos utilizados. O terceiro capítulo refere-se aos resultados obtidos e respetiva análise. No quarto capítulo é realizada a discussão dos resultados obtidos. Por fim, o quinto capítulo corresponde à conclusão da presente dissertação, atendendo aos objetivos em estudo e resultados obtidos.

II. Enquadramento Teórico

II.I. Cancro do Pâncreas

Segundo dados de 2018 da Organização Mundial de Saúde (WHO, *World Health Organization*), o cancro é a principal causa de morte em indivíduos com idade inferior a 70 anos, na Europa (Bray et al., 2018). De acordo com as previsões da WHO, é expetável que este se torne na principal causa de morte do século XXI (Bray et al., 2018). Mundialmente, o cancro do pâncreas é o décimo segundo tipo de cancro mais comum no sexo masculino e o décimo terceiro no sexo feminino. Devido ao seu diagnóstico tardio, este apresenta-se como a sétima causa de morte por cancro em ambos os sexos (Rawla et al., 2019).

O cancro do pâncreas divide-se em dois tipos principais: o adenocarcinoma do pâncreas e o tumor neuroendócrino do pâncreas. O adenocarcinoma do pâncreas ocorre nas glândulas exócrinas do pâncreas e representa 85% dos casos de cancro do pâncreas. O tumor neuroendócrino do pâncreas representa menos de 5% dos casos e ocorre no tecido endócrino (Rawla et al., 2019).

A incidência do cancro do pâncreas é elevada, representando 2,5% de todos os tipos de cancro. Na Europa, é estimado um aumento de 29,3% dos casos até 2040 (Rawla et al., 2019). Apesar de não ter uma causa específica, existem vários fatores de risco associados ao cancro do pâncreas, como o tabagismo, história familiar, *diabetes mellitus*, a obesidade, o consumo de álcool e fatores genéticos (Rawla et al., 2019).

O risco de desenvolvimento desta patologia é superior em países com índice de desenvolvimento humano (HDI, *Human Development Index*) mais alto, aumenta com a idade e é mais comum no sexo masculino (em indivíduos com idade inferior a 75 anos, 65% dos casos de cancro do pâncreas são do sexo masculino). A incidência e a taxa de mortalidade variam nos diferentes países, sendo que 52,3% das mortes foram registadas em países com HDI elevado (Bray et al., 2018).

A deteção precoce do cancro do pâncreas é difícil, porque apenas apresenta sintomas em fases avançadas, e em 80-90% dos casos, este é detetado em fases irresseáveis. Apesar dos desenvolvimentos na deteção e na abordagem terapêutica, o rácio mortalidade/incidência de cancro do pâncreas é de 94% (Rawla et al., 2019).

Mais de 50% dos pacientes com diagnóstico de cancro de pâncreas apresenta LAPC. O LAPC é definido como sendo irresseável, com envolvimento vascular local e sem evidência de metástases. Para os pacientes com diagnóstico de LAPC, a prioridade é o controlo local da doença e a melhoria da qualidade de vida (Balaban, Mangu, & Yee, 2017; Tsai et al., 2019). Uma vez que os tumores não são ressecáveis, são utilizadas abordagens como a quimioterapia (QT) isolada ou combinada com radioterapia (RT) (Petrelli et al., 2017). Para estes casos, a taxa de sobrevivência a 5 anos é de apenas 5% (Tsai et al., 2019).

A QT é utilizada na abordagem ao LAPC, devido à elevada propensão para desenvolvimento de metástases deste cancro. O agente quimioterápico gemcitabina (GEM) foi aprovado pela *Food and Drug Administration*, tendo por base um estudo de Burris et al., 1997, que demonstrou benefícios clínicos relativamente ao 5-fluoracilo (5FU) (Burris et al., 1997). Foram posteriormente efetuados estudos com o objetivo de avaliar a combinação de GEM com outros agentes de QT. Esses mostraram que a combinação de agentes de QT resultou num aumento de sobrevida dos pacientes com bom estado de saúde geral (Tsai et al., 2019).

Têm sido também estudados outros agentes quimioterápicos e outras combinações. O agente FOLFIRINOX (que consiste numa combinação dos agentes 5FU, leucovorin, irinotecan e oxaliplatina) apresenta-se presentemente como uma das melhores propostas terapêuticas ao cancro do pâncreas, em termos de sobrevida (Tsai et al., 2019).

O estudo realizado pelo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) teve como objetivo avaliar o impacto da combinação de RT com GEM versus a utilização de GEM isolada na sobrevida global de pacientes com LAPC (Loehrer et al., 2011). Os autores concluíram que a combinação da QT concomitante com GEM e RT apresenta melhorias na sobrevida global, comparando com GEM isolada, com um aumento de toxicidade aceitável (Loehrer et al., 2011).

Com o intuito de obter melhor controlo da doença a nível local e sistémico tem sido recomendado a QT de indução seguida de quimiorradioterapia (QRT) concomitante (Petrelli et al., 2017; Tsai et al., 2019).

O estudo SCALOP (*Selective Chemoradiation in Advanced Localized Pancreatic Cancer*) teve como objetivo avaliar a viabilidade e segurança da utilização de QRT concomitante, baseada em GEM ou em capecitabina (CAP), após QT de indução em pacientes com LAPC. Os pacientes receberam QT de indução de GEM ou CAP e, no caso de serem indicados para tal, de seguida eram tratados com QRT. Os resultados mostraram que a sobrevida global dos pacientes que realizaram os tratamentos com CAP foi superior à dos pacientes que realizaram com GEM (15,2 vs 13,4 meses, respetivamente). Os autores concluíram que os protocolos de tratamento de QT de indução seguida de QRT são protocolos seguros e a utilização de CAP pode ser preferível à utilização de GEM, reforçando a utilização de QRT após QT de indução (Mukherjee et al., 2013).

A aplicação de RT em pacientes com LAPC está normalmente associada à administração combinada com QT, na qual podem ser utilizadas diferentes técnicas de RT: radioterapia conformal tridimensional (3DCRT, *three dimensional conformal radiation therapy*), radioterapia de intensidade modulada (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*) e radioterapia estereotáxica (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*). Devido à radio-resistência do cancro do pâncreas e órgãos de risco, a 3DCRT torna-se insuficiente, sendo necessárias técnicas mais ablativas. A IMRT permite conformar a

dose de prescrição ao volume tumoral, através da modulação da intensidade do feixe, permitindo reduzir dose nos tecidos normais adjacentes (De Bari et al., 2016).

A radioterapia estereotáxica foi inicialmente implementada no tratamento de tumores cerebrais. Atualmente, a sua aplicação já se estende a outras patologias extracraniais. A sua precisão permite, no que concerne ao cancro do pâncreas, a poupança de órgãos abdominais como o estômago e o duodeno (De Bari et al., 2016; Petrelli et al., 2017).

A SBRT é uma técnica de radioterapia, fornecida num reduzido número de frações (3 a 5 dias) (Rosati & Herman, 2017), que, devido à sua precisão, permite o fornecimento de elevadas doses de radiação no volume alvo e, simultaneamente, poupar os tecidos normais (de Geus et al., 2017). O reduzido número de frações diminui o tempo total de tratamento, tornando-se mais prático para os pacientes e as instituições (Petrelli et al., 2017) e minimiza a interferência com os tratamentos de QT. A combinação com a QT, permite uma abordagem local e sistémica ao tratamento do LAPC (Mahadevan et al., 2011).

Apesar da evolução da QT e das técnicas de RT (IMRT e SBRT), a sua combinação apenas apresenta resultados de sobrevida inferior a dois anos. O controlo local desta patologia é importante para prevenir a progressão da doença e consequentemente melhorar a sobrevida global dos pacientes. Desta forma, alguns autores recomendam a utilização de QT inicial, seguida da combinação QRT e por fim, receção cirúrgica (Tsai et al., 2019). Tendo em conta a variedade de técnicas e as suas diferentes especificidades, ainda não há consenso relativamente à abordagem que melhor se aplica ao tratamento de LAPC.

II.II. Decisão em Saúde: Análise de Custo-Efetividade

De acordo com a WHO, os sistemas de saúde têm como objetivo melhorar a saúde das populações. Para isso, disponibilizam os mais variados tratamentos que acarretam elevados níveis de despesa. Os sistemas de saúde que têm mais despesa são também os que apresentam maior variação nos resultados de saúde. Este facto pode ser explicado pela utilização de abordagens terapêuticas caras que apresentam reduzidos benefícios para a saúde e intervenções de baixo custo que, apesar de apresentarem benefícios, não são utilizadas (WHO, 2020).

No que concerne às políticas de saúde, a alocação dos recursos deve ser ponderada, uma vez que o financiamento em saúde é limitado. Com a crescente despesa em saúde, é necessário ter em conta o custo de todos os meios e abordagens aquando da tomada de decisões. Desta forma, devem ser consideradas a eficácia e a eficiência dos tratamentos. A eficiência refere-se à ponderação dos custos entre várias opções terapêuticas. A sua avaliação pode ser realizada através de uma análise de custo-efetividade (CEA, *Cost-Effectiveness Analysis*) (Moraz et al., 2015; Secoli et al., 2010).

A CEA é uma ferramenta de tomada de decisão que permite comparar diferentes abordagens terapêuticas, contrapondo os benefícios com os custos. Desta forma, é possível identificar a melhor alternativa de tratamento em função do menor custo, maximizando os recursos disponíveis, o que pode auxiliar na melhoria do desempenho dos sistemas de saúde. (Moraz et al., 2015; Secoli et al., 2010; WHO, 2020). A CEA resume os rácios custo-efetividade, utilizando vários indicadores de saúde, por exemplo custo por anos de vida ganhos. Um dos indicadores de saúde mais utilizados são os QALYs (*Quality Adjusted Life Years*), que permitem comparar diferentes intervenções. É necessário ter em consideração que a CEA é apenas uma das ferramentas disponíveis para a tomada de decisão em saúde. Idealmente, outros fatores, como questões éticas, de viabilidade e logísticas também devem ser tidas em conta, o que pode influenciar a decisão final (Russell & Sinha, 2016). A construção de uma CEA encontra-se dividida em várias etapas (Secoli et al., 2010):

1 - Inicialmente, é necessário definir o objetivo da análise, isto é, a questão central da investigação. A questão deve estar relacionada com as alternativas em estudo.

2 - Definir a perspectiva da análise, isto é, quem é a parte interessada da investigação, uma vez que interfere na finalidade do estudo.

3 - Selecionar os *endpoints*, que podem ser, por exemplo, os QALYs. Os QALYs têm em conta a quantidade e qualidade de vida, que advém de intervenções terapêuticas, ou seja, são uma medida de valor dos resultados em saúde. Quando associados aos custos, permitem obter o rácio custo por QALY, que é um indicador de custo-efetividade de diferentes tratamentos (Phillips, 2009; Prieto & Sacristán, 2003).

4 - Selecionar a categoria dos custos (diretos ou indiretos), com ponderação da frequência e magnitude dos efeitos.

5 - Cálculo e resultados. Os resultados são expressos pela razão de custo-efetividade incremental (ICER, *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), que se calcula pela diferença dos custos entre as duas abordagens, dividindo pela diferença de efetividade. O resultado da ICER representa o custo adicional por benefício adicional obtido.

III. Metodologia

O desenvolvimento desta dissertação tem como objetivos principais a realização de uma análise de eficácia de diferentes abordagens terapêuticas para pacientes com LAPC, através da comparação de possíveis benefícios clínicos, e a realização de uma CEA entre as mesmas abordagens terapêuticas, opondo os benefícios clínicos aos custos associados. As abordagens terapêuticas analisadas foram esquemas de tratamento de QT concomitante com RT, com e sem QT de indução, as várias técnicas de RT entre si e cada técnica de RT concomitante com QT, com e sem QT de indução. Desta forma, os pacientes foram agrupados atendendo aos seguintes esquemas de tratamento:

- QT concomitante com RT;
- QT de indução seguida de QRT concomitante;
- 3DCRT;
- IMRT;
- SBRT;
- QT concomitante com 3DCRT;
- QT concomitante com IMRT;
- QT concomitante com SBRT;
- QT de indução seguida de QT concomitante com 3DCRT;
- QT de indução seguida de QT concomitante com IMRT;
- QT de indução seguida de QT concomitante com SBRT.

III.I. Tipo de Estudo

Este estudo é considerado um estudo quantitativo quando à abordagem e aplicado quanto à natureza, uma vez que se pretende gerar conhecimentos para aplicações práticas. Quanto aos objetivos, é considerado um estudo descritivo-explanatório. Por fim, quanto aos procedimentos, a investigação é bibliográfica-experimental.

A análise de dados foi realizada utilizando o software *Excel*. As ferramentas do *Excel* permitiram calcular medidas de estatística descritiva para obter resultados acerca das características da amostra total. Para cada endpoint em estudo, foram calculadas a média ponderada, uma vez que o tamanho das várias amostras era diferente, e o desvio padrão.

III.II. Análise de Eficácia

Os dados clínicos deste estudo foram obtidos através de uma revisão de literatura, que complementou uma base de dados preexistente resultante de uma revisão de literatura de 67 artigos (Gomes, 2018), à qual foram adicionados 55 artigos referentes a esquemas de tratamento de QT de indução seguida de QRT (incluindo as três técnicas de RT) e artigos mais recentes de QRT concomitante (anexo 1). A pesquisa foi realizada nas bases de dados científicas PubMed e ScienceDirect, com recurso às palavras-chave: *locally advanced pancreatic cancer, radiotherapy, induction chemotherapy, chemoradiation*. Após recolha dos artigos, estes foram selecionados de acordo com o enquadramento ao estudo. Os artigos deveriam reportar os resultados do tratamento e eram eliminados atendendo a critérios de exclusão (tabela I).

Tabela I – Critérios de Exclusão para a Revisão de Literatura de LACP

Critérios de Exclusão
Amostras de pacientes com metástases
Amostras de pacientes que tenham realizado tratamentos prévios
Estudos cujo tratamento incluía abordagens de tratamento diferentes dos tratamentos em estudo

Os artigos selecionados foram organizados numa base de dados (anexo 1) em que foram registadas características, como a data de início e conclusão do estudo, o tipo de estudo e as características da amostra (tamanho, idade, género, características tumorais, tipo de tratamento e resposta ao tratamento). Tendo em conta as características do tratamento, foram registados os agentes de QT utilizados, a técnica de RT e respetiva prescrição de dose (em Gray, Gy) e esquema de fracionamento. Estes dados foram utilizados para o cálculo da dose biologicamente efetiva (BED, do inglês *Biologically Effective Dose*) (anexo 2). Para o cálculo do BED é utilizada a razão α/β , que expressa a sensibilidade dos tecidos irradiados às alterações de fracionamento. No caso do cancro do pâncreas, o valor da razão α/β é de 10Gy. Para a análise local da resposta ao tratamento, foram documentados os *endpoints*: resposta completa (CR – *complete response*), resposta parcial (PR – *partial response*), doença estável (SD – *stable disease*) e progressão da doença (PD – *progression disease*), de acordo com a definição da WHO ou RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

Os critérios da WHO são o método tradicional utilizado na prática clínica e na avaliação de eficácia de tratamentos oncológicos, medidos de forma bidimensional. Os critérios da RECIST são mais recentes e apresentam novas recomendações de avaliação unidimensional que acompanham a evolução da tecnologia de aquisição de imagem. Segundo a WHO (anexo 3), a resposta tumoral é mensurável através dos seguintes critérios: uma CR corresponde ao desaparecimento total das lesões após quatro semanas, a PR é definida como uma diminuição de pelo menos 50% após quatro semanas, a SD é definida quando a avaliação não satisfaz os critérios de PR ou PD e a PD é definida como um

aumento de 25%, quando não há de CR, PR ou SD prévia ou quando há uma nova lesão. Para a RECIST (anexo 2), a CR também corresponde ao desaparecimento total da lesão após quatro semanas, a PR define-se quando há diminuição de pelo menos 30% da lesão após quatro semanas, a SD é definida quando nenhum dos critérios de PR ou PD é atingido e PD define-se como um aumento de 20%, quando não há registo de CR, PR ou DS prévio ou quando há aparecimento de nova lesão (Park et al., 2003). A partir destes parâmetros é definido o valor de controlo local (LC – *local control*) e taxa de resposta (RR – *response rate*). O LC corresponde à soma da CR, com a PR e SD (em percentagem), enquanto que a RR corresponde à soma da CR com a PR.

Em termos de análise global foram registados: a sobrevida global (OS – *overall survival*), a sobrevida livre de doença (PFS – *progression free survival*) e a taxa de OS e PFS a um ano. A OS é uma medida de tempo definida como a duração de sobrevida do paciente desde a linha de base escolhida pelos autores e a PFS representa o período de tempo desde a linha de base até à progressão ou agravamento da doença (Hess, Brnabic, Mason, Lee, & Barker, 2019).

De forma a completar a análise de eficácia dos tratamentos, foi também avaliada a taxa de incidência das complicações. Uma vez que nem todos os artigos da base de dados deste estudo reportam os valores da taxa de incidência de complicações, foi realizada uma recolha bibliográfica adicional, que complementou uma base de dados preexistente (Oliveira, 2019), à qual foram adicionados artigos referentes a esquemas de tratamento de QT de indução seguida de QRT (incluindo as três técnicas de RT) e artigos referentes a esquemas de tratamento de QRT concomitante com recurso à técnica SBRT (anexos 14–17). Assim, foram escolhidas as complicações mais comuns em pacientes com cancro do pâncreas e comparada a sua incidência para esquema de tratamento em estudo. As complicações escolhidas foram os vómitos, as náuseas, a diarreia, a anemia, a trombocitopenia, a neutropenia e a fadiga. Uma vez que a taxa de complicações para cada grau de severidade é reduzida, as complicações foram agrupadas em moderadas (grau 1 e 2) e severas (grau 3 e 4).

III.III. Análise de Custo-Efetividade

Para a Análise de Custo-Efetividade (CEA), foi realizada uma revisão bibliográfica tendo por base as recomendações do sistema PRISMA para identificar a metodologia adequada ao presente estudo. A revisão teve por base os seguintes objetivos: identificar a aplicação da CEA na saúde, identificar as diversas metodologias de CEA e identificar a metodologia adequada ao estudo em desenvolvimento. Os dados da revisão foram obtidos através de uma pesquisa eletrónica nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, suportada com critérios de inclusão e exclusão (tabela II), de acordo com as palavras-chave: *Cost effectiveness analysis, Oncology e Radiotherapy*.

Tabela II – Critérios de Inclusão e Exclusão para a Revisão sobre CEA

Critério de Inclusão	Critério de Exclusão
O artigo deve: <ul style="list-style-type: none"> • Conter “abstract”; • Ter texto integral disponível; • Estar associado a abordagens terapêuticas; • Apresentar metodologia de CEA utilizada; • Estar publicado em inglês ou português. 	Artigos: <ul style="list-style-type: none"> • Anteriores a 2015; • Sem referência à metodologia utilizada; • Com análise exclusivamente económica.

Após a recolha dos artigos, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão e eliminados os artigos repetidos entre as bases de dados, obtendo-se um número de quarenta e oito artigos (figura 1).

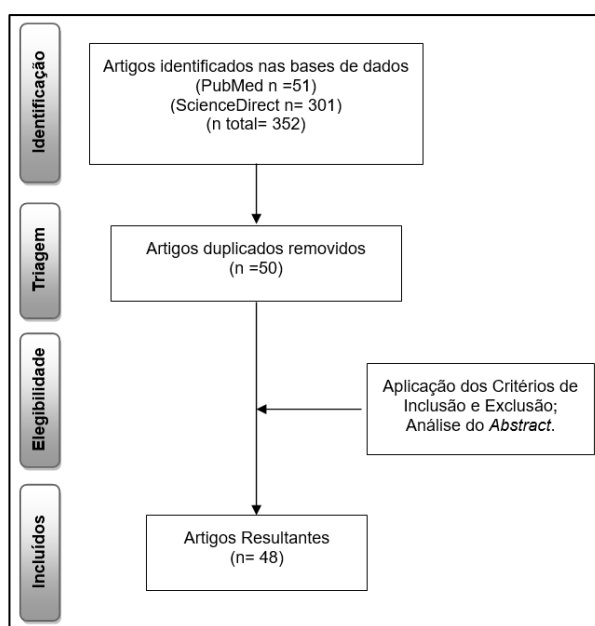


Figura 1 – Estratégia de Pesquisa dos Artigos a Incluir na Revisão sobre CEA

A recolha de dados e análise de conteúdo foi suportada numa ficha de leitura (anexo 4) que continha como informação dos artigos: base de dados em que foi recolhido, autor e ano da publicação, país onde foi efetuado o estudo, tipo de artigo/método de recolha, tópico, metodologia de CEA utilizada e objetivo e resumo do estudo. Os estudos resultantes da análise foram publicados entre 2015 e 2019, realizados em vários países (tabela III), sendo 73% da tipologia coorte, 25% revisão sistemática e 2% retrospectivo. As palavras-chave dos artigos iam de encontro às usadas para a realização da revisão. Apesar de dezasseis artigos não apresentarem palavras-chave, o tópico dos mesmos está de acordo com o tema em investigação (anexo 4). A análise dos artigos teve como objetivo a escolha da metodologia de CEA a utilizar neste estudo.

Tabela III – Características dos Artigos da Revisão Bibliográfica de CEA

Caraterísticas dos artigos	n
Amostra	N = 48
Ano de publicação	2015 – 2019
Continente/País do estudo	
EUA	16
Europa	9
Canadá	7
China	6
Reino Unido	5
Austrália	2
Brasil	1
El Salvador	1
Japão	1

Para a realização da CEA são necessários os dados sobre os custos dos tratamentos. Estes dados foram recolhidos na Tabela de Preços e Regras da ADSE, IP, publicada em 2018 pela ADSE, Instituto Público de Gestão Participada (ADSE, 2018).

III.IV. Análise de Dados e Instrumentos Estatísticos

A análise estatística foi realizada através do software *IBM® SPSS® Statistics*, versão 26. Foram comparadas as diferenças entre a prescrição de dose e entre os *endpoints*: CR, PR, SD, PD, a taxa de OS a 12 meses, a taxa de PFS a 12 meses, a PFS e a OS e a taxa de incidência das complicações entre os diferentes grupos de tratamento.

Entre duas amostras, para a escolha dos testes a utilizar (paramétrico ou não paramétrico) foi tida em conta a normalidade da distribuição das amostras (segue distribuição normal quando $n \geq 50$). No caso de distribuição normal, é realizado o teste t para amostras independentes (paramétrico, com recurso ao teste de Levene para verificação da homogeneidade/heterogeneidade das variâncias). No caso de não seguir distribuição normal, é realizado o teste de Mann-Whitney (não paramétrico).

Entre três amostras, para a escolha dos testes a utilizar (paramétrico ou não paramétrico) foi tida em conta a normalidade da distribuição das amostras e a homogeneidade/heterogeneidade das variâncias. A normalidade da distribuição foi verificada através dos testes Kolmogorov-Smirnov (quando $n \geq 50$) e Shapiro-Wilk (quando $n < 50$). Assumindo uma distribuição normal da amostra, a homogeneidade/heterogeneidade das variâncias foi avaliada através do teste de Levene. O nível de significância considerado foi de $\alpha = 0,05$. As diferenças em função do grupo de tratamento foram verificadas através da aplicação dos testes de análise de variância (ANOVA) (teste paramétrico) ou Kruskal-Wallis (não paramétrico). O teste paramétrico foi utilizado quando se assumiu distribuição

normal e homogeneidade das variâncias. Quando não se verificou uma distribuição normal, foi utilizado o teste não paramétrico.

IV. Resultados

IV.I. Características da Amostra

O resumo dos dados clínicos recolhidos neste estudo está detalhado no anexo 1, incluindo resultados de 118 artigos, com total de 122 esquemas de tratamento. Em resumo, a amostra é constituída por 3760 pacientes (tabela IV). Os artigos foram publicados entre 1997 e 2019, sendo 40% (n=49) da tipologia fase II. Os pacientes tinham idades compreendidas entre os 11 e os 91 anos (média de 62,8 anos de idade), sendo 56,9% do género masculino. Os casos reportados encontravam-se entre os estadios I a IV e, de acordo com o estadiamento TNM (T – tumor primário, N – nódulos linfáticos regionais, M – metástases à distância) (anexo 5), variavam entre T1-4 N0-1. Dos artigos que reportaram as dimensões tumorais, foi determinada a média de 3,9±0,7 cm. De acordo com o ECOG, que avalia o impacto da doença na vida dos pacientes, descrevendo o seu nível de atividade, estes apresentavam-se entre as categorias 0 e 3, sendo que o 0 representa um paciente completamente ativo, o 4 um paciente completamente incapacitado e o 5 a morte (anexo 6) (Azam et al., 2019).

Tabela IV – Características Gerais da Base de Dados da Análise de Eficácia (anexo 1)

Caraterísticas da amostra	
Pacientes	N = 3926
Idade	62,8 [11-91] anos
Sexo	
Masculino	56,9 %
Feminino	43,1 %
Estadio	I – IV
TNM	T1-4 N0-1
Dimensões tumorais (média)	3,9 cm
ECOG	0 – 3

Como o objetivo deste estudo é a avaliação da eficácia entre vários esquemas de tratamento, os pacientes foram agrupados em subgrupos de amostras, que apresentavam diferente número de pacientes entre si (tabela V, anexo 1).

Tabela V – Tamanho da amostra (nº de pacientes) dos diferentes grupos de tratamento

Esquema de Tratamento	Nº pacientes
QRT concomitante	2150
QT de indução seguida de QRT	1610
3DCRT	2753
IMRT	479
SBRT	528
QT concomitante com 3DCRT	1863
QT concomitante com IMRT	156
QT concomitante com SBRT	131
QT de indução seguida de QT concomitante com 3DCRT	890
QT de indução seguida de QT concomitante com IMRT	323
QT de indução seguida de QT concomitante com SBRT	397

IV.II. QRT concomitante vs QT de indução seguida de QRT

Nesta análise foi comparada a eficácia dos tratamentos de QRT concomitante versus QT de indução seguida de QRT concomitante (QTind+QRT), ambos independentes da técnica de RT utilizada. O grupo de QRT concomitante é constituído por 2150 pacientes e o grupo de QTind+QRT é constituído por 1610 pacientes. Para o grupo de QRT concomitante, o agente de QT mais utilizado foi a GEM isolada ou combinada com outros agentes (50,0% dos esquemas de tratamento), seguida de 5FU (29,5%). No grupo de QTind+QRT, o agente quimioterápico mais utilizado na fase de indução e na fase concomitante com RT foi a GEM isolada ou combinada com outros agentes (84,4% e 44,4%, respetivamente) (anexo 1).

As diferenças na prescrição de dose, tempo total de tratamento (OTT – *overall treatment time*) e BED, entre estes grupos de tratamento não foram estatisticamente significativas (tabela VI, anexo 7). A média da dose de prescrição para os grupos QRT concomitante e QTind+QRT foi de 48,7±7,3 Gy e 46,3±10,2 Gy, respetivamente (p=0,258). A diferença de OTT entre os esquemas de tratamento foi de 4 dias (p=0,127). A BED média foi de 51,1±9,3 Gy e 52,7±11,0Gy para QRT concomitante e QTind+QRT, respetivamente (p=0,279).

Tabela VI – QRT concomitante vs QT de indução seguida de QRT: Prescrição de Dose, OTT e BED

Caraterísticas	QRT concomitante (n=2150)			QT indução + QRT (n=1610)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
D (Gy)	48,7	7,3	24,0 – 63,8	46,3	10,2	22,5 – 59,4	0,258
Nº fx	24,7	8,0	3,0 – 46,0	21,4	11,1	2,0 – 40,0	0,104
d (Gy)	2,5	2,8	1,1 – 17,5	3,4	3,2	1,4 – 15,8	0,127
OTT (dias)	31,8	10,1	2,0 – 46,3	27,8	15,6	1,0 – 54,0	0,127
BED (Gy)	51,1	9,3	38,3 – 86,4	52,7	11,0	37,5 – 80,9	0,279

μ: média ponderada; DP: desvio padrão; D: dose total; Nº fx: número de frações; d: dose por fração; OTT: tempo total de tratamento; BED: dose biologicamente efetiva.

Da comparação de eficácia global entre a QRT concomitante e a QTind+QRT, a diferença entre a taxa de OS a 12 meses de QRT concomitante e QTind+QRT foi estatisticamente significativa (47,1% vs 63,4%, respetivamente, p=0,007), tal como a diferença da taxa de PFS a 12 meses (27,8% vs 38,4%, p=0,020). Os grupos de tratamento QRT concomitante e QTind+QRT obtiveram um resultado de PFS de 7,3 meses e 15,4 meses (p=0,000), respetivamente, e um resultado de OS de 11,8 meses e 15,4 meses (p=0,000). No entanto não foram obtidas diferenças significativas na média dos endpoints CR, PR, SD, LC e RR (tabela VII, anexo 7).

Tabela VII – Comparação entre os grupos: QRT concomitante vs QT de indução seguida de QRT

Endpoints	QRT concomitante (n=2150)			QT indução + QRT (n=1610)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
CR (%)	3,3	6,3	0,0 – 30,0	3,7	4,7	0,0 – 15,0	0,756
PR (%)	26,6	15,5	0,0 – 68,0	23,2	15,0	1,4 – 60,9	0,117
SD (%)	47,9	20,0	12,5 – 93,3	55,0	20,2	13,0 – 93,9	0,138
PD (%)	17,9	17,1	0,0 – 75,9	14,7	12,7	0,0 – 57,1	0,230
LC (%)	81,3	17,2	25,0 – 100,0	83,1	13,6	42,9 – 100,0	0,542
RR (%)	29,8	17,7	0,0 – 75,0	26,7	17,3	1,4 – 69,6	0,205
PFS_12ms (%)	27,8	15,3	0,0 – 67,5	38,4	19,2	13,9 – 90,0	0,020
OS_12ms (%)	47,1	17,3	5,0 – 82,8	63,4	17,7	22,9 – 86,0	0,007
PFS (ms)	7,3	2,5	2,7 – 12,5	10,3	3,9	5,1 – 23,8	0,000
OS (ms)	11,8	3,0	5,7 – 20,0	15,4	3,9	8,0 – 23,4	0,000

μ: média ponderada; DP: desvio padrão; CR: resposta completa; PR: resposta parcial; SD: doença estável; PD: progressão da doença; LC: controlo local; RR: taxa de resposta; PFS_12ms: taxa de progressão livre de doença a 12 meses; OS_12ms: taxa de sobrevida global a 12 meses; PFS: progressão livre de doença; OS: sobrevida global.

IV.III. 3DCRT vs IMRT vs SBRT

Com o objetivo de comparar a eficácia das diferentes técnicas de RT, os pacientes foram também agrupados tendo em conta a técnica utilizada. Assim, o grupo que realizou tratamentos com a técnica 3DCRT é constituído por 2753 pacientes, o grupo de IMRT é constituído por 479 pacientes e o grupo de SBRT é constituído por 528 pacientes (anexo 1).

Estas técnicas são baseadas em esquemas de fracionamento diferentes, que resultou numa diferença na média de BED entre os grupos de tratamento estatisticamente significativa. Os valores médios de BED para os esquemas de tratamento com 3DCRT, IMRT e SBRT foram de 49,3±4,6 Gy, 54,9±9,3 Gy e 61,9±16,6 Gy, respetivamente (p=0,001) Quanto ao OTT, a média foi de 34,2 dias para 3DCRT, 32,7 dias para IMRT e 5,3 dias para SBRT (0,047) (tabela VIII, anexo 8).

Tabela VIII - 3DCRT vs IMRT vs SBRT: prescrição de dose, OTT e BED

	3DCRT (n=2753)			IMRT (n=479)			SBRT (n=528)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
D (Gy)	49,3	6,7	24,0 – 63,8	52,6	5,7	36,0 – 58,0	34,7	8,7	22,5 – 55,5	0,039
Nº fx	26,4	6,2	3,0 – 46,0	25,1	4,9	15,0 – 30,0	5,3	4,3	2,0 – 21,0	0,049
d (Gy)	1,9	0,7	1,1 – 8,0	2,3	0,9	1,7 – 5,0	8,7	3,5	5,0 – 17,5	0,000
OTT	34,2	7,4	12,0 – 54,0	32,7	7,1	19,0 – 40,0	5,3	6,1	1,0 – 27,4	0,047
BED (Gy)	49,3	4,6	38,3 – 63,4	54,9	9,3	41,3 – 80,0	61,9	16,6	35,7 – 86,4	0,001

μ: média ponderada; DP: desvio padrão; D: dose total; Nº fx: número de frações; d: dose por fração; OTT: tempo total de tratamento; BED: dose biologicamente efetiva.

Ao nível da avaliação da resposta global, a diferença entre 3DCRT, IMRT e SBRT na média da taxa de PFS a 12 meses é estatisticamente significativa, com média de 28,8% para 3DCRT, 48,4% para IMRT e 35,6% para SBRT (p=0,022). A média de PFS não apresentou diferenças significativas entre os grupos de RT (p=0,134). A média de OS é diferente entre os grupos de RT, sendo que a técnica 3DCRT, IMRT e SBRT apresentam uma média de OS de 12,6 meses, 17,2 meses e 14,3 meses (p=0,031). Não foram obtidas diferenças para nenhum dos restantes *endpoints* avaliados (CR, PR, SD, PD, LC, RR e OS a 12 meses) (tabela IX, anexo 8).

Tabela IX - Comparação entre 3DCRT vs IMRT vs SBRT

Endpoints	3DCRT (n=2753)			IMRT (n=479)			SBRT (n=528)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
CR (%)	2,9	5,0	0,0 – 22,7	2,3	4,4	0,0 – 12,5	8,3	9,2	0,0 – 30,0	0,668
PR (%)	22,4	12,6	0,0 – 56,3	28,1	18,9	0,0 – 66,7	36,5	21,4	3,0 – 68,0	0,110
SD (%)	53,9	18,5	12,5 – 88,9	56,8	22,4	23,8 – 93,3	40,5	25,1	13,0 – 93,9	0,093
PD (%)	19,1	16,8	0,0 – 75,0	10,6	12,4	0,0 – 42,9	12,4	9,6	3,0 – 40,0	0,055
LC (%)	80,3	16,9	25,0 – 100,0	87,3	15,3	55,9 – 100,0	86,7	9,3	60,0 – 97,0	0,113
RR (%)	25,3	14,3	0,0 – 68,2	30,4	18,9	2,9 – 66,7	43,6	25,8	3,0 – 75,0	0,104
PFS_12ms (%)	28,8	14,0	0,0 – 70,0	48,4	28,6	13,9 – 90,0	35,6	20,0	5,3 – 70,5	0,022
OS_12ms (%)	50,0	17,3	13,3 – 82,8	64,8	19,4	22,9 – 86,0	56,9	20,3	5,0 – 82,1	0,146
PFS (ms)	8,3	3,0	2,7 – 20,0	10,3	3,2	5,9 – 15,8	10,0	5,0	4,8 – 23,8	0,134
OS (ms)	12,6	3,4	6,0 – 23,4	17,2	4,0	11,6 – 23,1	14,3	4,0	5,7 – 21,3	0,031

μ: média ponderada; DP: desvio padrão; CR: resposta completa; PR: resposta parcial; SD: doença estável; PD: progressão da doença; LC: controlo local; RR: taxa de resposta; PFS_12ms: taxa de progressão livre de doença a 12 meses; OS_12ms: taxa de sobrevida global a 12 meses; PFS: progressão livre de doença; OS: sobrevida global.

IV.IV. QRT concomitante: 3DCRT vs IMRT vs SBRT

Dentro do grupo de pacientes que realizaram QT concomitante com RT, foi comparada a eficácia entre as três técnicas de RT (3DCRT, IMRT e SBRT). O grupo que realizou 3DCRT é constituído por 1863 pacientes, o grupo de IMRT tem 156 pacientes e o grupo de SBRT é constituído por 131 pacientes. O agente de QT mais utilizado entre os grupos foi a GEM isolada ou combinada com outros agentes (50,6% dos esquemas de tratamento, anexo 1).

As diferenças na prescrição de dose entre os grupos foram estatisticamente significativas (tabela X, anexo 9). A média de dose total para 3DCRT, IMRT e SBRT foi de 49,2±6,7 Gy, 50,1±7,3Gy e 39,5±9,2 Gy, respetivamente (p=0,031). O fracionamento é diferente para cada grupo, sendo que a média do número de frações para 3DCRT, IMRT e SBRT foi de 26,2, 22,2 e 7,1 dias, respetivamente (p=0,000). A diferença do OTT também foi estatisticamente significativa, as médias foram de 35,3 dias para 3DCRT, 27,9 dias para IMRT e 7,7 dias para SBRT. O valor médio de BED foi de 49,0±4,7 Gy para 3DCRT, 56,1±6,9 Gy para IMRT e 75,2±9,4Gy para SBRT (p=0,000).

Tabela X - QRT concomitante: prescrição de dose, OTT e BED

QRT	3DCRT (n=1863)			IMRT (n=156)			SBRT (n=131)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
D (Gy)	49,2	6,7	24,0 – 63,8	50,1	7,3	36,0 – 57,0	39,5	9,2	29,3 – 55,5	0,031
Nº fx	26,1	6,2	3,0 – 46,0	22,2	4,7	15,0 – 28,5	7,1	7,0	3,0 – 21,0	0,000
d (Gy)	1,8	0,8	1,1 – 8,0	2,6	1,1	1,8 – 5,0	11,4	3,3	8,0 – 17,5	0,000
OTT	35,3	6,9	14,0 – 46,3	27,9	6,6	19,0 – 37,9	7,7	8,0	2,0 – 27,4	0,000
BED (Gy)	49,0	4,7	38,3 – 60,2	56,1	6,9	44,6 – 63,2	75,2	9,4	60,8 – 86,4	0,000

μ: média ponderada; DP: desvio padrão; D: dose total; Nº fx: número de frações; d: dose por fração; OTT: tempo total de tratamento; BED: dose biologicamente efetiva.

A análise de eficácia entre os *endpoints* das três modalidades de tratamento demonstrou diferenças entre os grupos (tabela XI, anexo 9). A média de PR para 3DCRT, IMRT e SBRT foi de 24,3%, 21,0% e 19,0% (p=0,000) e a média de SD foi de 52,5%, 50,7% e 24,5% (p=0,006), respetivamente. A média de RR foi superior para a técnica de SBRT (57,2%) e semelhante para as técnicas de 3DCRT (23,5%) e IMRT (21,0%). A diferença da média da taxa de PFS a 12 meses entre os grupos 3DCRT, IMRT e SBRT também foi estatisticamente significativa: 25,7%, 67,5% e 24,5%, respetivamente (p=0,016). A análise estatística demonstra que, para as médias ponderadas de CR, PD, LC, taxa de OS a 12 meses, PFS e OS, não existem diferenças significativas entre os grupos de tratamento de QRT concomitante.

Tabela XI – Comparação de técnicas de RT em QRT concomitante

Endpoints	3DCRT (n=1863)			IMRT (n=156)			SBRT (n=131)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
CR (%)	3,0	5,3	0,0 – 22,7	1,9	4,5	0,0 – 9,5	10,5	14,1	0,0 – 30,0	0,648
PR (%)	24,3	12,8	0,0 – 56,3	35,3	21,0	3,3 – 66,7	49,6	19,0	13,3 – 68,0	0,000
SD (%)	52,5	18,5	12,5 – 85,3	50,7	26,9	23,8 – 93,3	24,5	12,2	15,0 – 46,7	0,006
PD (%)	19,5	17,6	0,0 – 75,0	11,4	16,0	0,0 – 42,9	18,3	12,9	5,0 – 40,0	0,424
LC (%)	80,6	17,7	25,0 – 100,0	88,6	16,0	57,1 – 100,0	81,7	12,9	60,0 – 95,0	0,428
RR (%)	27,3	14,8	0,0 – 68,2	37,2	21,0	3,3 – 66,7	57,2	22,0	13,3 – 75,0	0,004
PFS_12ms (%)	25,7	12,3	10,0 – 50,8	67,5	0,0	67,5	24,5	16,3	5,3 – 35,5	0,016
OS_12ms (%)	46,1	16,7	13,3 – 82,8	49,8	15,5	35,0 – 70,7	48,3	28,1	5,0 – 80,0	0,776
PFS (ms)	7,3	2,5	2,7 – 12,5	9,4	2,2	5,9 – 10,9	7,9	2,8	4,8 – 10,0	0,547
OS (ms)	11,7	2,9	6,0 – 18,7	13,8	1,0	12,1 – 14,6	13,1	5,2	5,7 – 20,0	0,216

μ : média ponderada; DP: desvio padrão; CR: resposta completa; PR: resposta parcial; SD: doença estável; PD: progressão da doença; LC: controlo local; RR: taxa de resposta; PFS_12ms: taxa de progressão livre de doença a 12 meses; OS_12ms taxa de sobrevida global a 12 meses; PFS: progressão livre de doença; OS: sobrevida global.

IV.V. QT de indução seguida de QRT: 3DCRT vs IMRT vs SBRT

O grupo que realizou QTind+QRT concomitante foi também dividido quanto às técnicas de RT utilizadas. O grupo que realizou 3DCRT é constituído por 890 pacientes, o grupo de IMRT é constituído por 323 pacientes e o grupo de SBRT tem 397 pacientes. Para a realização de QT de indução, a GEM isolada ou combinada com outros agentes foi o agente quimioterápico mais utilizado pelos grupos de 3DCRT (92,0% dos esquemas de tratamento), IMRT (71,4%) e SBRT (81,8% dos esquemas de tratamento, sendo que os restantes 18,2% não reportam o agente utilizado) (anexo 1).

As diferenças de prescrição de dose entre os grupos de tratamento de QTind+QRT foram estatisticamente significativas (tabela XII, anexo 10). A média de dose total para os grupos de 3DCRT, IMRT e SBRT foi $49,5 \pm 6,8$ Gy, $53,9 \pm 2,6$ Gy e $33,2 \pm 8,0$ Gy, respetivamente ($p=0,000$). Quanto ao OTT, a análise estatística demonstrou que, a um nível de significância de 0,05, pelo menos uma das médias de OTT é diferente das restantes ($p=0,000$). A análise estatística para os valores de BED demonstrou que não existem diferenças estatisticamente significativas na média de BED entre os grupos de tratamento ($p=0,066$).

Tabela XII – QT de indução seguida de QRT concomitante: prescrição de dose, OTT e BED

QTind+QRT	3DCRT (n=890)			IMRT (n=323)			SBRT (n=397)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
D (Gy)	49,5	6,8	30,0–59,4	53,9	2,6	50,0–58,0	33,2	8,0	22,5–45,0	0,000
Nº fx	27,0	6,1	10,0–40,4	26,4	5,1	15,0–30,0	4,7	1,8	2,0–8,0	0,000
d (Gy)	1,9	0,3	1,4–3,0	2,1	0,7	1,7–4,0	7,8	3,3	5,0–15,8	0,000
OTT	35,5	8,5	12,0–54,0	35,0	7,1	19,0–40,0	4,4	2,5	1,0–9,2	0,000
BED (Gy)	49,9	4,6	39,0–63,4	54,4	11,8	41,3–80,0	57,4	16,7	37,5–80,9	0,066

μ: média ponderada; DP: desvio padrão; D: dose total; Nº fx: número de frações; d: dose por fração; OTT: tempo total de tratamento; BED: dose biologicamente efetiva.

Relativamente à análise de eficácia entre os grupos que realizaram QTind+QRT, a análise estatística não demonstrou existência de diferenças nas médias ponderadas dos vários *endpoints* entre os grupos das técnicas de RT (tabela XIII, anexo 10).

Tabela XIII – Comparação de técnicas de RT em QTind+QRT

Endpoints	3DCRT (n=890)			IMRT (n=323)			SBRT (n=397)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
CR (%)	2,5	4,1	0,0–15,0	2,5	4,5	0,0–12,5	7,7	6,0	0,0–13,6	0,581
PR (%)	18,6	12,0	1,4–53,3	24,7	13,2	0,0–33,0	32,2	20,8	3,0–60,9	0,462
SD (%)	56,8	18,6	21,0–88,9	59,5	16,6	31,3–85,0	46,4	26,7	13,0–93,9	0,626
PD (%)	18,2	14,7	0,0–57,1	10,2	9,7	0,0–28,1	10,3	6,2	3,0–22,2	0,235
LC (%)	79,6	15,0	42,9–100,0	86,7	15,9	55,9–100,0	88,6	6,1	77,9–97,0	0,343
RR (%)	21,1	12,9	1,4–53,3	27,2	13,5	2,9–40,6	39,0	25,6	3,0–69,6	0,631
PFS_12ms (%)	35,4	14,1	17,0–70,0	43,4	31,4	13,9–90,0	42,2	20,5	20,0–70,5	0,566
OS_12ms (%)	56,0	17,9	25,0–79,2	70,2	22,3	22,9–86,0	60,6	14,7	39,1–82,1	0,677
PFS (ms)	9,3	3,3	5,1–20,0	10,8	3,7	5,9–15,8	10,8	5,6	6,8–23,8	0,731
OS (ms)	14,5	3,6	8,0–23,4	18,5	5,1	11,6–23,1	14,7	3,4	10,6–21,3	0,340

μ: média ponderada; DP: desvio padrão; CR: resposta completa; PR: resposta parcial; SD: doença estável; PD: progressão da doença; LC: controlo local; RR: taxa de resposta; PFS_12ms: taxa de progressão livre de doença a 12 meses; OS_12ms: taxa de sobrevida global a 12 meses; PFS: progressão livre de doença; OS: sobrevida global.

IV.VI. 3DCRT: QRT concomitante vs QTind+QRT

Tendo em conta os pacientes que realizaram os tratamentos de RT com 3DCRT, estes foram divididos atendendo à realização ou não de QT de indução. O grupo que realizou apenas QT concomitante com 3DCRT é constituído por 1863 e o grupo que realizou QTind+QRT com 3DCRT é constituído por 890 pacientes (anexo 1).

A diferença na média ponderada de dose total, número de frações e dose por fração não é estatisticamente significativa entre os grupos que realizaram 3DCRT (tabela XIV, anexo 11). A média de

dose total para o grupo de QRT concomitante e para o grupo de QTind+QRT foi de 49,2±6,7 Gy e 49,5±6,8 Gy, respetivamente (p=0,146). A média de número total de dias de tratamento para os grupos de QRT concomitante e QTind+QRT foi de 33,5 e 35,5 dias, respetivamente (p=0,034). A média de BED para os grupos de QRT concomitante e QTind+QRT foi de 49,0±4,7 Gy e 49,9±4,6 Gy, respetivamente (p=0,263).

Tabela XIV – 3DCRT: QRT concomitante vs QTind+QRT: prescrição de dose, OTT e BED

3DCRT	QRT concomitante (n=1863)			QTind+QRT (n=890)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
D (Gy)	49,2	6,7	24,0 – 63,8	49,5	6,8	30,0 – 59,4	0,146
Nº fx	26,1	6,2	3,0 – 46,0	27,0	6,1	10,0 – 40,0	0,065
d (Gy)	1,8	0,8	1,1 – 8,0	1,9	0,3	1,4 – 3,0	0,555
OTT	33,5	6,9	14,0 – 46,3	35,5	8,5	12,0 – 54,0	0,034
BED (Gy)	49,0	4,7	38,3 – 60,2	49,9	4,6	39,0 – 63,4	0,263

μ: média ponderada; DP: desvio padrão; D: dose total; Nº fx: número de frações; d: dose por fração; OTT: tempo total de tratamento; BED: dose biologicamente efetiva.

A diferença entre a PFS para os grupos de QRT concomitante e QTind+QRT foi estatisticamente significativa (7,3 e 9,3 meses, respetivamente, p=0,001), assim como a OS para os mesmos grupos foi de 11,7 e 14,5 meses, respetivamente (p=0,000). No entanto, a diferença na média ponderada dos endpoints relacionados com a resposta local ao tratamento (CR, PR, SD, PD, LC e RR) entre os grupos de pacientes que realizaram tratamento com 3DCRT não é estatisticamente significativa (tabela XV, anexo 11). Bem como a média ponderada das taxas de OS e PFS a 12 meses, cuja diferença entre os grupos também não é estatisticamente significativa.

Tabela XV – Comparação de QRT concomitante vs QTind+QRT em 3DCRT

3DCRT	QRT concomitante (n=1863)			QTind+QRT (n=890)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
CR (%)	3,0	5,3	0,0 – 22,7	2,5	4,1	0,0 – 15,0	0,378
PR (%)	24,3	12,8	0,0 – 56,3	18,6	12,0	1,4 – 53,3	0,156
SD (%)	52,5	18,5	12,5 – 85,3	56,8	18,6	21,0 – 88,9	0,427
PD (%)	19,5	17,6	0,0 – 75,0	18,2	14,7	0,0 – 57,1	0,880
LC (%)	80,6	17,7	25,0 – 100,0	79,6	15,0	42,9 – 100,0	0,996
RR (%)	27,3	14,8	0,0 – 68,2	21,1	12,9	1,4 – 53,3	0,234
PFS 12ms (%)	25,7	13,2	0,0 – 50,8	35,4	14,1	17,0 – 70,0	0,083
OS 12ms (%)	46,1	16,7	13,3 – 82,8	56,0	17,9	25,0 – 79,2	0,058
PFS (ms)	7,3	2,5	2,7 – 12,5	9,3	3,3	5,1 – 20,0	0,001
OS (ms)	11,7	2,9	6,0 – 18,7	14,5	3,6	8,0 – 23,4	0,000

μ: média ponderada; DP: desvio padrão; CR: resposta completa; PR: resposta parcial; SD: doença estável; PD: progressão da doença; LC: controlo local; RR: taxa de resposta; PFS_12ms taxa de progressão livre de doença a 12 meses; OS_12ms: taxa de sobrevivida global a 12 meses; PFS: progressão livre de doença; OS: sobrevivida global.

IV.VII. IMRT: QRT concomitante vs QTind+QRT

Os pacientes que realizaram tratamento de RT com IMRT foram agrupados tendo em conta a realização de QT de indução. O grupo que realizou QT combinada com IMRT é constituído por 156 pacientes e o grupo que realizou QTind+QRT com IMRT é constituído por 323 pacientes (anexo 1).

A análise estatística permite afirmar que entre os grupos que realizaram IMRT, a um nível de significância de 0,05, não existem diferenças na dose de prescrição, OTT e BED (tabela XVI, anexo 12). A média da dose de prescrição para os doentes que realizaram tratamentos com IMRT, para os grupos de QRT concomitante e QTind+QRT foi de 50,1±7,3 Gy e 53,9±2,6 Gy, respetivamente ($p=0,179$) e a média do tempo total de tratamento foi de 27,9 e 35,0 dias, respetivamente ($p=0,106$). A média de BED para o grupo de QRT concomitante foi de 56,1±6,9 Gy e para o grupo de QTind+QRT foi de 54,4±11,7 Gy ($p=0,684$).

Tabela XVI – IMRT: QRT concomitante vs QTind+QRT: prescrição de dose, OTT e BED

IMRT	QRT concomitante (n=156)			QTind+QRT (n=323)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
D (Gy)	50,1	7,3	36,0 – 57,0	53,9	2,6	50,0 – 58,0	0,179
Nº fx	22,2	4,7	15,0 – 28,5	26,4	5,1	15,0 – 30,0	0,337
d (Gy)	2,6	1,1	1,8 – 5,0	2,1	0,7	1,7 – 4,0	0,249
OTT	27,9	6,6	19,0 – 37,9	35,0	7,1	19,0 – 40,0	0,106
BED (Gy)	56,1	6,9	44,6 – 63,2	54,4	11,7	41,3 – 80,0	0,684
μ : média ponderada; DP: desvio padrão; D: dose total; Nº fx: número de frações; d: dose por fração; OTT: tempo total de tratamento; BED: dose biologicamente efetiva.							

Não foram obtidas diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos *endpoints* avaliados, quer a nível de resposta local, quer de sobrevida entre os grupos que realizam RT com IMRT (tabela XVII, anexo 12). O LC para os grupos QRT concomitante e QTind+QRT foi de 88,6% e 86,7%, respetivamente ($p=0,817$) e a média de RR dos mesmos grupos foi de 37,2% e 27,2%, respetivamente ($p=0,114$). A média da PFS do grupo de QRT concomitante foi 9,4 meses e 10,8 meses para o grupo de QTind+QRT ($p=0,376$). A média de OS para os grupos de QRT concomitante e QTind+QRT foi de 13,8 e 18,5 meses, respetivamente ($p=0,148$).

Tabela XVII – Comparação de QRT concomitante vs QTind+QRT em IMRT

IMRT	QRT concomitante (n=156)			QTind+QRT (n=323)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
CR (%)	1,9	4,5	0,0 – 9,5	2,5	4,5	0,0 – 12,5	0,479
PR (%)	35,3	21,0	3,3 – 66,7	24,7	13,2	0,0 – 33,0	0,103
SD (%)	50,7	26,9	23,8 – 93,3	59,5	16,6	31,3 – 85,0	0,230
PD (%)	11,4	16,0	0,0 – 42,9	10,2	9,7	0,0 – 28,1	0,804
LC (%)	88,6	16,0	57,1 – 100,0	86,7	15,9	55,9 – 100	0,817
RR (%)	37,2	21,0	3,3 – 66,7	27,2	13,5	2,9 – 40,6	0,114
PFS 12ms (%)	67,5	0,0	67,5	43,4	31,4	13,9 – 90,0	0,615
OS 12ms (%)	49,8	15,5	35,0 – 70,7	70,2	22,3	22,9 – 86,0	0,403
PFS (ms)	9,4	2,2	5,9 – 10,9	10,8	3,7	5,9 – 15,8	0,376
OS (ms)	13,8	1,0	12,1 – 14,6	18,5	5,1	11,6 – 23,1	0,148

μ: média ponderada; DP: desvio padrão; CR: resposta completa; PR: resposta parcial; SD: doença estável; PD: progressão da doença; LC: controlo local; RR: taxa de resposta; PFS_12ms: taxa de progressão livre de doença a 12 meses; OS_12ms: taxa de sobrevivência global a 12 meses; PFS: progressão livre de doença; OS: sobrevivência global.

IV.VIII. SBRT: QRT concomitante vs QTind+QRT

Os pacientes que realizaram RT com SBRT dividem-se em dois grupos tendo em conta a realização ou não de QT de indução. O grupo de QRT concomitante é constituído por 131 pacientes e o grupo de QTind+QRT é constituída por 528 pacientes (anexo 1).

A análise estatística permite afirmar que não existem diferenças estatisticamente significativas nas variáveis que descrevem o esquema de fracionamento entre os grupos que realizaram SBRT (tabela XVIII, anexo 13). A média da dose de prescrição para os grupos de QRT concomitante e QTind+QRT, que realizaram tratamentos com SBRT, foi de 39,5±9,2 Gy e 33,2±8,0 Gy, respetivamente (p=0,155). No entanto, a diferença do BED dos grupos QRT concomitante e QTind+QRT foi estatisticamente significativa (75,2±9,4 Gy e 57,4±16,7 Gy, respetivamente, p=0,016).

Tabela XVIII – SBRT: QRT concomitante vs QTind+QRT: prescrição de dose, OTT e BED

SBRT	QRT concomitante (n=131)			QTind+QRT (n=528)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
D (Gy)	39,5	9,2	29,3 – 55,5	33,2	8,0	22,5 – 45,0	0,155
Nº fx	7,1	7,0	3,0 – 21,0	4,7	1,8	2,0 – 8,0	0,720
d (Gy)	11,4	3,3	8,0 – 17,5	7,8	3,3	5,0 – 15,8	0,082
OTT	8,0	9,8	2,0 – 27,4	4,4	2,5	1,0 – 9,2	0,919
BED (Gy)	75,2	9,4	60,8 – 86,4	57,4	16,7	37,5 – 80,9	0,016

μ: média ponderada; DP: desvio padrão; D: dose total; Nº fx: número de frações; d: dose por fração; OTT: tempo total de tratamento; BED: dose biologicamente efetiva.

O único *endpoint* que mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre os doentes que realizaram tratamento com SBRT foi a SD (tabela XIX, anexo 13). A média de SD dos grupos de QRT concomitante e QTind+QRT foi de 24,5% e 46,4%, respetivamente ($p=0,025$).

Tabela XIX – Comparação de QRT concomitante vs QTind+QRT em SBRT

SBRT	QRT concomitante (n=131)			QTind+QRT (n=528)			p
	μ	DP	min-máx	μ	DP	min-máx	
CR (%)	10,5	14,1	0,0 – 30,0	7,7	6,0	0,0 – 13,6	0,740
PR (%)	49,6	19,0	13,3 – 68,0	32,2	20,8	3,0 – 60,9	0,111
SD (%)	24,5	12,2	15,0 – 46,7	46,4	26,7	13,0 – 93,9	0,025
PD (%)	18,3	12,9	5,0 – 40,0	10,3	6,2	3,0 – 22,2	0,245
LC (%)	81,7	12,9	60,0 – 95,0	88,6	6,1	77,8 – 97,0	0,327
RR (%)	57,2	22,0	13,3 – 75,0	39,0	25,6	3,0 – 69,6	0,117
PFS 12ms (%)	24,5	16,3	5,3 – 35,5	42,2	20,5	20,0 – 70,5	0,198
OS 12ms (%)	48,3	28,1	5,0 – 80,0	60,6	14,7	39,1 – 82,1	0,305
PFS (ms)	7,9	2,8	4,8 – 10,0	10,8	5,6	6,8 – 23,8	0,497
OS (ms)	13,1	5,2	5,7 – 20,0	14,7	3,4	10,6 – 21,3	0,568

μ : média ponderada; DP: desvio padrão; CR: resposta completa; PR: resposta parcial; SD: doença estável; PD: progressão da doença; LC: controlo local; RR: taxa de resposta; PFS_12ms: taxa de progressão livre de doença a 12 meses; OS_12ms: taxa de sobrevivência global a 12 meses; PFS: progressão livre de doença; OS: sobrevivência global.

IV.VIX. Complicações

De forma a avaliar a taxa de incidência das complicações agudas selecionadas para os tratamentos em estudo, foram analisados 51 artigos, com um total de 1855 pacientes (anexos 14-17). Apenas foi realizada a comparação entre a taxa de complicações agudas, uma vez que na revisão de literatura efetuada não foi obtida informação sobre complicações tardias. As complicações foram divididas em moderadas (grau 1 e grau 2) e severas (grau 3 e grau 4). A taxa de incidência de cada complicação corresponde à taxa média ponderada. Foram realizadas as seguintes comparações:

- QRT concomitante vs QT de indução seguida de QRT;
- 3DCRT vs IMRT vs SBRT;
- QRT concomitante: 3DCRT vs IMRT vs SBRT.

Os pacientes foram agrupados quanto à realização ou não de QT de indução, isto é, foi formado o grupo QRT concomitante (não realizaram QT de indução) e QTind+QRT (QT de indução seguida de QRT concomitante). O grupo que apresentou menor percentagem de taxa de complicações moderadas e severas foi o grupo de QRT concomitante (tabela XX).

A taxa média de cada complicação foi variando entre os grupos (tabela XX). Assim, foram obtidas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo QRT concomitante e QTind+QRT para

as complicações severas (G3+G4): vômitos, náuseas, diarreia, trombocitopenia e fadiga e para a diarreia moderada (G1+G2). A taxa de vômitos severos entre os grupos de QRT concomitante e QTind+QRT foi de 3,4% e 5,3%, respetivamente (p=0,004). A taxa de náuseas severas para os mesmos grupos foi de 5,4% e 5,6%, respetivamente (p=0,026). A taxa de diarreia moderada e severa foi superior no grupo que realizou QT de indução em relação o grupo de QRT concomitante (19,5% e 5,0% vs 10,6% e 3,6%). A taxa de trombocitopenia severa para os grupos de QRT concomitante e QTind+QRT foi de 6,9% e 9,5%, respetivamente. A taxa de fadiga severa para os mesmos grupos foi de 3,3% e 5,9%, respetivamente.

Tabela XX – Taxa de Complicações: QRT concomitante vs QTind+QRT (%)

Complicações (%)	QRT concomitante		QTind+QRT		p
	μ	DP	μ	DP	
Vômitos					
G1+2	24,2	20,8	22,6	17,8	0,820
G3+4	3,4	4,9	5,3	5,4	0,004
Náusea					
G1+2	39,8	28,2	34,4	25,5	0,716
G3+4	5,4	7,1	5,6	4,5	0,026
Diarreia					
G1+2	10,6	11,2	19,5	14,5	0,040
G3+4	3,6	4,2	5,0	3,1	0,031
Anemia					
G1+2	45,2	31,9	45,0	28,7	0,716
G3+4	5,0	8,0	7,0	5,8	0,096
Trombocitopenia					
G1+2	27,7	28,4	34,9	19,4	0,420
G3+4	6,9	9,3	9,5	5,3	0,037
Neutropenia					
G1+2	20,4	17,5	26,0	25,3	0,821
G3+4	15,1	16,0	14,6	16,0	0,193
Fadiga					
G1+G2	46,2	29,8	44,7	17,8	0,870
G3+G4	3,3	2,8	5,9	3,3	0,000
μ: média ponderada; DP: desvio padrão					

Com o intuito de comparar a eficácia das técnicas de RT independentemente da realização ou não de QT de indução, os pacientes foram agrupados de acordo com a técnica de RT utilizada: 3DCRT, IMRT ou SBRT (tabela XXI). Só foram obtidas diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes técnicas de RT par as complicações severas: vômitos (6,0%, 3,3% e 0,7%, respetivamente), náuseas (8,7% vs 3,5% vs 0,0%), anemia (5,8%, 11,6% e 0,0%, respetivamente), trombocitopenia (8,2% vs 16,9% vs 1,4%), neutropenia (19,8% vs 14,7% vs 2,1%) e fadiga (8,1%, 1,9% e 0,0%, respetivamente).

Tabela XXI – Taxa de Complicações: 3DCRT vs IMRT vs SBRT

Complicações	3DCRT		IMRT		SBRT		p
	μ	DP	μ	DP	μ	DP	
Vômitos							
G1+2	22,5	13,9	22,8	25,4	31,3	31,2	0,316
G3+4	6,0	6,1	3,3	4,2	0,7	1,2	0,005
Náusea							
G1+2	40,1	20,4	32,6	31,2	35,3	37,3	0,891
G3+4	8,7	7,2	3,5	4,0	0,0	0,0	0,000
Diarreia							
G1+2	14,6	12,0	16,5	17,3	0,0		0,117*
G3+4	4,8	4,3	2,1	1,4	0,0		0,588*
Anemia							
G1+2	47,1	30,3	41,7	37,5	29,0		0,807*
G3+4	5,8	6,5	11,6	11,7	0,0	0,0	0,001
Trombocitopenia							
G1+2	33,7	25,0	21,2	30,6	27,1	24,7	0,749
G3+4	8,2	9,2	16,9	5,9	1,4	2,1	0,000
Neutropenia							
G1+2	23,3	17,8	10,6	8,0	45,6	55,2	0,226
G3+4	19,8	15,1	14,7	18,8	2,1	3,3	0,000
Fadiga							
G1+2	34,3	26,2	52,5	20,4	53,3	23,4	0,114
G3+4	8,1	3,9	1,9	1,5	0,0	0,0	0,000

*quando há um valor único, a técnica é omitida da análise estatística. μ: média ponderada; DP: desvio padrão

A análise de comparação dos efeitos secundários obtidos com as diferentes técnicas de RT foi repetida para o grupo de pacientes que realizou apenas QRT concomitante (tabela XXII). Para a listagem de complicações indicada na tabela XXII (11/14), o grupo de SBRT foi o que apresentou melhores resultados comparado com as outras técnicas de RT. Em resumo, foram obtidas diferenças estatisticamente significativas nas complicações severas vômitos, náuseas, anemia, trombocitopenia, neutropenia e fadiga (tabela XXII). A taxa média de náuseas severas para 3DCRT, IMRT e SBRT foi de 9,9%, 6,5% e 0,0%, respetivamente ($p=0,004$). A taxa de anemia severa foi de 5,6% para o grupo de 3DCRT, 23,6% para o grupo de IMRT e nenhum doente tratado com SBRT sofreu desta complicação ($p=0,004$). O grupo que obteve menor taxa de trombocitopenia e neutropenia foi o de SBRT (0,3% para ambas as complicações, $p=0,001$) em relação a 3DCRT e IMRT.

Tabela XXII – Taxa de Complicações: QRT concomitante (3DCRT vs IMRT vs SBRT)

Complicações (%)	3DCRT		IMRT		SBRT		p
	μ	DP	μ	DP	μ	DP	
Vómitos							
G1+2	19,3	13,6	44,4	26,5	40,0	42,4	0,402
G3+4	5,0	6,3	6,3	5,1	0,0		0,023
Náusea							
G1+2	38,7	18,0	44,2	34,3	40,2	38,3	0,842
G3+4	9,9	8,9	6,5	5,5	0,0		0,004
Diarreia							
G1+2	9,7	7,4	33,0	24,7	0,0		0,195*
G3+4	3,7	4,5	2,0	2,1	0,0		0,764*
Anemia							
G1+2	45,5	33,3	67,0		29,0		0,700*
G3+4	5,6	6,5	23,6	19,1	0,0		0,004
Trombocitopenia							
G1+2	28,7	28,5	37,6	39,3	8,6	3,5	0,681
G3+4	9,6	11,2	12,1	5,9	0,3	0,6	0,001
Neutropenia							
G1+2	23,2	18,6	13,3	8,8	4,0		0,271*
G3+4	20,9	14,1	23,0	20,5	0,3	0,6	0,001
Fadiga							
G1+2	24,3	29,1	76,4	23,3	53,3	23,4	0,076
G3+4	8,1	3,8	1,8	2,1	0,0		0,006
Média total G1+2	27,1		45,1		25,0		
Média total G3+4	9,0		10,7		0,3		

*quando há um valor único, a técnica é omitida da análise estatística. μ: média ponderada; DP: desvio padrão

IV.X. Análise de Custo-Efetividade

Da revisão de literatura sobre CEA resultaram 48 artigos, dos quais os objetivos eram semelhantes entre si (anexo 4). Os objetivos principais dos autores foram analisar a relação custo-efetividade entre as abordagens em estudo e realização de avaliações económicas. A maioria dos artigos (85%) utilizou a metodologia QALYs (tabela XXIII), seja de forma individual ou combinada com outras metodologias como ICER (Rácio de Custo-Efetividade Incremental), ICUR (*Incremental Cost-utility Ratio*), DALYs (*Disability-adjusted Life Years*) e LYG (*Life-years gained*). Também foram utilizadas outras metodologias, quer individualmente ou combinadas, como EQ-5D (questionário de medição de qualidade de vida), rácio de custo-efetividade, anos de vida, QALMs (*Quality-adjusted Life Months*), bem como as mencionadas anteriormente.

Tabela XXIII – Metodologias de CEA Utilizadas nos Artigos Seleccionados para Revisão

Autor	Metodologia CEA	Autor	Metodologia CEA
Coyle et al., 2017	QALYs	Galve-Calvo, González-Haba, Gostkorzewicz, Martínez, & Pérez-Mitru, 2018	QALYs e LYGs
Leung, Chan, & Muo, 2016	QALYs	Fuentes-Alabi, Bhakta, Vasquez, Gupta, & Horton, 2018	DALYs
Gérard et al., 2017	QALYs, ICER e ICUR	Doble et al., 2017	QALYs e ICER
Hinde et al., 2018	QALYs	Ding et al., 2017	QALYs e ICER
Ye, Lu, Yang, & Wu, 2018	QALYs e ICER	Campolina et al., 2018	QALYs, DALYs e ICER
Wernicke et al., 2016	QALYs e ICER	Almutairi et al., 2019	QALYs, ICER e ICUR
Shih et al., 2019	QALYs e ICER	Almeida et al., 2014	QALYs
Shida et al., 2018	ICER	Gandhoke, Smith, Niranjana, Sekula, & Lunsford, 2019	QALYs e ICER
Retèl et al., 2018	QALYs e ICER	Kim, Rajagopalan, Beriwal, & Smith, 2017	QALYs e ICER
Raymakers, Regier, & Peacock, 2020	QALYs e ICER	Richard et al., 2016	QALYs e ICER
Fung, Horton, Zabih, Denburg, & Gupta, 2019	QALYs e DALYs	Wright, Beatty, Thorson, Rojas, & Ternent, 2019	ICER
Raymakers et al., 2016	QALYs	Lester-Coll et al., 2016	QALYs e ICER
Raldow et al., 2019	QALYs e ICER	Verma, Mishra, & Mehta, 2016	QALYs e ICER
Peng et al., 2019	QALYs e ICER	Zemplényi et al., 2018	QALYs
Nguyen et al., 2016	QALYs e ICER	Abreha, 2019	QALYs e ICER
Mujica-Mota et al., 2018	QALYs e ICER	Sher, Tishler, Pham, & Punglia, 2018	QALYs e ICER
Menon et al., 2017	QALYs e ICER	Jensen & Debus, 2019	Anos de Vida e ICER
Liao et al., 2019	QALYs	Wang, Wen, Zhang, Wang, & Li, 2019	QALMs e ICER
Johnston et al., 2015	QALYs	Kim et al., 2017	QALYs e ICER
Gyllensten, Koinberg, Carlström, Olsson, & Hansson Olofsson, 2019	EQ-5D	Chen et al., 2015	QALYs e ICER
Guglieri-López et al., 2016	Rácio de Custo Efetividade	Qian et al., 2017	QALYs
Grochtdreis, König, Dobruschkin, von Amsberg, & Dams, 2018	QALYs	Vaidya et al., 2017	QALYs
Gray et al., 2018	QALYs e ICER	Deshmukh et al., 2017	QALYs e ICER
Gogate et al., 2019	QALYs e ICER	Salcedo, Suen, & Bian, 2020	QALYs

Através das metodologias utilizadas, os autores concluíram, atendendo ao objetivo dos seus estudos, qual das abordagens terapêuticas é mais custo-efetivas. Os autores não concluem à cerca da utilidade das metodologias de CEA, porém é possível observar que a metodologia mais utilizada em análises económicas na saúde, concretamente na área da oncologia e RT são os QALYs. Deste modo, os QALYs, sendo a metodologia predominante mostra-se adequada à utilização neste estudo.

IV.XI. Efetividade

O cálculo dos QALYs foi realizado através de valores de utilidade, utilizando um modelo de Markov, com base nos estudos de Huang et al. (2018) e Zhou et al. (2016). O modelo de Markov é construído para simular o processo de doença dos pacientes e compreende três estádios exclusivos entre si. Os estádios devem representar as várias fases em que um paciente pode passar, isto é, a fase saudável, a fase em que há doença e a morte. Para o modelo do presente estudo foram escolhidos os estádios (*endpoints*): progressão livre de doença (PFS), progressão da doença (PD) e morte (figura 2). Uma vez que neste estudo não é realizado o acompanhamento dos pacientes no tempo, apenas foram recolhidos dados das percentagens dos *endpoints*, o cálculo dos valores de utilidade foi realizado através das percentagens dos *endpoints*. Por exemplo, uma percentagem de 50% de um dado *endpoint* traduz-se num valor de utilidade de 0,50, no qual 0 representa a morte e 1 a efetividade máxima. Os valores de utilidade representam a efetividade em QALYs (Huang et al., 2018; Zhou et al., 2016).

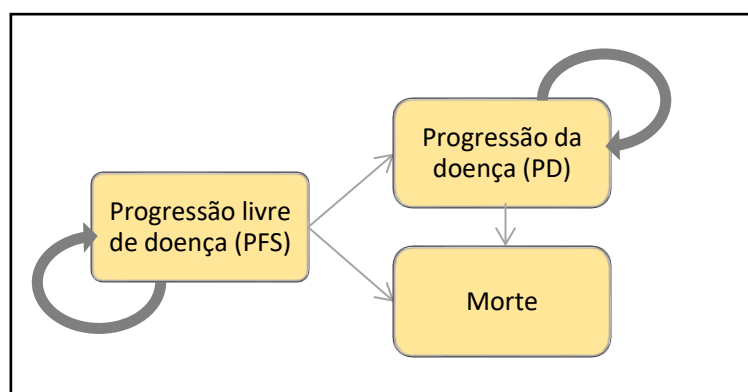


Figura 2 – Modelo de Markov para Cancro do Pâncreas Localmente Avançado (adaptado de Huang et al., 2018 e Zhou et al., 2016)

A efetividade em QALYs foi obtida com base nos resultados da análise da amostra da análise de eficácia (N=3760). Assim, avaliando a efetividade entre os esquemas de tratamento com ou sem QT de indução, o grupo que apenas realizou QRT concomitante obteve uma efetividade total de 0,46 QALYs e o grupo que realizou QT de indução seguida de QRT concomitante (QTind+QRT) obteve uma efetividade de 0,53 QALYs (tabela XXIV) (com base em Huang et al. (2018) e Zhou et al. (2016)).

Tabela XXIV – QRT concomitante vs QTind+QRT: efetividade (QALYs)

Efetividade QALYs	QRT concomitante	QT indução + QRT
Efetividade para a fase de PFS	0,28 (27,8%)	0,38 (38,4%)
Efetividade para a fase de PD	0,18 (17,9%)	0,15 (14,7%)
Efetividade total	0,46	0,53

Relativamente às técnicas de RT utilizadas, a efetividade variou entre os grupos. O grupo de pacientes que realizou tratamento com 3DCRT obteve uma efetividade total de 0,48 QALYs, o grupo de

IMRT obteve uma efetividade total de 0,59 QALYs e o grupo que realizou tratamento com SBRT obteve uma efetividade total de 0,48 QALYs (tabela XXV) (com base em Huang et al. (2018) e Zhou et al. (2016)).

Tabela XXV – 3DCRT vs IMRT vs SBRT: efetividade (QALYs)

Efetividade QALYs	3DCRT	IMRT	SBRT
Efetividade para a fase de PFS	0,29 (28,8%)	0,48 (48,4%)	0,36 (35,6%)
Efetividade para a fase de PD	0,19 (19,1%)	0,11 (10,6%)	0,12 (12,4%)
Efetividade total	0,48	0,59	0,48

IV.XII. Estimativa de Custos

A estimativa de custos entre os esquemas de tratamento de QRT concomitante e QT de indução seguida de QRT encontram-se descritos na tabela XXVI. O tempo de tratamento da QT concomitante com RT foi calculado através da média de frações de tratamento de RT de ambos os esquemas (tabela VI), assumindo que os pacientes realizam QT uma vez por semana. O tempo de tratamento da QT de indução, foi calculado de acordo com o algoritmo desenvolvido por Christians & Erickson (in Tsai et al., 2019), no qual estipularam que a QT de indução seria realizada durante 4-6 meses (média de 5 meses), assumindo também que os pacientes realizam QT uma vez por semana. Ao tempo de QT de indução é somado o tempo de QT concomitante com RT. Assim, o custo total estimado para QRT concomitante foi de 860,00€ e o custo total estimado para QT de indução seguida de QRT foi de 4 860,00€.

Tabela XXVI – QRT concomitante vs QTind+QRT: estimativa de custos de QT

	Custo/sessão (€)	Nº sessões		Total (€)
		QRT	QTind	
QRT concomitante	200,00	4,3	0	860,00
QTind+QRT	200,00		20+4,3	4 860,00

QTind: 1sessão/semana, durante 5 meses; QRT: 1sessão/semana, durante o tempo de tratamento de QRT concomitante para os dois esquemas de tratamento ($\mu = 29,8$ dias – 31,8 e 27,8 dias para QRT concomitante e QTind+QRT – 29,8/7=4,3)

A estimativa de custos entre as três técnicas de RT encontra-se descritos na tabela XXVII (ADSE, 2018). O número de frações de cada técnica corresponde à média ponderada obtida pela recolha bibliográfica deste estudo (tabela VIII). O custo total inclui o custo do planeamento, simulação, dosimetria e tempo total de tratamento. Para a diferenciação entre as técnicas de RT, foi considerado que a 3DCRT corresponde a uma técnica simples, a IMRT corresponde a uma técnica intermédia e a SBRT corresponde a uma técnica complexa, de acordo com os níveis da tabela de preços da ADSE, cujo preço aumenta conforme a complexidade (ADSE, 2018). O custo total estimado para as técnicas de 3DCRT, IMRT e SBRT foi de 2 113,40€, 2 302,10€ e 815,60€, respetivamente.

Tabela XXVII – 3DCRT vs IMRT vs SBRT: estimativa de custos da RT

	Custos (€)		μ nºfx	Custo tratamento (€)	Total (€)
	P+S+D*	Tratamento/fx			
3DCRT	239,00	71,00	26,4	1 874,40	2 113,40
IMRT	269,00	81,00	25,1	2 033,10	2 302,10
SBRT	328,00	92,00	5,3	487,60	815,60

*P+S+D: planeamento, simulação e dosimetria; fx: fração; μ nºfx: média ponderada do número de frações;
Total: custo total do tratamento, incluindo planeamento, simulação, dosimetria e tratamento.

IV.XIII. Custo-Efetividade

Entre os esquemas de tratamento de QRT concomitante e QT de indução seguida de QRT, o esquema que realizou QT de indução demonstrou ser superior em 0,07 QALYs, com um custo incremental associado de 7 300,24 €/QALY, em relação ao esquema de QRT concomitante. A CEA entre estes esquemas de tratamento está descrita na tabela XXVIII.

Tabela XXVIII – QRT concomitante vs QTind+QRT: Análise de Custo-Efetividade

Análise de Custo-Efetividade	QRT concomitante	QTind+QRT
Custo Total (€)	860,00	4 860,00
Efetividade Total (QALYs)	0,46	0,53
Custo por QALY (€/QALY)	1 869,57	9 169,81

Relativamente à comparação entre as técnicas de RT utilizadas, a técnica que apresentou menor custo por QALY foi a SBRT (tabela XXIX). Relativamente à 3DCRT, a SBRT apresenta a mesma efetividade com um custo inferior em 2 703,75 €/QALY. Em comparação com a IMRT, a SBRT apresenta uma efetividade inferior em 0,11 QALYs, porém com um custo/QALY inferior em 2 202,69 €/QALY.

Tabela XXIX – 3DCRT vs IMRT vs SBRT: Análise de Custo-Efetividade

Análise de Custo-Efetividade	3DCRT	IMRT	SBRT
Custo Total (€)	2 113,40	2 302,10	815,60
Efetividade Total	0,48	0,59	0,48
Custo por QALY (€)	4 402,92	3 901,86	1 699,17

V. Discussão

No presente estudo foi realizada uma análise comparativa entre diferentes protocolos de tratamento para pacientes com cancro do pâncreas localmente avançado, LAPC. A variedade nos esquemas de tratamento está relacionada não só com as diferentes técnicas de RT disponíveis, isto é, 3DCRT, IMRT e SBRT, como também com a multiplicidade de agentes e combinação de agentes de QT. Neste estudo foi comparada a eficácia e a efetividade entre os tratamentos QRT concomitante com e sem QT de indução e entre as várias técnicas de RT. Para melhor compreensão da diferença entre as modalidades terapêuticas, ao longo da discussão são apresentados os resultados na forma de gráficos, juntamente com a respetiva análise e discussão.

A comparação entre a QRT concomitante vs QT de indução seguida de QRT demonstrou que não existem diferenças significativas na eficácia local de resposta ao tratamento, uma vez que os *endpoints* de análise local não apresentaram diferenças entre si (tabela V). No entanto, no que concerne a análise dos *endpoints* de resposta global ao tratamento, estatisticamente os pacientes que realizaram QT de indução apresentaram melhores resultados que os que realizaram apenas QRT concomitante (figura 3). A taxa de progressão livre de doença a um ano (PFS_12ms) para QTind+QRT foi superior em 10,6% em relação a QRT concomitante. A taxa de sobrevida global a um ano (OS_12ms) para QTind+QRT foi superior em 16,3% em relação a QRT concomitante. Os resultados médios de PFS e OS para QTind+QRT foram superiores em 3 e 3,6 meses, respetivamente, em relação a QRT concomitante. Desta forma, é possível observar que a QT de indução apresenta vantagens na sobrevida dos pacientes, tal como é demonstrado por Faisal et al. (2016), cujos resultados demonstram melhorias na sobrevida global dos pacientes que realizam QT de indução antes de QRT concomitante, em relação aos que apenas realizaram QRT. Os resultados destes autores mostram também que a realização de QT de indução está associada com uma menor progressão da doença. As suas conclusões referem que a realização de QT de indução permite a sensibilização do tecido tumoral, preparando-o para a realização de QRT concomitante (Faisal et al., 2016).

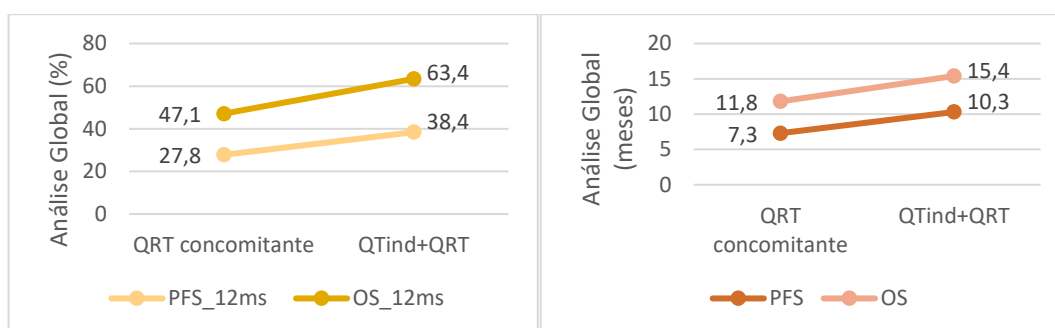


Figura 3 - QRT concomitante vs QTind+QRT: análise global de resposta (esquerda: %; direita: meses)

De forma a completar a análise entre os esquemas de tratamento com e sem QT de indução, foram realizadas comparações dentro de cada grupo das diferentes técnicas de RT. Assim, os pacientes foram agrupados de acordo com a técnica de RT utilizada. Quanto à análise local e global da resposta ao tratamento, de forma geral não houve diferenças significativas entre os grupos de QRT concomitante e QT de indução seguida de QRT. Apenas para os pacientes que realizaram 3DCRT, se verificou uma melhoria da PFS e da OS para o grupo que realizou QT de indução (tabela XIV). Os resultados de PFS e OS para QTind+QRT foram superiores em 2,0% e 2,8%, respectivamente, em relação ao grupo de QRT concomitante (figura 4). Esta análise sustenta os resultados anteriores, mostrando melhorias de sobrevida dos pacientes com a utilização de QT de indução.

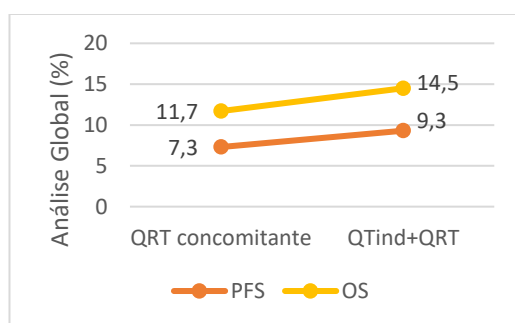


Figura 4 - 3DCRT: QRT concomitante vs QTind+QRT

Para os pacientes que realizaram SBRT, apenas os valores de doença estável (SD) se mostraram significativamente diferentes, com um aumento de 21,9% para os pacientes que realizaram QT de indução (tabela XVIII) (figura 5). Assim, novamente a realização de QT de indução apresenta vantagens para os pacientes, desta vez a nível de resposta local.

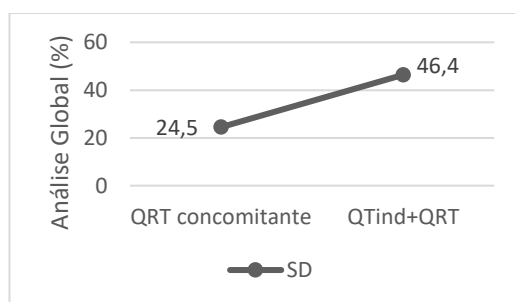


Figura 5 - SBRT: QRT concomitante vs QTind+QRT

Quanto à taxa de complicações associadas aos esquemas de tratamento com e sem QT de indução, os resultados mostraram que os pacientes que realizaram QT de indução seguida de QRT apresentaram uma maior taxa de complicações em relação aos pacientes que realizaram QRT concomitante (tabela XX). As taxas das complicações de grau severo foram as que apresentaram mais resultados significativamente diferentes.

De forma geral, podemos concluir que entre os esquemas de tratamento de QRT concomitante e QT de indução seguida de QRT, os pacientes que realizaram QT de indução apresentam melhores resultados de sobrevida. Estes resultados sustentam as conclusões obtidas por Huguet et al. (2017), que afirmam que a realização de QT de indução permite obter elevadas taxas de controlo local e aumenta a sobrevida dos pacientes (Huguet et al., 2017). A realização de QT de indução acarreta um acréscimo da taxa de complicações moderadas e severas para os pacientes em apenas 1,8% e 1,5%, respetivamente, conclusões estas obtidas, também, por Shen et al. (2020) que referem que a QT de indução permite obter excelente eficácia com níveis de toxicidade aceitáveis (Shen et al., 2020).

A CEA entre os esquemas de tratamento de QRT concomitante e QT de indução seguida de QRT mostram que a realização de QT de indução traduz-se numa melhoria de efetividade em 0,07 QALYs, porém acarretam um aumento de 7 300,24 €/QALY. Desta forma, os resultados entre os esquemas de tratamento com e sem QT de indução mostram que a realização desta modalidade melhora a sobrevida dos pacientes, com ligeiro aumento da toxicidade. Porém, o pequeno aumento de efetividade pode não justificar o investimento nesta modalidade que acarreta um aumento acentuado dos custos. Este aumento pode não compensar a nível económico as melhorias associadas, cabe à instituição decidir a realização do investimento.

As diferentes técnicas de RT (3DCRT, IMRT e SBRT) têm diferentes esquemas de fracionamento. Desta forma, foi necessário calcular o valor de BED para que se possa realizar uma comparação dosimétrica entre técnicas. Foi demonstrado que o valor de BED com SBRT foi significativamente superior às técnicas 3DCRT e IMRT (61,9 Gy, 49,3 Gy e 54,9 Gy, respetivamente) (tabela VII). Embora tenha sido obtido melhor LC com IMRT e melhor RR para SBRT, as diferenças para estes *endpoints* não foram significativas. Foram obtidas diferenças significativas para a taxa de PFS a um ano e a OS média (figura 6). Os resultados de LC não são consistentes com estudos anteriores, por exemplo, segundo Tozzi et al. (2013), a SBRT é uma técnica eficaz e segura na melhoria do controlo local de pacientes com LAPC (Tozzi et al., 2013).

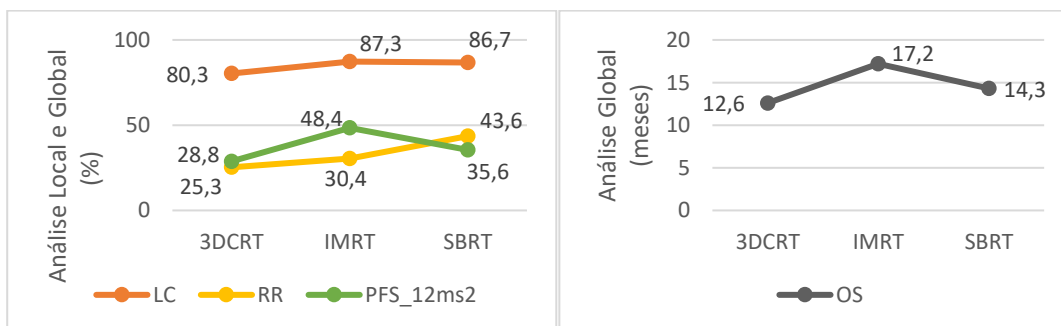


Figura 6 – 3DCRT vs IMRT vs SBRT: análise local e global de resposta (esquerda: %, direita: meses)

De forma a compreender a eficácia das várias técnicas de RT com as duas modalidades de QT, foram realizadas comparações dentro dos grupos de QRT concomitante e QT de indução seguida de QRT, dividindo os grupos de pacientes tendo em conta a técnica de RT utilizada. Para ambos os grupos, a BED é estatisticamente diferente entre as técnicas de RT. Isto acontece porque um reduzido número de frações traduz-se em mais dose por fração, aumentando a BED. No grupo de QRT concomitante, foram obtidas diferenças significativas para a resposta parcial (PR), doença estável (SD) e RR. Quanto à PR e RR, a SBRT foi a técnica que demonstrou melhores resultados. Estes resultados são explicados pelos valores superiores de BED, isto é, o aumento da BED leva a um aumento do controlo tumoral (figura 8). Quanto à análise de resposta global, apenas os resultados da taxa de PFS a um ano se revelaram significativamente diferente entre as técnicas de RT no grupo de QRT concomitante. A técnica que apresentou maior taxa de PFS a um ano foi a IMRT, porém este resultado é advém da análise de apenas um artigo para esta técnica, o que não sustenta a comparação (figura 7, anexo 1). Desta forma, podemos concluir que, apesar da SBRT apresentar vantagens a nível de resposta local, isso não se traduz em melhorias de sobrevida dos pacientes.

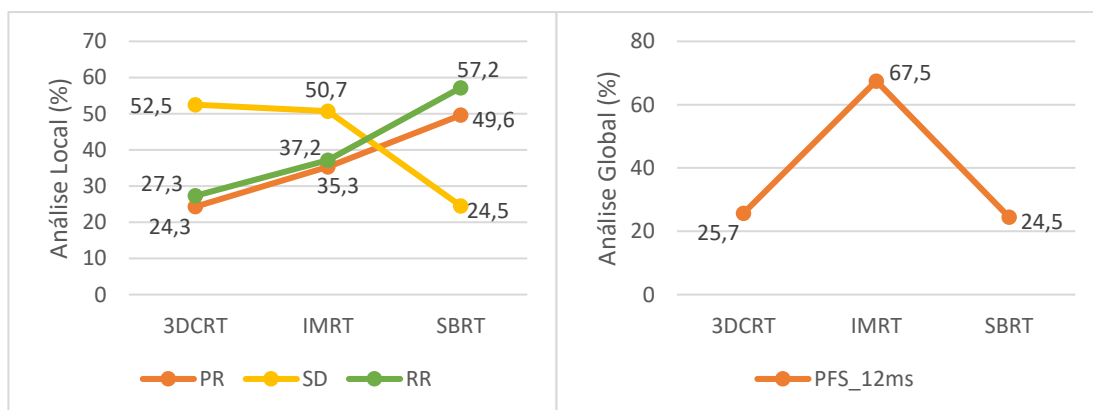


Figura 7 -- QRT concomitante: 3DCRT vs IMRT vs SBRT: direita: análise local; esquerda: análise global

Relativamente à análise dos *endpoints*, para o grupo que realizou QT de indução, não se verificaram diferenças significativas tanto na análise local, como na análise global à resposta ao tratamento entre as três técnicas de RT.

Relativamente às três técnicas de RT, é possível observar que a técnica de SBRT permitiu uma diminuição das complicações severas (tabela XXI). A técnica que apresentou maior taxa de complicações severas foi a 3DCRT. Os pacientes que tiveram menor taxa de complicações moderadas foram os que realizaram IMRT. Para cada complicação, a técnica que apresentou menor taxa de incidência foi a SBRT. Estes resultados confirmam os resultados obtidos por Shen et al. (2020), que nas suas conclusões afirmam que a SBRT, para além de apresentar melhorias na sobrevida dos pacientes,

também apresenta reduzida toxicidade, comparando com resultados de outros autores referentes às restantes técnicas de RT (Shen et al., 2020).

Para completar a análise entre as técnicas de RT, foi realizada a comparação no grupo que realizou QRT concomitante (tabela XXII). Dos pacientes que realizaram QRT concomitante, o grupo que apresentou maior taxa de complicações moderadas e severas foi o de IMRT. O grupo que apresentou menor taxa de complicações moderadas e severas foi o de SBRT. A análise entre as técnicas de RT para o grupo de QT de indução seguida de QRT não foi realizada uma vez que o número de artigos reportados para cada técnica era reduzido.

No que concerne à comparação entre as técnicas de RT, os resultados mostram que a SBRT apresenta melhores resultados de resposta local ao tratamento, porém esses resultados não se traduzem em melhorias da sobrevida dos pacientes. Estes resultados sustentam as conclusões obtidas por Lin, Jen, Li, Chao, & Tsai (2015) que mostram que a SBRT apresenta melhorias no controlo local da doença em relação à IMRT (Lin et al., 2015). Quanto à taxa de complicações, a IMRT e a SBRT apresentam os menores resultados das taxas de complicações moderadas e severas (tabela XX). Para cada taxa de complicação, a técnica que apresenta menor taxa de incidência é a SBRT, apresentando muitas vezes valores nulos. Segundo Rosati & Herman (2017), a SBRT permite obter taxas de controlo tumoral semelhantes ou superiores às outras técnicas de RT e apresenta reduzida taxa de toxicidade e consequentes melhorias na qualidade de vida dos pacientes (Rosati & Herman, 2017). Também de Geus et al. (2017) concluem que a SBRT apresenta resultados favoráveis de controlo tumoral de pacientes com LAPC em relação às outras técnicas de RT, sem diferenças nos resultados de sobrevida entre SBRT e IMRT (de Geus et al., 2017). Por outro lado Tchelebi et al. (2020) mostra que a SBRT pode apresentar melhorias na taxa de sobrevida a dois anos para pacientes com LACP em relação à QRT com outras técnicas de RT, com reduzido número de toxicidade associada (Tchelebi et al., 2020). Desta forma, o presente estudo sustenta a informação existente de estudos prévios que mostram a superioridade da SBRT.

A CEA entre as técnicas de RT mostra que a técnica que apresenta um menor custo por QALY ganho é a SBRT, com um custo de 1699,17 €/QALY. A SBRT é a técnica que acarreta menor custo para a instituição, porque apesar do custo por fração ser mais elevada, o reduzido número de frações prescritas permite diminuir o custo total de tratamento.

A escolha dos QALYs como ferramenta de análise foi realizada tendo em conta a revisão de literatura efetuada (anexo 4). Apesar dos artigos encontrados não serem referentes ao LAPC, a elevada percentagem de utilização dos QALYs em estudos económicos em saúde, permite-nos concluir que os QALYs são uma medida fidedigna para a realização de ACEs em saúde. A sua utilização entre várias modalidades terapêuticas pelos autores dos artigos analisados demonstra a utilidade e aplicabilidade

desta ferramenta a qualquer avaliação económica e de efetividade, nomeadamente entre modalidades de tratamento do LAPC.

A análise de efetividade realizada com base nos estudos de Huang et al. (2018) e Zhou et al. (2016) não traduz a realidade dos resultados de eficácia obtidos neste estudo para a técnica de SBRT. Os resultados de efetividade mostram superioridade para a técnica de IMRT, o que pode ser justificado pelo facto de a SBRT não apresentar melhorias na sobrevida em relação à IMRT. Desta forma os valores de efetividade obtidos não traduzem as vantagens de resposta ao tratamento da técnica de SBRT. Porém, a SBRT demonstra ser a técnica que apresenta mais vantagens a nível económico para a instituição.

Este estudo apresenta como limitação a diferença no tamanho da amostra de cada grupo de pacientes dos diferentes esquemas de tratamento. De forma a contornar esta limitação foram calculadas as médias ponderadas. O facto de os artigos recolhidos serem diferentes entre si também se apresenta como uma limitação, uma vez que nem todos os autores avaliam os pacientes de acordo com os mesmos critérios. No que diz respeito à linha de base de avaliação da resposta ao tratamento, isto é, o tempo a partir do qual é iniciada a avaliação dos pacientes, os autores variam entre si (tabela XXX). As diferentes linhas de base influenciam o resultado das médias entre os vários *endpoints*, tornando os resultados menos coerentes. A uniformidade entre os estudos é necessária para a garantia de resultados fidedignos, sendo, por isso, necessário que exista uma padronização dos critérios de análise a nível global.

Tabela XXX – Linhas de Base dos Artigos Reportados (anexo 1)

Linha de Base	Nº artigos (%)
Início tratamento	45 (36,9)
Diagnóstico	23 (18,9)
Registo/Entrada em estudo	18 (14,7)
Randomização	6 (4,9)
Outro	5 (4,1)
Não Reportado	25 (20,5)
Total	122 (100)

Uma limitação referente à análise económica deste estudo é a reduzida informação de efetividade das modalidades. A taxa de complicações não é incluída no cálculo da efetividade, não sendo traduzida a redução da qualidade de vida associada a cada esquema de tratamento, ou seja, a efetividade é sobreavaliada. De forma a completar a análise de efetividade entre as modalidades de tratamento, a taxa de complicações deveria estar contemplada no cálculo dos valores de utilidade. Ainda referente à taxa de complicações, também o custo associado às mesmas não é incluído no somatório dos custos das modalidades terapêuticas, uma vez que não foi possível obter o custo associado a cada complicação, como por exemplo as náuseas e vómitos. Desta forma, podemos dizer que os custos dos tratamentos estão subavaliados. Também referente ao cálculo dos custos, o tempo de realização de QT sendo um

valor médio em relação ao tempo de tratamento torna-se menos preciso. Para que a informação sobre o custo de QT fosse mais correta, era necessário fazer um levantamento dos esquemas de QT.

Este estudo dá-nos informação sobre as várias modalidades de tratamento de LAPC e as suas vantagens e desvantagens. No sentido de aumentar a informação sobre o tema são necessários mais estudos que sustentem os resultados da investigação e auxiliem na tomada de decisão das modalidades terapêuticas para pacientes com LAPC.

VI. Conclusão

Este estudo permite-nos aumentar a informação existente sobre as várias modalidades de tratamento do LAPC, contrapondo benefícios e custos associados a cada uma delas. As análises realizadas sustentam estudos anteriores e demonstram a importância da realização de mais investigação nesta área.

Entre as modalidades de tratamento de QRT concomitante e QT indução seguida de QRT, podemos concluir que a realização de QT de indução poderá trazer vantagens no controlo da doença e sobrevida dos pacientes, com reduzido aumento da toxicidade. Porém, a realização deste esquema de tratamento acarreta custos mais elevados à instituição.

Relativamente às três técnicas de RT utilizadas, podemos concluir que a IMRT e SBRT se destacam comparativamente à 3DCRT. Para além de apresentarem melhores resultados de controlo da doença e sobrevida dos pacientes, também acarretam menores taxas de toxicidade. Segundo os resultados do presente estudo, a IMRT aparenta apresentar ligeiras melhorias na sobrevida global dos pacientes, porém apresenta maior taxa de complicações em relação à SBRT. Quanto aos custos para as instituições, a SBRT, apesar de ser uma técnica mais cara, apresenta esquemas de fracionamento curtos, tornando-se assim mais económica para a instituição. Desta forma, a SBRT demonstra ser a modalidade mais custo-efetiva na abordagem ao tratamento de pacientes com LAPC.

Concluindo, apesar dos resultados apontarem para vantagens relativas à SBRT, a informação existente sobre esta modalidade ainda é insuficiente, existindo poucos estudos realizados que avaliem a resposta ao tratamento. Desta forma, é necessária a continua investigação para a consolidação de resultados e definição de protocolos de tratamento para pacientes diagnosticados com LAPC. A análise económica é também importante para perceber se o investimento dos recursos disponíveis da instituição, em modalidades de tratamento mais dispendiosas, é vantajoso para os pacientes.

VII. Referências Bibliográficas

- Abreha, S. K. (2019). Model-based cost-effectiveness analysis of external beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer: A systematic review. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 17(1), 1–12.
- ADSE. (2018). *Tabelas de Preços e Regras da ADSE, I.P.* Retrieved from <https://www2.adse.pt/rede-adse/tabela-de-precos-e-regras/>
- Almeida, J. R., Moskowitz, A. J., Miles, B. A., Goldstein, D. P., Teng, M. S., Sikora, A. G., ... M, G. E. (2014). Cost-effectiveness of transoral robotic surgery versus (chemo)radiotherapy for early T classification oropharyngeal carcinoma: A cost-utility analysis. *Head and Neck*, 36(10), 1391.
- Almutairi, A. R., Alkhatib, N. S., Oh, M., Curiel-Lewandrowski, C., Babiker, H. M., Cranmer, L. D., ... Abraham, I. (2019). Economic Evaluation of Talimogene Laherparepvec Plus Ipilimumab Combination Therapy vs Ipilimumab Monotherapy in Patients with Advanced Unresectable Melanoma. *JAMA Dermatology*, 155(1), 22–28.
- Azam, F., Latif, M. F., Farooq, A., Tirmazy, S. H., Alshahrani, S., Bashir, S., & Bukhari, N. (2019). Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Reports in Oncology*, 12(3), 728–736.
- Balaban, E. P., Mangu, P. B., & Yee, N. S. (2017). Locally advanced unresectable pancreatic cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline summary. *Journal of Oncology Practice*, 13(4), 265–269.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424.
- Burris, H. A., Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., Rothenberg, M. L., Modiano, M. R., ... Von Hoff, D. D. (1997). Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 15(6), 2403–2413.
- Campolina, A. G., Yuba, T. Y., Decimoni, T. C., Leandro, R., Diz, M. del P. E., Novaes, H. M. D., & de Soárez, P. C. (2018). Health Economic Evaluations of Cancer in Brazil: A Systematic Review. *Frontiers in Public Health*, 6(July), 1–11.
- Chen, L. A., Kim, J., Boucher, K., Terakedis, B., Williams, B., Nickman, N. A., & Gaffney, D. K. (2015). Toxicity and cost-effectiveness analysis of intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy for postoperative treatment of gynecologic cancers. *Gynecologic Oncology*, 136(3), 521–528.
- Coyle, D., Ko, Y. J., Coyle, K., Saluja, R., Shah, K., Lien, K., ... Chan, K. K. W. (2017). Cost-Effectiveness Analysis of Systemic Therapies in Advanced Pancreatic Cancer in the Canadian Health Care System. *Value in Health*, 20(4), 586–592.
- De Bari, B., Porta, L., Mazzola, R., Alongi, F., Wagner, A. D., Schäfer, M., ... Ozsahin, M. (2016). Hypofractionated radiotherapy in pancreatic cancer: Lessons from the past in the era of stereotactic body radiation

- therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 103, 49–61.
- de Geus, S. W. L., Eskander, M. F., Kasumova, G. G., Ng, S. C., Kent, T. S., Mancias, J. D., ... Tseng, J. F. (2017). Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review. *Cancer*, 123(21), 4158–4167.
- Deshmukh, A. A., Shirvani, S. M., Lal, L., Swint, J. M., Cantor, S. B., Smith, B. D., & Likhacheva, A. (2017). Cost-effectiveness Analysis Comparing Conventional, Hypofractionated, and Intraoperative Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(11), 1–9.
- Ding, H., Fang, L., Xin, W., Tong, Y., Zhou, Q., & Huang, P. (2017). Cost-effectiveness analysis of fulvestrant versus anastrozole as first-line treatment for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *European Journal of Cancer Care*, 26(6), 1–6.
- Doble, B., John, T., Thomas, D., Fellowes, A., Fox, S., & Lorgelly, P. (2017). Cost-effectiveness of precision medicine in the fourth-line treatment of metastatic lung adenocarcinoma: An early decision analytic model of multiplex targeted sequencing. *Lung Cancer*, 107, 22–35.
- Faisal, F., Tsai, H. L., Blackford, A., Olino, K., Xia, C., De Jesus-Acosta, A., ... Zheng, L. (2016). Longer course of induction chemotherapy followed by chemoradiation favors better survival outcomes for patients with locally advanced pancreatic cancer. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*, 39(1), 18–26.
- Fuentes-Alabi, S., Bhakta, N., Vasquez, R. F., Gupta, S., & Horton, S. E. (2018). The cost and cost-effectiveness of childhood cancer treatment in El Salvador, Central America: A report from the Childhood Cancer 2030 Network. *Cancer*, 124(2), 391–397.
- Fung, A., Horton, S., Zabih, V., Denburg, A., & Gupta, S. (2019). Cost and cost-effectiveness of childhood cancer treatment in low-income and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Global Health*, 4(5), 1–13.
- Gall, T. M. H., Wasan, H., & Jiao, L. R. (2015). Pancreatic cancer: Current understanding of molecular and genetic aetiologies. *Postgraduate Medical Journal*, 91(1080), 594–600.
- Galve-Calvo, E., González-Haba, E., Gostkorzewicz, J., Martínez, I., & Pérez-Mitru, A. (2018). Cost-effectiveness analysis of ribociclib versus palbociclib in the first-line treatment of HR+/ HER2- advanced or metastatic breast cancer in Spain. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 10, 773–790.
- Gandhoke, G. S., Smith, K. J., Niranjana, A., Sekula, R. F., & Lunsford, L. D. (2019). Comparing Microvascular Decompression with Gamma Knife Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia. A Cost-Effectiveness Analysis. *World Neurosurgery*, 125, 207–216.
- Gérard, C., Fagnoni, P., Vienot, A., Borg, C., Limat, S., Daval, F., ... Nerich, V. (2017). A systematic review of economic evaluation in pancreatic ductal adenocarcinoma. *European Journal of Cancer*, 86, 207–216.
- Gogate, A., Rotter, J. S., Trogon, J. G., Meng, K., Baggett, C. D., Reeder-Hayes, K. E., & Wheeler, S. B. (2019). An updated systematic review of the cost-effectiveness of therapies for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 174(2), 343–355.

- Gomes, A. (2017/18) Impacto da Radioterapia no Tratamento do Adenocarcinoma Localmente Avançado do Pâncreas. Supervision of the Bachelor thesis in Radiation Therapy Technology from the School of Health –Polytechnic of Porto
- Gray, E., Butler, H. J., Board, R., Brennan, P. M., Chalmers, A. J., Dawson, T., ... Baker, M. J. (2018). Health economic evaluation of a serum-based blood test for brain tumour diagnosis: Exploration of two clinical scenarios. *BMJ Open*, *8*(5).
- Grochtdreis, T., König, H. H., Dobruschkin, A., von Amsberg, G., & Dams, J. (2018). Cost-effectiveness analyses and cost analyses in castration-resistant prostate cancer: A systematic review. *PLoS ONE*, *13*(12), 1–25.
- Guglieri-López, B., Pérez-Pitarch, A., Oltra, B. P., Ferriols-Lisart, F., Royo-Peiró, Á., & Climente-Martí, M. (2016). Effectiveness, toxicity, and economic evaluation of ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma in the Spanish outpatient setting. *Anti-Cancer Drugs*, *27*(7), 679–684.
- Gyllensten, H., Koinberg, I., Carlström, E., Olsson, L. E., & Hansson Olofsson, E. (2019). Economic evaluation of a person-centred care intervention in head and neck oncology: results from a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, *27*(5), 1825–1834.
- Hess, L. M., Brnabic, A., Mason, O., Lee, P., & Barker, S. (2019). Relationship between progression-free survival and overall survival in randomized clinical trials of targeted and biologic agents in oncology. *Journal of Cancer*, *10*(16), 3717–3727.
- Hinde, S., Crilly, T., Balata, H., Bartlett, R., Crilly, J., Barber, P., ... Crosbie, P. A. (2018). The cost-effectiveness of the Manchester 'lung health checks', a community-based lung cancer low-dose CT screening pilot. *Lung Cancer*, *126*(August), 119–124.
- Huang, J., Liao, W., Zhou, J., Zhang, P., Wen, F., Wang, X., ... Li, Q. (2018). Cost-effectiveness analysis of adjuvant treatment for resected pancreatic cancer in China based on the ESPAC-4 trial. *Cancer Management and Research*, *10*, 4065–4072.
- Huguet, F., Hajj, C., Winston, C. B., Shi, W., Zhang, Z., Wu, A. J., ... Goodman, K. A. (2017). Chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer achieves a high rate of R0 resection*. *Acta Oncologica*, *56*(3), 384–390.
- Jensen, A. D., & Debus, J. (2019). Cost-effectiveness analysis (CEA) of IMRT plus C12 boost vs IMRT only in adenoid cystic carcinoma (ACC) of the head and neck. *Radiation Oncology*, *14*(1), 1–9.
- Johnston, K. M., Mcpherson, E., Osenenko, K., Vergidis, J., Levy, A. R., & Peacock, S. (2015). Cost-effectiveness of therapies for melanoma. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, *15*(2), 229–242.
- Jones, B., Dale, R. G., Deehan, C., Hopkins, K. I., & Morgan, D. A. L. (2001). The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology. *City*, 71–81.
- Kim, H., Rajagopalan, M. S., Beriwal, S., & Smith, K. J. (2017). Cost-effectiveness Analysis of Stereotactic Radiosurgery Alone Versus Stereotactic Radiosurgery with Upfront Whole Brain Radiation Therapy for Brain Metastases. *Clinical Oncology*, *29*(10), e157–e164.
- Lester-Coll, N. H., Rutter, C. E., Bledsoe, T. J., Goldberg, S. B., Decker, R. H., & Yu, J. B. (2016). Cost-effectiveness

- of surgery, stereotactic body radiation therapy, and systemic therapy for pulmonary oligometastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 95(2), 663–672.
- Leung, H. W. C., Chan, A. L. F., & Muo, C. H. (2016). Cost-effectiveness of Gemcitabine Plus Modern Radiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Clinical Therapeutics*, 38(5), 1174–1183.
- Liao, W., Huang, J., Wu, Q., Zhu, G., Wang, X., Wen, F., ... Li, Q. (2019). Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma: A cost-effectiveness analysis. *Oral Oncology*, 93(January), 15–20.
- Lin, J. C., Jen, Y. M., Li, M. H., Chao, H. L., & Tsai, J. T. (2015). Comparing outcomes of stereotactic body radiotherapy with intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(3), 259–264.
- Loehrer, P. J., Feng, Y., Cardenas, H., Wagner, L., Brell, J. M., Cella, D., ... Benson, A. B. (2011). Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29(31), 4105–4112.
- Mahadevan, A., Miksad, R., Goldstein, M., Sullivan, R., Bullock, A., Buchbinder, E., ... Callery, M. (2011). Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 81(4), 615–622.
- Menon, U., McGuire, A. J., Raikou, M., Ryan, A., Davies, S. K., Burnell, M., ... Jacobs, I. J. (2017). The cost-effectiveness of screening for ovarian cancer: Results from the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *British Journal of Cancer*, 117(5), 619–627.
- Moraz, G., Garcez, A. da S., de Assis, E. M., dos Santos, J. P., Barcellos, N. T., & Kroeff, L. R. (2015). Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: Uma revisão sistemática. *Ciencia e Saude Coletiva*, Vol. 20, pp. 3211–3229.
- Mujica-Mota, R., Varley-Campbell, J., Tikhonova, I., Cooper, C., Griffin, E., Haasova, M., ... Hoyle, M. (2018). Everolimus, lutetium-177 DOTATATE and sunitinib for advanced, unresectable or metastatic neuroendocrine tumours with disease progression: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*, 22(49), 1–325.
- Mukherjee, S., Hurt, C. N., Bridgewater, J., Falk, S., Cummins, S., Wasan, H., ... Maughan, T. (2013). Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): A multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 14(4), 317–326.
- Natália Oliveira (2019) Comparação dos efeitos agudos associados à radioquimioterapia com recurso às técnicas de radioterapia conformal e estereotaxia corporal no tumor pancreático – Revisão da literatura. Supervision of the Bachelor thesis in Medical Imaging and Radiation Therapy Technology from the School of Health –Polytechnic of Porto.
- Nguyen, T. K., Goodman, C. D., Boldt, R. G., Warner, A., Palma, D. A., Rodrigues, G. B., ... Louie, A. V. (2016). Evaluation of Health Economics in Radiation Oncology: A Systematic Review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 94(5), 1006–1014.
- Park, J. O., Lee, S. I., Song, S. Y., Kim, K., Kim, W. S., Jung, C. W., ... Park, K. (2003). Measuring response in solid

- tumors: Comparison of RECIST and WHO response criteria. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 33(10), 533–537.
- Peng, Y., Ma, F., Tan, C., Wan, X., Yi, L., Peng, L., & Zeng, X. (2019). Model-Based Economic Evaluation of Ceritinib and Platinum-Based Chemotherapy as First-Line Treatments for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Advances in Therapy*, 36(11), 3047–3058.
- Petrelli, F., Comito, T., Ghidini, A., Torri, V., Scorsetti, M., & Barni, S. (2017). Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 97(2), 313–322.
- Phillips, C. (2009). What is a QALY? *Health Economics*, (April), 1–6.
- Prieto, L., & Sacristán, J. A. (2003). Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). *Health and Quality of Life Outcomes*, 1, 1–8.
- Qian, Y., Maruyama, S., Kim, H., Pollom, E. L., Kumar, K. A., Chin, A. L., ... Soltys, S. G. (2017). Cost-effectiveness of radiation and chemotherapy for high-risk low-grade glioma. *Neuro-Oncology*, 19(12), 1651–1660.
- Raldow, A. C., Chen, A. B., Russell, M., Lee, P. P., Hong, T. S., Ryan, D. P., ... Wo, J. Y. (2019). Cost-effectiveness of Short-Course Radiation Therapy vs Long-Course Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Network Open*, 2(4), e192249.
- Rawla, P., Sunkara, T., & Gaduputi, V. (2019). Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World Journal of Oncology*, 10(1), 10–27.
- Raymakers, A. J. N., Mayo, J., Lam, S., FitzGerald, J. M., Whitehurst, D. G. T., & Lynd, L. D. (2016). Cost-Effectiveness Analyses of Lung Cancer Screening Strategies Using Low-Dose Computed Tomography: a Systematic Review. *Applied Health Economics and Health Policy*, 14(4), 409–418.
- Raymakers, A. J. N., Regier, D. A., & Peacock, S. J. (2020). Health-related quality of life in oncology drug reimbursement submissions in Canada: A review of submissions to the pan-Canadian Oncology Drug Review. *Cancer*, 126(1), 148–155.
- Retèl, V. P., Steuten, L. M. G., Geukes Foppen, M. H., Mewes, J. C., Lindenberg, M. A., Haanen, J. B. A. G., & Van Harten, W. H. (2018). Early cost-effectiveness of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) for second line treatment in advanced melanoma: A model-based economic evaluation. *Applied Economics*. *BMC Cancer*, 18(1), 1–11.
- Richard, P., Phillips, M., Smith, W., Davidson, D., Kim, E., & Kane, G. (2016). Cost-Effectiveness Analysis of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Preoperative Treatment of Extremity Soft Tissue Sarcomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 95(3), 999–1008.
- Rosati, L. M., & Herman, J. M. (2017). Role of stereotactic body radiotherapy in the treatment of elderly and poor performance status patients with pancreatic cancer. *Journal of Oncology Practice*, 13(3), 157–166.
- Russell, L. B., & Sinha, A. (2016). Strengthening Cost-Effectiveness Analysis for Public Health Policy. *American Journal of Preventive Medicine*, 50(5), S6–S12.
- Salcedo, J., Suen, S. chuan, & Bian, S. X. (2020). Cost-effectiveness of chemoradiation followed by

- esophagectomy versus chemoradiation alone in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Medicine*, 9(2), 440–446.
- Secoli, S. R., Nita, M. E., Ono-Nita, S. K., & Nobre, M. (2010). Health technology assessment. II. Cost effectiveness analysis. *Arquivos de Gastroenterologia*, 47(4), 329–333.
- Shen, Z. T., Zhou, H., Li, A. M., Ji, X. Q., Jiang, C. C., Yuan, X., ... Huang, G. C. (2020). Clinical outcomes and prognostic factors of stereotactic body radiation therapy combined with gemcitabine plus capecitabine for locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146(2), 417–428.
- Sher, D. J., Tishler, R. B., Pham, N. L., & Punglia, R. S. (2018). Cost-Effectiveness Analysis of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Proton Therapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 101(4), 875–882.
- Shida, T., Endo, Y., Shiraishi, T., Yoshioka, T., Suzuki, K., Kobayashi, Y., ... Inoue, T. (2018). Economic evaluation of mFOLFOX6-based first-line regimens for unresectable advanced or recurrent colorectal cancer using clinical decision analysis. *Yakugaku Zasshi*, 138(1), 83–90.
- Shih, S. T. F., Butow, P., Bowe, S. J., Thewes, B., Turner, J., Gilchrist, J., & Mihalopoulos, C. (2019). Cost-effectiveness of an intervention to reduce fear of cancer recurrence: The ConquerFear randomized controlled trial. *Psycho-Oncology*, 28(5), 1071–1079.
- Tchelebi, L. T., Lehrer, E. J., Trifiletti, D. M., Sharma, N. K., Gusani, N. J., Crane, C. H., & Zaorsky, N. G. (2020). Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRiSP): An international systematic review and meta-analysis. *Cancer*, 126(10), 2120–2131.
- Tozzi, A., Comito, T., Alongi, F., Navarria, P., Iftode, C., Mancosu, P., ... Scorsetti, M. (2013). SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: Preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiation Oncology*, 8(1), 1–8.
- Tsai, S., Ritch, P. S., Erickson, B. A., & Evans, D. B. (2019). Management of Localized Pancreatic Cancer. In *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*. Springer Nature Switzerland AG.
- Vaidya, A., Vaidya, P., Both, B., Brew-Graves, C., Bulsara, M., & Vaidya, J. S. (2017). Health economics of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: A cost-effectiveness analysis in the United Kingdom. *BMJ Open*, 7(8), 1–9.
- Verma, V., Mishra, M. V., & Mehta, M. P. (2016). A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer*, 122(10), 1483–1501.
- Wang, S., Wen, F., Zhang, P., Wang, X., & Li, Q. (2019). Cost-effectiveness analysis of long-course oxaliplatin and bolus of fluorouracil based preoperative chemoradiotherapy vs. 5x5Gy radiation plus FOLFOX4 for locally advanced resectable rectal cancer. *Radiation Oncology*, 14(1), 1–8.
- Wernicke, A. G., Yondorf, M. Z., Parashar, B., Nori, D., Clifford Chao, K. S., Boockvar, J. A., ... Schwartz, T. H. (2016). The cost-effectiveness of surgical resection and cesium-131 intraoperative brachytherapy versus surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic brain tumors. *Journal of*

- Neuro-Oncology*, 127(1), 145–153.
- WHO. (2020). Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE). Retrieved from © 2020 WHO website: <https://www.who.int/choice/description/importance/en/>
- Wright, M. E., Beaty, J. S., Thorson, A. G., Rojas, R., & Ternent, C. A. (2019). Cost-effectiveness analysis of total neoadjuvant therapy followed by radical resection versus conventional therapy for locally advanced rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*, 62(5), 568–578.
- Ye, M., Lu, J., Yang, F., & Wu, B. (2018). Economic Evaluation of Letrozole for Early Breast Cancer in a Health Resource-Limited Setting. *BioMed Research International*, 2018.
- Zemplényi, A. T., Kaló, Z., Kovács, G., Farkas, R., Beöthe, T., Bányai, D., ... Mangel, L. (2018). Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate cancer. *European Journal of Cancer Care*, 27(1).
- Zhou, J., Zhao, R., Wen, F., Zhang, P., Wu, Y., Tang, R., ... Li, Q. (2016). Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic pancreatic cancer based on PRODIGE and MPACT trials. *Tumori*, 102(3), 294–300.

ANEXOS

ANEXO 1 – Sumário da Base de Dados da Amostra Total da Análise de Eficácia

Referência	Tipo de Estudo	N	Idade média/mediana* (Intervalo)	% Masculino	Estadio (TNM/AJCC)	Dim. Tumoral (cm)	ECOG	QT pre-RT	QT conc	QT manutenção	Técnica RT	Preec média (D /Gy)	Preec média (d /Gy)	BED/Gy médio	OTT dias média	Avaliação de resposta local	CR	PR	SD	PD	LC	RR	OS/% 12ms	PF5% 12ms	PF3/ms	OS/ms
Morganti (2003)1	Retrospective	17	64 (36-76)*	52,9	cT4 ND-N1	4.3±0.1	0-2	None	5FU	None	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	WHO	0,0	11,8	NR	NR	NR	11,8	22,7	0	5,1	7,5
Morganti (2003)2	Retrospective	13	65 (36-76)*	61,5	cT4 ND-N1	4.3±0.2	0-2	None	5FU	None	3DCRT	59,4	1,8	55,7	44,2	WHO	0,0	15,4	NR	NR	NR	15,4	43,9	50,8	10,2	10,3
Ishii (1997)	Phase II	20	61 (37-75)*	60	NR	NR	0-2	None	5FU	5FU	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	WHO	0	10	80	10	90	10	41,8	29,5	4,9	10,3
Boz (2001)	Prospective	42	65(40-76)*	69	ND-1	4 (2-5.5)	NR	None	5 FU	None	3DCRT	59,4	1,8	55,7	44,2	WHO	0,0	23,8	76,2	0	100,0	23,8	28	37	6,2	9,1
Osti (2001)	NR	31	51.5 (31-72)*	58	NR	NR	0-2	None	5FU	5FU(71%)	3DCRT	62,1	1,8	57,6	46,3	WHO	0,0	45,2	54,8	0	100,0	45,2	NR	NR	NR	15,2
Fleher (1999)	Retrospective	18	64 (36-74)*	64	NR	NR	NR	None	5FU	None	3DCRT	45	1,8	45,7	33	NR	0,0	22,2	22,2	55,6	44,4	22,2	32	NR	6	9,0
Shinchi (2002)	Prospective randomized	16	62.9±2.8	62,5	IVA	4.5±0.3	KPS = 60	None	5FU	5FU	3DCRT	50,8	1,9	46,4	31,6	NR	0,0	31,3	56,3	12,5	87,5	31,3	53,3	NR	6,1	13,2
Morganti (2004)1	Phase I-II	15	64,1	73,3	T2-T4 ND-N1	4.3±1.2	1-2	None	5FU	None	3DCRT	39,6	1,8	41,9	28,8	CT	0,0	6,7	60	33,3	66,7	6,7	31,3	NR	NR	9,0
Morganti (2004)2	Phase I-II	15	63,5	60	T2-T4 ND-N1	4.3±1.2	1-2	None	5FU	None	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	CT	0,0	13,3	80	6,7	93,3	13,3	31,3	NR	NR	9,0
Morganti (2004)3	Phase I-II	20	59,3	55	T2-T4 ND-N1	4.3±1.2	1-2	None	5FU	None	3DCRT	59,4	1,8	55,7	44,2	CT	0,0	5,0	75	20	80,0	5,0	31,3	NR	NR	9,0
Li (2003)	Prospective randomized	16	69 (31-77)*	75	T4 ND-N1b	16.6±2.5	KPS 87±2	None	5FU	GEM(81%)	3DCRT	53,1	1,8	51,4	39,3	WHO	0,0	12,5	12,5	75	25,0	12,5	31	NR	2,7	6,7
Ueno (2004)	Phase I	29	59 (32-74)*	58,6	NR	NR	PS D-1	None	5FU	5FU	3DCRT HYPERF X	55,2	1,2	55,6	31	WHO	0,0	20,7	65,5	13,8	86,2	20,7	55,0	20,2	5,4	12,2
Wilowski (2009)	Phase II Randomized	31	NR	NR	III-IVA	NR	NR	None	5FU	None	3DCRT	50	1,9	38,3	35,7	WHO	0,0	19,4	16,1	64,5	35,5	19,4	18	12	4	9,6
Cohen (2005)	Phase III Randomized	55	64 (39-77)*	67,3	I-III	5 (1-12)	PS D-2	None	5FU MMC	None	3DCRT	59,4	1,8	55,7	44,2	WHO	0,0	9,1	NR	NR	NR	9,1	32	16,5	5,1	8,4
Andre (2000)	NR	32	56 (40-73)	56,3	T4	NR	WHO 0-2	None	5FU CIS	5FU CIS LV	3DCRT	45	1,8	45,7	33	WHO	3,1	6,3	62,5	28,1	71,9	9,4	30	31	NR	9,0
Azria (2002)	NR	27	63 (38-77)*	51,9	T3-T4 NX,ND-N1	NR	WHO 0-2	None	5FU CIS	GEM(41%)	3DCRT	42,5	2	45,0	30,7	RECIST	0,0	29,6	51,9	18,5	81,5	29,6	21	NR	4,4	9,0
Mawdsley (2002)	Prospective	22	65 (44-76)*	58,3	NR	4 (2.5-5)	WHO 0-2	None	5FU LV	5FU(20%)	3DCRT	45	1,8	45,7	33	WHO	22,7	45,5	13,6	18,2	81,8	68,2	48	NR	8	12,0
Micke (2005)	NR	110	62 (26-75)*	61,7	I-Va	NR	KPS=70	None	5FU LV	5FU LV	3DCRT HYPERF X	44,8	1,6	52,0	17,6	NR	6,4	23,6	29,1	40,9	59,1	30,0	46,6	40	8,6	10,3
Tada (2008)	Retrospective	18	62(39-79)*	61,1	NR	NR	PS D-2	None	5FU CIS	None	3DCRT	60	2	60,2	40	RECIST	0	0,0	83,3	16,7	83,3	0,0	39	NR	NR	9,3
Tsuji (2006)	Phase II	10	65 (49-78)*	60	IVA	NR	WHO 0-1	None	5FU CIS	None	3DCRT HYPERF X	45	1,5	51,8	19	NR	0,0	40,0	45	15	85,0	40,0	70	NR	NR	13,0

Referência	Tipo de Estudo	N	Idade média/mediana* (Intervalo)	% Masculino	Estadio (TNM/AJCC)	Dim. Tumoral (cm)	ECOG	QT pre-RT	QT conc	QT manutenção	Técnica RT	Prsec média (D/Gy)	Prsec média (d/Gy)	BED/Gy médio	OTT dias média	Avaliação de resposta local	CR	PR	SD	PD	LC	RR	OS%/12ms	PFS%/12ms	PFS/ma	OS/ma
Wolff (2001)	Phase I	17	62,5 (41-79)*	55,6	NR	NR	Zubrod 0-1	None	GEM	None	3DCRT HIPOFX	30	3	39,0	14	WHO	0,0	23,5	23,5	52,9	47,1	23,5	70,5	NR	NR	6,0
Lange (2002)	Retrospective	24	63 (39-74)*	37,5	NR	NR	0-2	None	GEM	GEM	3DCRT	24	8	43,2	14	WHO	4,2	25,0	50	20,8	79,2	29,2	46	NR	7	10,0
Pipas (2001)	Phase I	18	64(50-82)	52	I-III	NR	KPS ≥80	None	GEM	None	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	WHO	0,0	11,1	22,2	66,7	33,3	11,1	NR	NR	NR	NR
Ikeda (2002)	Phase I	15	NR	NR	NR	NR	NR	None	GEM	None	NR	50,4	1,8	49,4	37,2	NR	0,0	40,0	60	0	100,0	40,0	NR	NR	NR	NR
LI (2003)	Prospective randomized	18	68.5(45-83)*	72,2	T4 ND-N1b	23.1±6.0mm	KPS 89±2	None	GEM	GEM(78%)	3DCRT	45,36	1,8	45,9	33,3	WHO	22,2	27,8	22,2	27,8	72,2	50,0	56	NR	7,1	14,5
Brade (2007)	Phase I	10	61 (38-75)	53,6	T1-T3 ND-N1	NR	KPS≥70	None	GEM	None	3DCRT	43,75	1,75	43,8	33	WHO	10	10	30	50	50	20	NR	NR	8,8	14,9
Cengiz (2007)	Prospective	22	56 (43-72)*	59,1	IIB-III	≈5 (59%)	≈70(73%)	None	GEM	GEM+CIS(27%) 5FU(45%)	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	9,1	40,9	31,8	18,2	81,8	50,0	50	NR	NR	8,7
Magnino (2005)	Phase II	18	62 (49-75)*	56,5	T3-T4 ND-N1	4 (2,8-8)	0-2	None	GEM	None	3DCRT	45	1,8	45,7	33	RECIST	0,0	22,2	72,2	5,6	94,4	22,2	NR	NR	NR	12,0
Okusaka (2004)	Phase II	40	59 (43-73)*	45,2	NR	NR	0-1	None	GEM	GEM(61%)	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	WHO	0	22,5	65	12,5	87,5	22,5	28	18,9	4,4	9,5
Cardenes (2011)	Phase II	28	65 (36-78)	53,6	T2-T4 ND-N1	NR	0-1	None	GEM	GEM	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	0,0	21,4	57,1	17,9	91,7	21,4	30	NR	6	10,3
Oya (2006)	Phase I	24	64 (41-75)*	65,4	III-IV	NR	PS 0-2	None	GEM	GEM	3DCRT+ARC	53,1	1,8	48,9	44,3	RECIST	0,0	29,2	66,7	4,2	100,0	29,2	61	NR	NR	13,7
Mattlucci (2010)	Phase II	40	62 (36-76)*	55	T3-T4 ND-N1	CTV 32(100-103)cm3	0-2	None	GEM	GEM(76%)	3DCRT	40,9	1,8	42,6	29,8	WHO	10	20	45	25	75	30	70	NR	NR	15,5
Maemura (2008)1	Prospective	16	64,5	64,7	Ia-IV	4,8±1,5	KPS mean 81	None	GEM	None	3DCRT	50,4	1,8	46,9	41,3	NR	0,0	37,5	50	12,5	82,4	35,3	37,5	NR	NR	15,4
Maemura (2008)2	Prospective	18	62,1	55,6	Ia-IV	4,3±0,5	KPS mean 76	None	GEM	None	3DCRT HYPERF X	50	1,25	47,3	35,5	NR	0,0	33,3	61,1	5,6	88,9	33,3	47,1	NR	NR	15,9
Girard (2010)	Phase I	35	58 (38-73)*	65,7	T2-T3 ND-N1	3 (1,2-7)	0-2	None	GEM	GEM(80%)	3DCRT	50	2	52,6	33	WHO	0,0	37,1	60	2,9	97,1	37,1	31	NR	NR	10,6
Huang (2009)	Retrospective	55	64 (39-88)*	60	III ND-N1	20 (4-88)cm2	NR	None	GEM	GEM	3DCRT	50,4	1,4	47,4	34,75	WHO	3,6	38,2	27,3	30,9	69,1	41,8	52	18,6	5,9	12,4
Igarashi (2008)	Retrospective	15	62.2 (50-73)	60	NR	4.8	0-2	None	GEM	GEM	3DCRT	46,8	1,4	49,0	32,1	WHO	6,7	26,7	60	6,7	93,3	33,3	60	40	8	15,0
Shibuya (2011)	Phase II	21	65 (35-74)*	60	III-IV	~3(14%); ≈3(86%)	0-2	None	GEM	GEM(62%)	3DCRT+ARC	54	1,8	52,0	40	RECIST	0,0	28,6	71,4	0	100	28,6	74	47	12	16,6
Loehrer (2011)	Prospective randomized	34	66 (47-84)*	55,9	NR	NR	0-1	None	GEM	GEM	3DCRT	45,9	1,8	39,1	27,8	RECIST	0	6	68	26	74	6	50	20	6	11,1

Referência	Tipo de Estudo	N	Idade média(median) (Intervalo)	% Masculino	Estadio (TNM/AJCC)	Dim. Tumoral (cm)	ECOG	QT pre-RT	QT conc	QT manutenção	Técnica RT	Prsec média (D /Gy)	Prsec média (d /Gy)	BED/Gy médio	OTT dias média	Avaliação de resposta local	CR	PR	SD	PD	LC	RR	OS% 12ms	PF5% 12ms	PFS/ms	OS/ms
Ogawa (2012)	NR	51	64 (40-83)*	NR	T2-T4 ND-N1	3,9 (1.4-10)	0-3	None	GEM	GEM(49%) or 5FU(6%) or S-1(5%)	3DCRT	51,1	1,8	53,3	34,8	WHO	0,0	49,0	47,1	3,9	96,1	49,0	62,5	10,8 (2y)	NR	15,5
Brunner (2003)	Phase I	28	61 (35-72)*	75	2,2	PTV 281(80-887)* cm3	0-1	None	GEM CIS	None	3DCRT	55,8	1,8	53,2	41,4	WHO	0,0	28,6	71,4	0	100,0	28,6	NR	NR	NR	11,0
Wilkowski (2004)	NR	47	61 (22-76)*	61,7	III-IVa	NR	KPS 100-70	None	GEM CIS	GEM CIS	3DCRT	47,5	1,8	49,2	33	WHO	19,1	48,9	31,9	0	100,0	68,1	30	17	5,5	7,5
Haddock (2007)	Phase II	47	68 (43-79)*	60,4	ND-N+	NR	0-1	None	GEM CIS	GEM(55%)	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	NR	4,3	4,3	70,2	21,3	78,7	8,5	40,4	19,6	7,3	10,2
Micke (2005)	NR	15	57 (41-69)*	60	I-IVa	NR	KPS=70	None	GEM CIS	GEM	3DCRT HYPERF X	44,8	1,6	52,0	17,6	NR	6,7	26,7	40	26,7	73,3	33,3	54,9	40	11,1	13,8
Hong (2008)	NR	41	59 (37-72)*	53,7	IIA-III	NR	0-2	None	GEM 1CIS	GEM CIS (83.3%)	3DCRT	45	1,8	45,7	33	WHO	4,9	19,5	63,4	12,2	87,8	24,4	63,3	NR	NR	12,6
Wilkowski (2009)	Phase II Randomized	32	NR	NR	III-IVA	NR	NR	None	GEM CIS	None	3DCRT	51	2	52,4	35,2	WHO	6,3	15,6	34,4	43,8	56,3	21,9	27,5	10	5,6	9,3
Kornek (2001)	Phase I	15	62 (45-75)*	53,3	III-IVa	4 (2-9)	WHO 0-2	None	GEM MMC	GEM MMC	3DCRT	36	1,8	39,0	26	WHO	0,0	6,7	66,7	26,7	73,3	6,7	13,3	NR	5,5	8,3
Chung (2004)	Prospective randomized	22	62(51-74)	59,1	NR	4,3±1,5(3-9)	KPS=60	None	GEM DOX	GEM DOX	3DCRT	45	1,8	45,7	33	WHO	0,0	13,6	63,6	22,7	77,3	13,6	50	NR	12	12,0
Wilkowski (2006)	NR	32	69,9 (95%CI 52,9-82,7)*	62,5	III-IVa	NR	0-2	None	GEM 5FU	GEM CIS (59%)	3DCRT	47,5	1,9	49,2	33	WHO	6,3	56,3	37,5	0,0	100	62,5	60	NR	9,2	13,0
Maurel (2006)	Phase I	15	60 (42-76)*	38,9	NR	4,3 (3-7)	0-1	None	GEM Gefitinib	Gefitinib	3DCRT	45	1,8	45,7	33	RECIST	0,0	6,7	46,7	46,7	53,3	6,7	30	NR	3,7	7,5
Duffy (2008)	Phase I	17	58 (44-79)*	55	NR	NR	0-1	None	GEM ERLO	GEM ERLO (62%)	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	0,0	35,3	52,9	11,8	88,2	35,3	82,8	NR	NR	18,7
Gojll (2015)	Phase I-II	24	68(11-81)*	44	IIA-III	4,2(2,4-8,6)	0-2	None	GEM S-1	None	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	4,2	20,8	66,7	8,3	91,7	25,0	73	37,5	11	16,0
Flore (2015)	Prospective	21	67 (43-75)*	61,5	NR	NR	0	None	GEM CET	GEM(71%) other(24%)	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	WHO	0,0	23,8	52,4	23,8	76,2	23,8	66	NR	NR	15,3
Iannitti (2005)	Phase I	13	62 (42-83)*	NR	NR	NR	0-1	None	GEM PAC ERLO	ER	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	NR	0,0	46,2	NR	NR	NR	46,2	NR	NR	NR	14,0
Safran (2001)	NR	42	64 (42-85)*	57,8	T1-T4 ND-N1	<5(70%); ≥5(30%)	NR	None	PAC	None	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	WHO	0,0	26,2	50,0	23,8	76,2	26,2	30	NR	NR	8,0
Ashamalla (2003)	Phase I-II	17	64 (45-80)*	30	NR	NR	KPS 70	None	PAC	GEM(6%) 5FU(6%)	3DCRT HYPERF X	63,8	1,1	59,1	40	WHO	11,8	17,6	58,8	11,8	88,2	29,4	45	NR	NR	10,0
Chung (2004)	Prospective randomized	24	61,5(39-74)	41,7	NR	4±1,3(2-7)	KPS=60	None	PAC DOX	GEM DOX	3DCRT	45	1,8	45,7	33	WHO	0,0	25,0	54,2	20,8	79,2	25,0	62,5	NR	12,5	14,0
Salf (2007)	Phase II	20	58 (51-79)*	65	I-III	NR	0-2	None	CAP	CAP	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	0,0	20,0	65,0	15,0	85	20	58	NR	NR	12,0
Crane (2009)	Phase II	82	63 (32-83)*	64	IA-III	NR	Zubro 0-1	None	BEV CAP	GEM BEV	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	0,0	25,6	61,0	13,4	86,6	25,6	47	30	8,6	11,9
Ducruex (2014)	Phase II	47	61(40-75)*	60,8	NR	4(1,5-8,4)	KPS=70	None	CIS DCT	None	NR	54	1,8	42,1	29,9	RECIST	12,8	17,0	55,3	14,9	85,1	29,8	41	10	5,5	9,6

Referência	Tipo de Estudo	N	Idade média/mediana* (Intervalo)	% Masculino	Estadio (TNM/AJCC)	Dim. Tumoral (cm)	ECOG	QT pre-RT	QT conc	QT manutenção	Técnica RT	Préc média (D /Gy)	Préc média (d /Gy)	BED/Gy médio	OTT dias média	Avaliação de resposta local	CR	PR	SD	PD	LC	RR	OS/% 12ms	PFS% 12ms	PFS/ms	OS/ms
Sudo (2011)	Phase II Prospective	34	63 (42-78)*	52,9	NR	3,9 (2,9-6,6)	0-2	None	S-1	S-1(97%) GEM(90%)	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	0,0	11,8	85,3	2,9	97,1	11,8	70,6	NR	8,7	16,8
Ikeda (2013)	Phase II	59	64 (31-80)*	56,1	T4 ND-N1	3,6 (2-6,5)	0-1	None	S-1	S-1(89%)	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	0,0	27,1	67,8	5,1	94,9	27,1	72	32	9,7	16,2
Shinchi (2012)	Phase II	50	66(49-78)*	48	T3-T4 ND-N1	NR	0-1	None	S-1	S-1(80%)	3DCRT	40	1,25	44,0	20,4	RECIST	0,0	30	46	24	76,0	30,0	62	NR	6,7	14,3
Kim (2009)	Phase II	25	67.5 (44-88)*	68	III	3.4 (2-7)	0-2	None	S-1	GEM(75%)	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	0,0	24,0	44	32	68,0	24,0	43	29	6,5	12,9
Rafferty (2013)	Phase I	18	59.5 (47-79)	44	T3-T4 ND-N1	NR	0-2	None	GEM OX ERLO	None	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	5,6	6	77,8	11,1	88,9	11,1	NR	NR	7,1	10,8
Tull (2019)	Phase I	30	68 (60-77)	40	T3-4 ND-1	NR	0-1	None	GEM Vellparib	None	IMRT	36	2,4	44,6	19	RECIST	0	3,3	93,3	3,3	96,7	3,3	35	NR	9,8	14,6
Milano (2004)	Retrospective	11	55 (19-81)*	NR	T2-T4 Nx-1	NR	0-1	None	5FU	None	IMRT	51,3	1,8	50,1	37,9	NR	9,1	45,5	27,3	18,2	81,8	54,5	58	NR	5,9	13,4
Bai (2003)	Phase I	16	64 (46-72)*	57,1	NR	NR	KPS >70	None	5FU or GEM	None	3DCRT + IMRT boost	55,5	5	57,2	30,9	WHO	0	31,3	NR	NR	NR	31,3	35	NR	NR	NR
Chang (2012)	NR	39	62(39-90)*	53,8	T3-T4 ND-N1	3,6 (1,5-5,8)	0-1	None	GEM S-1 CIS	NR	IMRT Tomo	55,1	2,5	63,2	30,2	RECIST	0,0	35,9	59,0	5,1	94,9	35,9	NR	NR	NR	13,4
Lin (2015)	Retrospective	21	59 (35-84)*	61,9	IIB-IV	4.28±1.1	0-2	None	mFOLFOX(43%)	None	IMRT	47,5	1,9	54,7	24	RECIST	9,5	23,8	23,8	42,9	57,1	33,3	70,7	NR	NR	13,0
Son (2012)	Retrospective	9	63.9 (42-74)	77,8	T4 ND-N1	PTV 203±57cm3 ; PTV 143±5.3cm	0-2	None	5FU	GEM	IMRT HYPOFX Tomo	47,5	2,75	50,3	22,5	RECIST	0	55,6	44,4	0	100,0	55,6	NR	NR	7,6	12,1
Lewis (2019)	Phase II	30	60 (50-62)	80	T1-3 ND-1	1.1 (0.7-2.5)	0-2	None	GEM	None	IMRT	57	2,3	62,6	33	RECIST	0	66,7	26,7	6,7	93,3	66,7	55	67,5	10,9	14,6
Shen (2010)	NR	20	54 (42-78)*	70	II-III	PTV 47 (26-64) cm3	KPS 70-90	None	NR	NR	SBRT CK	43,75	9,9	86,4	4	RECIST	30	45	15	10	90	75	NR	NR	NR	NR
Hoyer (2005)	Phase II	15	61 (43-76)*	54,5	T1-T3 ND	3.8 (2-6.1)	0-2	None	None	NR	SBRT Primus Clinac	37,5	10,8	83,8	6,5	WHO	0,0	13,3	46,7	40	60,0	13,3	5	9	4,8	5,7
Lin (2015)	Retrospective	20	64 (37-85)	75	IIB-IV	4.24±0.038	NR	None	mFOLFOX (70%)	None	SBRT CK	40	8	72,5	4	RECIST	20,0	40,0	35	5	95,0	60,0	80	NR	NR	20,0
Mahadevan (2010)	Retrospective	36	65 (43-88)	72,2	NR	79.2 (16-223) cm3	NR	None	None	GEM(86%)	SBRT CK	29,3	10	60,8	2	NR	NR	61	17	22	78	61	52	35	9,6	14,3
Choi (2006)*	Retrospective	15	60 (40-83)*	68,4	NR	PTV 27-254 cm3	0-3	Chemo(25%)	None	None	SBRT CK	33	12	79,4	2	WHO	0,0	46,7	26,7	26,7	73,3	46,7	36,8	5,3	5	11,0
Seo (2009)*	Retrospective	25	63 (40-74)*	43,3	T4 ND-N1	GTV 41 (21-96) ml	0-2	Chemo(20%)	GEM(70%) TS-1(10%) None(30%)	None	3DCRT + SBRT CK boost	55,5	17,5	81,6	27,4	RECIST	0,0	68,0	20	12	88,0	68,0	60	35,5	10	14,0

Referência	Tipo de Estudo	N	Idade média/mediana* (Intervalo)	% Masculino	Estadio (TNM/AJCC)	Dim. Tumoral (cm)	ECOG	QT pre-RT	QT conc	QT manutenção	Técnica RT	Preec média (D /Gy)	Preec média (d /Gy)	BED/Gy médio	OTT dias média	Avaliação de resposta local	CR	PR	SD	PD	LC	RR	OS/% 12ms	PFS% 12ms	PFS/ms	OS/ms
Laurent (2009)	Phase I-II	17	60,5 (43-72)	55	NR	NR	0-1	GEM OX	GEM OX	None	3DCRT	45	1,8	46	33	WHO	5,9	17,6	NR	NR	NR	23,5	NR	NR	8	17,0
Kornek (2000)	Phase II	38	60 (30-70)	42	III-IVa	4 (2-9)	WHO 0-2	SFU LV CIS	SFU LV CIS (2nd and 3rd cycle RT was delivered)	SFU LV CIS (6 courses)	3DCRT	55	1,8	52,7	40,8	WHO	10,5	36,8	34,2	16,4	81,6	47,4	53	35	10	14,0
Crane (2006)	Phase I	44	58 (41-80)	52	NR	NR	NR	BEV (2wk before RT)	BEV CAP	BEV	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	WHO	0	20,5	77,3	2,3	97,7	20,5	NR	17	6,2	11,6
Brade (2007)	Phase I-II	21	64 (41-80)	51	T1-3 ND-1	NR	NR	GEM	GEM	None	3DCRT	52,5	1,8	49,9	40	WHO	0,0	9,5	33,3	57,1	42,9	9,5	72,5	NR	9,3	16,2
Murphy (2007)	Phase I	74	64,5 (41-86)	61	T3-T4 N0 N1	NR	NR	GEM CIS CAP (34%)	GEM	GEM CIS CAP (88%)	3DCRT	36	2,4	44,6	19	RECIST	0	14,9	73,0	12,2	87,8	14,9	46,0	NR	NR	11,2
Small (2008)	Phase II	39	59,5 (41-81)	59	T1-T4 ND-N1	NR	Zurrod 0-2	GEM	GEM	GEM (cycle 3)	3DCRT	36	2,4	44,6	19	RECIST	2,6	2,6	79,5	5,1	84,6	5,1	73	NR	NR	NR
Mukherjee (2013)1	Phase II Randomized	26	63,1 (56,5-70,2)	47	NR	Longest diam: 4±1,2	WHO 0-2	GEM CAP	GEM CAP + GEM	None	3DCRT/I MRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	6	19	67	14	92	25	64,2	NR	12	13,4
Mukherjee (2013)2	Phase II Randomized	25	66,0 (57,7-70,3)	63	NR	Longest diam: 4±1,5	WHO 0-2	GEM CAP	GEM CAP + CAP	None	3DCRT/I MRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	0	17	63	14	80	17	79,2	NR	10,4	15,2
Moursau-Zabotto (2008)	Phase II	50	65,7 (37-80)	51	NR	NR	WHO 0-2	GEM OX	SFU OX	None	3DCRT	55	1,7	63,4	37,9	RECIST	4	22	36	26	62	26	52,1	NR	9,4	12,6
Sohal (2013)	Phase II	18	60(39-80)	37	T3-T4 ND-N1	NR	0-1	GEM OX BEV	SFU OX BEV	None	3DCRT	59,4	1,8	55,7	44,2	RECIST	5,6	5,6	88,9	0	100	11	58	37	9,5	14,6
Goldstein (2007)	Phase II	41	63,9 (30-79)	36,6	T1-T4 ND-N1	NR	0-2	GEM	SFU	GEM	3DCRT	54	1,8	52,0	40	RECIST	7,3	4,9	58,5	14,6	70,7	12,2	46,3	21	7,1	11,7
Epelbaum (2002)	Phase II	20	66 (38-84)	40	T1-T4 ND-N1	NR	0-3	GEM	GEM	GEM	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	WHO	15	20	30	35	65	35	30	NR	NR	8,0
Ch ang (2011)	Phase II	50	58,5 (29-80)	52	NR	NR	0-2	GEM OX SFU LV	GEM	None	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	6	28	42	12	76	34	28	NR	9,3	14,5
Crane (2011)	Phase II	60	62 (39-75)	52,2	T3-4 ND-1	NR	0-1	GEM OX CET	CAP CET	CET	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	WHO	0	20	48,3	26,7	95,0	20	66	22,8	12,5	19,2
Flore (2017)	Phase II	27	63,5 (40-75)	50	NR	NR	0-1	GEM OX	GEM	None	3DCRT	56,7	1,8	53,9	42,1	RECIST	0	26	55,6	18,5	82	26	77	70	20	19,2
Gillmore (2010)	Retrospective	48	62 (40-79)	52,1	NR	NR	0-2	GEM GEMCAP GEMCIS	GEM GEMCIS CAP SFU	None	3DCRT	47,7	1,8	47,6	35,1	RECIST	2,1	29,2	50	14,6	81,3	31	79,1	NR	NR	17,0
Goldstein (2012)	Phase II	46	62 (44-81)	66	T1-4 ND-1	NR	0-2	GEM OX	SFU	GEM OX	3DCRT	54	1,8	52,0	40	RECIST	0	34,8	54,3	10,9	87	35	70,2	38	11	15,7
Youl (2014)	Retrospective	74	62,8 (33,4-86,3)	62,2	T1-4 ND-2	NR	NR	GEM	GEM	None	3DCRT/I MRT	52,5	1,8	49,9	40	WHO	0	1,4	60,8	21,5	62	1,4	53,6	40	8,7	14,5

Referência	Tipo de Estudo	N	Idade média/mediana* (Intervalo)	% Mesotino	Estadio (TNM/AJCC)	Dim. Tumoral (cm)	ECOG	QT pre-RT	QT conc	QT manutenção	Técnica RT	Preec média (D /Gy)	Preec média (d /Gy)	BED/Gy médio	OTT dias média	Avaliação de resposta local	CR	PR	SD	PD	LC	RR	OS% 12ms	PFS% 12ms	PFS/ms	OS/ms
Nakachi (2010)	Phase II	20	63,5 (33-75)	50	T3-4 NO-2	40,5 (13-100)mm	0-1	GEM S-1	GEM	GEM	3DCRT	30	3	39,0	12	RECIST	0	25	75	0	100	25	54,2	20	8,1	14,4
Miehra (2005)	Phase II	17	67 (44-87)	70	NR	NR	0-2	IRIN GEM	GEM	None	3DCRT	48	1,8	49,2	33	RECIST	0	11,8	64,7	23,5	76,5	12	25	NR	5,1	8,8
Mayahara (2012)	Retrospective	26	65 (42-81)	53	Tx ND-1	4,5 (2.1-7.8)	NR	GEM	SFU S-1	None	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	0	3,8	84,6	11,5	88,5	4	33,3	39,1	9,8	8,8
Maemura (2017)	Cohort	15	66 (43-83)	47	NR	3.3±0.83	NR	GEM S-1	S-1	None	3DCRT	56	1,4	43,4	54	RECIST	0	53	40	7	93	53	33,3	NR	15,4	23,4
Leone (2012)	Phase II	83 (43-75)	21/18	53,8	NR	NR	0-2	GEMOX	GEM	None	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	RECIST	0	23,1	51,3	17,9	74,4	23	65	40	from registrar	NR
Kurt (2006)	Phase II	24	57 (40-71)	71	NR	NR	0-2	GEM SFU	GEM	None	3DCRT	50,4	1,8	49,4	37,2	WHO	8	21	21	50	50	29	29	NR	6	11,0
Kim (2012)	Phase II	31	55 (41-71)	54	NR	NR	0-2	GEM	CAP	GEM	3DCRT	55,8	1,8	53,2	41,4	RECIST	0	12,9	71,0	41,9	83,9	13	69,1	35	7,2	16,8
Esaota (2013)	Phase II	34	60 (28-78)	54	NR	NR	0-2	GEM OX CET	CAP daily on RT days	None	IMRT	50,0	1,7	52,6	40	RECIST	2,9	0,0	52,9	17,6	55,9	2,9	55	42,5	10,4	11,8
Badiyan (2016)	Phase I-II	32	60 (41-73)	41	NR	PTV 191 (101-531) cm3	NR	FOLIRINOX GEMbased	GEM	None	IMRT	55,6	2	55	39,3	RECIST	12,5	28,1	31,3	28,1	71,9	40,6	22,9	13,9	15,8	23,1
Tunceroğlu (2012)	Cohort	20	66 (40-87)	54	T2-4 NO-1	NR	0-2	GEM (85%)	GEM (35%) SFU (60%) Both (5%)	None	IMRT	52,2	2,1	55,7	33	RECIST	5,0	5,0	85	5	95	10	55	90	5,9	11,6
Passoni (2013)	Phase I	24	60 (45-73)	48	III-IV	NR	NR	CIS based (92%pat) GEM	CAP	None	IMRT	58	4	80	19	RECIST	0,0	20,8	66,7	12,5	87,5	20,8	75	45	12,1	19,7
Ben-Josef (2012)	Phase I-II	51	63 (48-83)*	60	NR	3.7 (1.6-7.1)	0-2	GEM	GEM	GEM(78%)	IMRT	55,0	2,2	41,3	33	NR	0	33	67	0	100	33	73	NR	NR	14,8
Valnshteln (2013)	Phase I-II	34	62±7.7*	60,5	T3-T4 ND-N1	GTV 47.9±44(17.1-169.6) cm3*	Zubrod D 2	GEM(1cycle)	GEM	GEM	IMRT	55	2,2	59,8	33	NR	0,0	29,4	67,6	2,9	97,1	29,4	NR	NR	8,6	13,2

Referência	Tipo de Estudo	N	Idade média/mediana* (Intervalo)	% Masculino	Estadio (TNM/AJCC)	Dim. Tumoral (cm)	ECOG	QT pre-RT	QT conc	QT manutenção	Técnica RT	Préc média (D /Gy)	Préc média (d /Gy)	BED/Gy médio	OTT dias média	Avaliação de resposta local	CR	PR	SD	PD	LC	RR	OS% 12ms	PFS% 12ms	PFS/ms	OS/ms
Huguet (2016)	Cohort	128	64,5 (36,7–84,1)	53	NR	3,5 (1,2–8,9)	NR	GEM-based (75%) FOLFIRINOX (25%)	GEM 5FU	None	IMRT	53,2	1,9	53,3	37,2	RECIST	2	30	58	10	89	31	86	NR	NR	23,0
Pollina (2010)	Prospective	23	68 (44-75)*	65,2	T3-T4 N+	164 (108-350) mm3	NR	GEM(6 wks)	None	None	SBRT CK	30	10	60,0	2	RECIST	8,7	60,9	13,0	17,4	82,6	69,6	39,1	NR	7,3	10,6
Didoikar (2010)	Prospective	85	66 (36-88)	58,8	T3-T4 ND N1	59,7 (9,8-223,3) cm3	NR	GEM(57%)	None	GEM or GEMbased	SBRT CK	22,5	7,5	39,7	2	RECIST	11,8	31,8	48,2	8,2	91,8	43,5	50	NR	9	13,4
Goyal (2012)	Prospective	16	74 (54-91)	42,1	NR	GTV 57,2(10,1-118) cm3	NR	GEM(68%)	None	None	SBRT CK	25	15,8	72,95	1	RECIST	12,5	31,3	37,5	18,8	81,3	43,8	76	NR	NR	14,8
Scorsetti (2011)	NR	9	62 (52-83)*	66,7	NR	3,1(1,8-6,1)	0-1	NR	None	NR	SBRT RA	45	7,5	78,8	5	WHO	0,0	11,1	66,7	22,2	77,8	11,1	NR	NR	NR	NR
Gurka (2013)	Retrospective	10	62,5 (50-79)	50	T3-T4 ND-N1	NR	0-1	GEM (3wks)	GEM	GEM(80%) + salvage therapy(30%)	SBRT CK	25	5	37,5	4	RECIST	0,0	20,0	70	10	90,0	20,0	50	20	6,8	12,2
Gurka (2017)	Retrospective	33	70 (45-90)	NR	T1-T4 ND-N1	PTV 278(129-548) mL*	0-3	GEM(66%) mFOLFOX(28%) others(6%)	Chemo given wk before SBRT during wk off(89%)	NR	SBRT CK	27,5	5,5	42,8	4	RECIST	0,0	3,0	93,9	3,0	97,0	3,0	NR	NR	9,2	14,3
Song (2015)	Retrospective	59	62 (28-86)*	45,8	NR	27,1 ml (13,0-125,1ml)	NR	NR	NR	NR	SBRT CK	43,3	9	80,9	4,3	RECIST	13,6	52,5	20,3	13,6	86,4	66,1	53,9	NR	NR	12,5
Tozzi (2013)	Prospective	28	67 (43-87)	66,7	T2-T4 ND-N1	CTV 25,6(3,2-78,8) cm3*	NR	GEM GEMOX GEM-SFU PEF-G(100%) Surg(30%)	None	None	SBRT/IM RT(VMAT)	40,5	6,75	68,2	7	RECIST	0,0	25,0	60,7	14,3	85,7	25,0	47	25	8	11,0
Herman (2015)	Phase II	46	67 (35-87)*	63,3	NR	PTV 71,4(31,9-225,2) cm3*	0-1	GEM(90%)3 wks	None	GEM	SBRT/IM RT(VMAT)	33	6,6	54,8	6	RECIST	NR	15,2	NR	NR	NR	15,2	59	32	7,8	13,9
Shen (2019)	Retrospective	56	62 (38-84)	57,1	T1-2 ND-1	<4cm 70% >4cm 30%	0-2	GEM-CAP	None	GEM-CAP	SBRT	40	5	47,5	9,2	RECIST	8,9	57,1	26,8	7,1	92,9	66,1	82,1	48,2	12	19,0
Quan (2017)	Phase II	32	71,8 (50,6-81,1)	57,1	T1-4 ND-1	NR	0-1	GEM CAP	None	None	SBRT	36	12	79,2	2,2	RECIST	0	3,1	78,1	6,3	81,3	3	72	70,5	23,8	21,3

ANEXO 2 – BED

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

Anexo 1 - Fórmula de BED

BED – Dose Biologicamente Efetiva é uma medida da dose biológica efetiva fornecida, para comparar efeitos de diferentes esquemas de fracionamento. É dependente da dose por fração (d) e a dose fornecida em número de frações a um determinado tecido caracterizada pela constante do modelo linear quadrático α/β . Os valores de BED são expressos em Gy (Jones, Dale, Deehan, Hopkins, & Morgan, 2001).

ANEXO 3 – Critérios WHO vs RECIST

	WHO	RECIST
Measurability	Measurable, bidimensional Non-measurable/evaluable	Measurable, unidimensional: Conventional method ≥ 20 mm; Spiral CT ≥ 10 mm; Target versus non-target lesion Non-measurable
Objective response		
Complete response (CR)	Disappearance of all known lesion(s); confirmed at 4 weeks	Disappearance of all known lesion(s); confirmed at 4 weeks
Partial response (PR)	At least 50% decrease; confirmed at 4 weeks	At least 30% decrease; confirmed at 4 weeks
Stable disease (SD)	Neither PR nor PD criteria met	Neither PR nor PD criteria met
Progressive disease (PD)	25% increase; no CR, PR or SD documented before increased disease, or new lesion(s)	20% increase; no CR, PR, or SD documented before increased disease, or new lesion(s)

Anexo 2 – Critérios das metodologias de avaliação de resposta ao tratamento e definição de controlo local da OMS (WHO) e RECIST (Park et al., 2003)

ANEXO 4 – Ficha de Leitura da Revisão Bibliográfica de ACE

Referência	Base de Dados	Artigo	País	Tipo de Artigo	Palavras-Chave	Metodologia ACE
Coyle et al., 2017	ScienceDirect	Cost-Effectiveness Analysis of Systemic Therapies in Advanced Pancreatic Cancer in the Canadian Health Care System	Canadá	Cohort	APC, Bayesian network meta-analysis, Chemotherapy, CEA, Economic evaluation, Gemcitabine.	QALYs
Leung, Chan, & Muo, 2016	PubMed	Cost-effectiveness of Gemcitabine Plus Modern Radiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer	China	Cohort	Cost-effectiveness, Economic evaluation, LAPC, SBRT.	QALYs
Gérard et al., 2017	ScienceDirect	A systematic review of economic evaluation in pancreatic ductal adenocarcinoma	França	Revisão Sistemática	CEA, Cost-utility analysis, Economic evaluation, Pancreatic ductal adenocarcinoma, QALY.	QALYs, ICER e ICUR
Hinde et al., 2018	ScienceDirect	The cost-effectiveness of the Manchester 'lung health checks', a community based lung cancer low-dose CT screening pilot	Reino Unido	Cohort	Screening, Lung cancer, Economic evaluation, Cost-effectiveness, Early detection, Low-dose CT.	QALYs
Ye, Lu, Yang, & Wu, 2018	PubMed	Economic Evaluation of Letrozole for Early Breast Cancer in a Health Resource-Limited Setting	China	Cohort	-	QALYs e ICER
Wernicke et al., 2016	PubMed	The cost-effectiveness of surgical resection and cesium-131 intraoperative brachytherapy versus surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic brain tumors	EUA	Retrospectivo	Brain metastases, Cesium-131, Brachytherapy, Stereotactic radiosurgery, CEA, Economic evaluation, ICER, QALY.	QALYs e ICER
Shih et al., 2019	PubMed	Cost-effectiveness of an intervention to reduce fear of cancer recurrence: The ConquerFear randomized controlled trial	Austrália	Cohort	Cancer survivor, CEA, Cost-utility analysis, Economic evaluation, Fear of recurrence, Oncology, Randomized controlled trial.	QALYs e ICER
Shida et al., 2018	PubMed	Economic Evaluation of mFOLFOX6-based First-line Regimens for Unresectable Advanced or Recurrent Colorectal Cancer Using Clinical Decision Analysis	Japão	Cohort	Cost effectiveness, Colorectal cancer, Markov model, ICER.	ICER
Retèl et al., 2018	PubMed	Early cost-effectiveness of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) for second line treatment in advanced melanoma: a model-based economic evaluation	Países Baixos	Cohort	Tumor infiltrating lymphocytes, Ipilimumab, Advanced melanoma, Cost-effectiveness analysis, Coverage with evidence development, Personalized medicine.	QALYs e ICER
Raymakers, Regier, & Peacock, 2020	PubMed	Health-Related Quality of Life in Oncology Drug Reimbursement Submissions in Canada: A Review of Submissions to the pan-Canadian Oncology Drug Review	Canadá	Revisão Sistemática	Decision making, Health economics, Quality, Quality of life, Reimbursement.	QALYs e ICER
Fung, Horton, Zabih, Denburg, & Gupta, 2019	PubMed	Cost and cost-effectiveness of childhood cancer treatment in low-income and middle-income countries: a systematic review	Canadá	Revisão Sistemática	-	QALYs e DALYs
Raymakers et al., 2018	PubMed	Cost-Effectiveness Analyses of Lung Cancer Screening Strategies Using Low-Dose Computed Tomography: a Systematic Review	Canadá	Revisão Sistemática	-	QALYs
Raldow et al., 2019	PubMed	Cost-effectiveness of Short-Course Radiation Therapy vs Long-Course Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer	EUA	Cohort	-	QALYs e ICER
Peng et al., 2019	PubMed	Model-Based Economic Evaluation of Ceritinib and Platinum-Based Chemotherapy as First-Line Treatments for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in China	China	Cohort	Anaplastic lymphoma kinase, Ceritinib, Cost-effectiveness, Markov model, NSCLC.	QALYs e ICER

Referência	Base de Dados	Artigo	País	Tipo de Artigo	Palavras-Chave	Metodologia ACE
Nguyen et al., 2018	PubMed	Evaluation of Health Economics in Radiation Oncology: A Systematic Review	Canadá	Revisão Sistemática	-	QALYs e ICER
Mujica-Mota et al., 2018	PubMed	Everolimus, lutetium-177 DOTATATE and sunitinib for advanced, unresectable or metastatic neuroendocrine tumours with disease progression: a systematic review and cost-effectiveness analysis	Reino Unido	Revisão Sistemática	-	QALYs e ICER
Menon et al., 2017	PubMed	The cost-effectiveness of screening for ovarian cancer: results from the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)	Reino Unido	Cohort	-	QALYs e ICER
Liao et al., 2019	ScienceDirect	Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage III/IV nasopharyngeal carcinoma: A cost-effectiveness analysis	China	Cohort	Nasopharyngeal carcinoma, Cost-ineffective, ChemoRT, Nedaplatin, Markov model, Economic evaluation.	QALYs
Johnston et al., 2015	PubMed	Cost-effectiveness of therapies for melanoma	Canadá	Revisão Sistemática	Cost-effectiveness, Economic evaluation, Melanoma, Oncology, Review.	QALYs
Gyllensten, Koinberg, Carlström, Olsson, & Hansson Olofsson, 2019	PubMed	Economic evaluation of a person-centred care intervention in head and neck oncology: results from a randomized controlled trial	Suécia	Cohort	Person-centred care, Head and neck neoplasms, Health care costs, Randomized controlled trial, Patient care management.	EQ-5D
Guglieri-López et al., 2016	PubMed	Effectiveness, toxicity, and economic evaluation of ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma in the Spanish outpatient setting	Espanha	Cohort	Cost effectiveness, Ipilimumab, Metastatic melanoma, Survival outcomes.	Rácio de Custo Efetividade
Grochtdreis, König, Dobruschkin, von Amsberg, & Dams, 2018	PubMed	Cost-effectiveness analyses and cost analyses in castration-resistant prostate cancer: A systematic review	Alemanha	Revisão Sistemática	-	QALYs
Gray et al., 2018	PubMed	Health economic evaluation of a serum based blood test for brain tumour diagnosis: exploration of two clinical scenarios	Reino Unido	Cohort	-	QALYs e ICER
Gogate et al., 2019	PubMed	An updated systematic review of the cost-effectiveness of therapies for metastatic breast cancer	EUA	Revisão Sistemática	Systematic review, Metastatic breast cancer, Cost-effectiveness.	QALYs e ICER

Referência	Base de Dados	Artigo	País	Tipo de Artigo	Palavras-Chave	Metodologia ACE
Galve-Calvo, González-Haba, Gostkorzewicz, Martínez, & Pérez-Mitru, 2018	PubMed	Cost-effectiveness analysis of ribociclib versus palbociclib in the first-line treatment of HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer in Spain	Espanha	Cohort	Economic evaluation, CDK4/6 inhibitors, Breast cancer, Payers' perspective.	QALYs e LYGs
Fuentes-Alabi, Bhakta, Vasquez, Gupta, & Horton, 2018	PubMed	The Cost and Cost-Effectiveness of Childhood Cancer Treatment in El Salvador, Central America: A Report From the Childhood Cancer 2030 Network	El Salvador	Revisão	Cancer, Cost-effectiveness, Economic evaluation, Oncologic services, Pediatric hospitals.	DALYs
Doble et al., 2017	ScienceDirect	Cost-effectiveness of precision medicine in the fourth-line treatment of metastatic lung adenocarcinoma: An early decision analytic model of multiplex targeted sequencing	Austrália	Cohort	CEA, Economic evaluation, Genomic testing, Non-small cell lung cancer, Next-generation sequencing, Oncology.	QALYs e ICER
Ding et al., 2017	PubMed	Cost-effectiveness analysis of fulvestrant versus anastrozole as first-line treatment for hormone receptor-positive advanced breast cancer	China	Cohort	Advanced breast cancer, Anastrozole, Cost-effectiveness, Economic Evaluation, Fulvestrant.	QALYs e ICER
Campolina et al., 2018	PubMed	Health Economic Evaluations of Cancer in Brazil: A Systematic Review	Brasil	Revisão Sistemática	Costs and cost analysis, Cost-benefit analysis, Health care costs, Neoplasms, Brazil.	QALYs, DALYs e ICER
Almutairi et al., 2019	PubMed	Economic Evaluation of Talmogene Laherparepvec Plus Ipilimumab Combination Therapy vs Ipilimumab Monotherapy in Patients With Advanced Unresectable Melanoma	EUA	Cohort	-	QALYs, ICER e ICUR
Almeida et al., 2014	PubMed	Cost-effectiveness of transoral robotic surgery versus (chemo)radiotherapy for early T classification oropharyngeal carcinoma: A cost-utility analysis	Canadá	Cohort	Transoral robotic surgery (TORS), RT, Chemotherapy, Cost-utility, Dominant.	QALYs
Gandhoke, Smith, Niranjana, Sekula, & Lunsford, 2019	ScienceDirect	Comparing Microvascular Decompression with Gamma Knife Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia. A Cost-Effectiveness Analysis	EUA	Cohort	Cost-effectiveness, Gamma Knife radiosurgery, Microvascular decompression, Trigeminal neuralgia.	QALYs e ICER
Kim, Rajagopalan, Beriwal, & Smith, 2017	ScienceDirect	Cost-effectiveness Analysis of Stereotactic Radiosurgery Alone Versus Stereotactic Radiosurgery with Upfront Whole Brain Radiation Therapy for Brain Metastases	EUA	Cohort	Brain metastases, Cost-effectiveness, SRS, WBRT, willingness-to-pay.	QALYs e ICER
Richard et al., 2016	ScienceDirect	Cost-Effectiveness Analysis of Intensity Modulated Radiation Therapy versus 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Preoperative Treatment of Extremity Soft Tissue Sarcomas	EUA	Cohort	-	QALYs e ICER
Wright, Beaty, Thorson, Rojas, & Tement, 2019	PubMed	Cost-Effectiveness Analysis of Total Neoadjuvant Therapy Followed by Radical Resection Versus Conventional Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer	EUA	Cohort	Adjuvant chemotherapy, CEA, Locally advanced rectal cancer, Rectal cancer treatment, Total neoadjuvant therapy.	ICER
Lester-Coll et al., 2016	ScienceDirect	Cost-Effectiveness of Surgery, Stereotactic Body Radiation Therapy, and Systemic Therapy for Pulmonary Oligometastases	EUA	Cohort	-	QALYs e ICER

Referência	Base de Dados	Artigo	País	Tipo de Artigo	Palavras-Chave	Metodologia ACE
Verma, Mishra, & Mehta, 2016	PubMed	A Systematic Review of the Cost and Cost-Effectiveness Studies of Proton Radiotherapy	EUA	Revisão Sistemática	Cost-effectiveness, Health care economics, Operational costs, Proton radiation therapy.	QALYs e ICER
Zemplényi et al., 2018	PubMed	Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate cancer	Hungria	Cohort	Prostate cancer, RT, Cost-effectiveness analysis, Hypofractionation.	QALYs
Abreha, 2019	ScienceDirect	Model-based cost-effectiveness analysis of external beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer: a systematic review	Itália	Revisão Sistemática	Cost effectiveness, Markov model, Decision analysis, Radiation therapy, Economic evaluation, Prostate cancer.	QALYs e ICER
Sher, Tishler, Pham, & Punglia, 2018	PubMed	Cost-Effectiveness Analysis of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Proton Therapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma	EUA	Cohort	-	QALYs e ICER
Jensen & Debus, 2019	ScienceDirect	Cost-effectiveness analysis (CEA) of IMRT plus C12 boost vs IMRT only in adenoid cystic carcinoma (ACC) of the head and neck	Alemanha	Cohort	Cost-effectiveness, CEA, IMRT, C12, Adenoid cystic carcinoma, ACC, Malignant salivary gland tumours, MSGTs.	Anos de Vida e ICER
Wang, Wen, Zhang, Wang, & Li, 2019	ScienceDirect	Cost-effectiveness analysis of long-course oxaliplatin and bolus of fluorouracil based preoperative chemoradiotherapy vs. 5x5Gy radiation plus FOLFOX4 for locally advanced resectable rectal cancer	China	Cohort	Cost-effectiveness, Short-course RT, Long-course chemoRT, Rectal cancer, Hypofractional RT.	QALMs e ICER
Kim et al., 2017	ScienceDirect	Cost-Effectiveness Analysis of Stereotactic Body Radiation Therapy Compared With Radiofrequency Ablation for Inoperable Colorectal Liver Metastases	EUA	Cohort	-	QALYs e ICER
Chen et al., 2015	ScienceDirect	Toxicity and cost-effectiveness analysis of intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy for postoperative treatment of gynecologic cancers	EUA	Cohort	Cost-benefit analysis, IMRT, Conformal radiotherapy, Endometrial neoplasms, Uterine cervical neoplasms, Health care economics.	QALYs e ICER
Qian et al., 2017	PubMed	Cost-effectiveness of radiation and chemotherapy for high-risk low-grade glioma	EUA	Cohort	Brain Tumor, Chemotherapy, CEA, Low-grade glioma, RT.	QALYs
Vaidya et al., 2017	ScienceDirect	Health economics of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT-RT) for early breast cancer: a cost-effectiveness analysis in the United Kingdom	Reino Unido	Cohort	-	QALYs
Deshmukh et al., 2017	ScienceDirect	Cost-effectiveness Analysis Comparing Conventional, Hypofractionated, and Intraoperative Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer	EUA	Cohort	-	QALYs e ICER
Salcedo, Suen, & Bian, 2020	PubMed	Cost-effectiveness of chemoradiation followed by esophagectomy versus chemoradiation alone in squamous cell carcinoma of the esophagus	EUA	Cohort	Chemoradiotherapy, CEA, Economic evaluation, Esophageal squamous cell carcinoma, Esophagectomy, Markov process.	QALYs

Referência	Objetivo/Resumo
Coyle et al., 2017	Avaliar o custo-efetividade de vários agentes de QT no tratamento de LAPC, numa perspetiva de pagador de serviços de saúde pública, através de uma meta-análise previamente desenvolvida no Canadá. A análise foi realizada pelo modelo de Markov que estimou o efeito dos vários agentes de tratamento em custo e QALYs. Os autores concluem que, da perspetiva de pagador, o agente FOLFIRINOX é o melhor regime de tratamento atendendo ao critério de custo-efetividade.
Leung, Chan, & Muo, 2016	Avaliar a relação custo-efetividade da gemcitabina mais RT moderna <i>versus</i> apenas gemcitabina no tratamento de LAPC em Taiwan. Foi utilizado o modelo de Markov para comparar três abordagens terapêuticas: gemcitabina, gemcitabina+IMRT e gemcitabina+SBRT. O estudo indica que a combinação das terapias não é custo-efetiva atendendo às diretrizes da OMS em Taiwan.
Gérard et al., 2017	Analisar a qualidade das avaliações económicas relacionadas com o adenocarcinoma ductal do pâncreas, de forma a garantir a validade dos resultados. A revisão foi baseada em 32 avaliações económicas, que utilizaram diferentes metodologias. O estudo conclui que para aumentar a credibilidade das avaliações económicas, a sua qualidade deve ser melhorada. Os autores acrescentam que, ao longo dos anos, a qualidade tem vindo a melhorar, podendo estar relacionado com a necessidade de tomada de decisões em saúde.
Hinde et al., 2018	Este estudo reporta os resultados de uma avaliação de CT de baixas doses em Manchester, aplicando a metodologia de custo-efetividade para assegurar consistência de resultados do método de triagem em cancro do pulmão. Os autores concluem que o programa é custo-efetivo de acordo com recursos limitados do NHS (<i>national health service</i>). Na conclusão é, também, referido que são necessários mais estudos para perceber como pode ser melhorada a saúde dos pacientes mantendo a boa relação de custo-efetividade.
Ye, Lu, Yang, & Wu, 2018	Avaliar a relação custo-efetividade do letrozol em mulheres na pós-menopausa com recetor de estrogénio positivo para cancro da mama, num ambiente de recursos limitados em saúde. Foram estimados os custos e calculados os QALYs e ICER. Conclui-se que a terapia endócrina adjuvante com letrozol é uma estratégia custo-efetiva quando comparada com o tamoxifeno em mulheres com cancro da mama em estadios iniciais.
Wernicke et al., 2016	Avaliar o custo-efetividade de cirurgia e braquiterapia intraoperatória <i>versus</i> cirurgia e radiocirurgia em metástases cerebrais. Foram calculados custos, QALYs e ICER para pacientes que tinham realizado as técnicas referidas. O estudo prova que a abordagem mais custo-efetiva é cirurgia e braquiterapia relativamente a despesas hospitalares, QALYs e ICER.
Shih et al., 2019	Avaliar a eficácia da intervenção ConquerFear para reduzir o medo de recorrência de cancro em sobreviventes de cancro. O custo-efetividade desta intervenção foi avaliado numa perspetiva do setor da saúde. Após o cálculo de QALYs e ICER, os autores concluíram que a intervenção esta associada a modestos custos e pode traduzir-se num aumento de valor da moeda, porém são necessários mais estudos para demonstrar esses efeitos.
Shida et al., 2018	Neste estudo foram avaliados quatro modelos de QT utilizados na abordagem ao cancro colorretal. Através do modelo de Markov foi realizada a CEA, na perspetiva dos cuidados de saúde públicos. Entre os vários modelos de QT avaliados, o mFOLFOX 6 + Pmab demonstrou ser abordagem mais custo-efetiva.
Retèl et al., 2018	Um estudo económico foi realizado para comparar um novo tratamento de imunoterapia por infusão de linfócitos <i>versus</i> ipilimumab (imunoterapia) no tratamento de melanoma avançado. Foi utilizado o modelo de Markov para estimar custos e QALYs. Os autores concluem que o novo tratamento deverá gerar mais QALYs com um menor custo incremental.
Raymakers, Regier, & Peacock, 2020	No Canadá, a <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> realiza a avaliação e recomendação do reembolso de fármacos utilizados no tratamento de cancro, sendo um dos componentes a análise económica. O grupo que desenvolveu este estudo, avaliou todas as submissões de fármacos entre 2015 e 2018. Os autores observaram que o ganho incremental em QALYs, na maioria das novas tecnologias submetidas foi pequeno.
Fung, Horton, Zabih, Denburg, & Gupta, 2019	Esta revisão teve como objetivo sintetizar a informação existente relativamente ao tratamento de cancros pediátricos em países de rendimento médio. Os estudos incluídos representavam 22 países e nove patologias. Os autores concluíram que as abordagens terapêuticas utilizadas nestes países são bastante custo-efetivas, sendo necessários, mesmo assim, análises mais rigorosas.
Raymakers et al., 2016	Realizar uma revisão de literatura para avaliar o custo-efetividade do rastreio de cancro de pulmão através de CT de doses baixas. Os resultados foram muito variáveis, uma vez que eram sensíveis a vários parâmetros. Os autores concluem que o custo-efetividade do rastreio do cancro do pulmão com CT de doses baixas permanece inconclusivo e é expectável que a análise dependa dos indivíduos dos grupos de risco.
Raldow et al., 2019	Analisar o custo-efetividade de RT de curta duração <i>versus</i> RT de longa duração no tratamento de pacientes com cancro do reto localmente avançado. Foi utilizado um modelo de simulação a dez anos. A conclusão do estudo é que a abordagem mais custo-efetiva é a RT de curta duração.
Peng et al., 2019	Os autores avaliaram o custo-efetividade de ceritinib como primeira linha de tratamento de cancro de pulmão de não pequenas células (NSCLC). Com base no modelo de Markov foram estimados os custos e benefícios de ceritinib e QT à base de platina. Os resultados mostram que o ceritinib aumenta os benefícios em relação à QT de platina, porém apresenta elevados custos por QALY adicional. Assim, conclui-se que ceritinib não é custo-efetivo atendendo à perspetiva dos cuidados de saúde na China.

Referência	Objetivo/Resumo
Nguyen et al., 2016	Neste artigo foi realizada uma revisão do CEAs e análises de custo-utilidade para identificar as tendências de reportar qualidade dos estudos realizados em radioncologia. Os autores fizeram revisão de 102 artigos e concluíram que artigos mais recentes apresentam mais avaliações económicas. Os autores afirmam, também que são necessários mais estudos a reportar o impacto económico, uma vez que as decisões políticas recaem sobre o impacto económico das intervenções.
Mujica-Mota et al., 2018	Estimar a efetividade clínica de três tratamentos de tumores neuroendócrinos irressecáveis ou metastáticos e estimar o custo-efetividade dos mesmos. Foi realizada uma revisão relativa aos benefícios e custo-efetividade das abordagens e estimados os custos incrementais por QALYs ganhos. Os autores concluíram que, como os custos são elevados, a única abordagem considerada custo-efetiva para Inglaterra e País de Gales é o sunitinib.
Menon et al., 2017	Avaliar a relação de custo-efetividade de um rastreio do NHS de cancro do ovário através de dados do UK <i>Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening</i> e esperança média de vida. A análise foi realizada através dos custos incrementais por QALYs ganho. O estudo conclui que o programa de rastreio atinge os limites de custo-efetividade estabelecidos pelo <i>National Institute of Clinical Excellence</i> quando extrapolado para o restante tempo de vida. Seria necessária confirmação do benefício na mortalidade a longo prazo para que o programa fosse recomendado economicamente.
Liao et al., 2019	Comparar a eficácia e segurança de QT concomitante com IMRT no tratamento de cancro da nasofaringe. Entre os agentes de QT, a nedaplatina apresenta-se ineficaz em relação ao custo na maioria das análises de sensibilidade. A CEA demonstrou que a nedaplatina tinha uma probabilidade de 0% de ser custo-efetiva, enquanto que a cisplatina apresentou probabilidade de 100%, para cancro da nasofaringe nos estadios II-IVB, atendendo à disponibilidade de pagamento dos indivíduos.
Johnston et al., 2015	Fazer uma revisão das evidências publicadas relativamente ao custo-efetividade das abordagens terapêuticas para o melanoma nos vários estadios. Para estadios iniciais, o estudo conclui que a terapia mais custo-efetiva é a QT por INF- α , enquanto que, para melanoma irressecável, novas abordagens apresentam benefícios clínicos superiores à QT, porém ainda não existem dados suficientes para provar a sua efetividade.
Gyllensten, Koinberg, Carlström, Olsson, & Hansson Olofsson, 2019	Comparar o custo efetividade de uma intervenção centrada na pessoa <i>versus</i> os cuidados médicos <i>standard</i> em pacientes com cancro de cabeça e pescoço num hospital sueco. Os custos foram obtidos através dos registos do hospital e a qualidade de vida foi medida através do questionário de estado de saúde EQ-5D (<i>EuroQol Group's five-dimension</i>). Os autores concluem que a intervenção centrada na pessoa não se traduz num aumento de custos e apresenta-se superior aos cuidados <i>standard</i> .
Guglieri-López et al., 2016	Avaliar o custo efetividade do tratamento com ipilimumab em pacientes com melanoma metastático. Foram reportados valores de <i>progression free survival</i> e <i>overall survival</i> e a CEA foi realizada através de rácios de custo-efetividade. O estudo permitiu obter o custo adicional por ano de vida sem progressão de doença do ipilimumab, o que se traduz num dado importante relativamente ao valor deste tratamento.
Grochtdreis, König, Dobruschkin, von Amsberg, & Dams, 2018	Este artigo faz uma revisão sistemática sobre o custo-efetividade de tratamentos de cancro da próstata resistentes a castração metastáticos e não metastáticos. O custo-efetividade dos tratamentos está diretamente ligado à disponibilidade de pagamento por ano de vida com qualidade ganha. Os autores afirmam que são necessários mais estudos para melhor avaliar o impacto financeiro no sistema de saúde.
Gray et al., 2018	Determinar os custos e benefícios de uma ferramenta de rastreio para tumores cerebrais, através de um teste sanguíneo por espectroscopia. O teste foi realizado em cuidados primários e secundários. Foram calculados os QALYS, através dos quais se derivou os ICER. A conclusão do estudo indica que o teste em questão é custo-efetivo para o serviço de saúde quando aplicado nos cuidados primários. Nos cuidados secundários, este teste também se mostra mais custo-efetivo que os atuais processos de diagnóstico.
Gogate et al., 2019	Esta revisão sistemática é uma atualização de uma revisão realizada previamente por outros autores, analisando a qualidade das avaliações económicas realizadas e reportadas desde 2014. As avaliações económicas analisadas eram referentes a cancro da mama metastático e foram identificados 67 artigos. Os autores concluem que no geral os artigos têm qualidade moderada, mesmo apresentando, cada um, as suas forças e limitações. É, também, referido que a maioria dos ICER apresentados ultrapassam os limiares que a população empregada está disposta a pagar, em todos os países analisados.

Referência	Objetivo/Resumo
Galve-Calvo, González-Haba, Gostkiewicz, Martínez, & Pérez-Mitru, 2018	Comparar o custo-efetividade do ribociclib <i>versus</i> palbociclib (ambos em concomitância com letrezol), no tratamento de cancro da mama avançado ou metastático, pós-menopausa, com HR+ e HER2-, na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde espanhol. Foram analisados os anos de vida ganhos, aos QALYs e os respetivos custos. O estudo conclui que entra as duas opções, a abordagem terapêutica ribociclib+letrezol é a mais custo-efetiva.
Fuentes-Alabi, Bhakta, Vasquez, Gupta, & Horton, 2018	Analisar o custo global e custo-efetividade do tratamento de cancro pediátrico, como tal, avaliaram os custos e financiamento de uma unidade de tratamento de cancro pediátrico num hospital em El Salvador. Foram estimados os valores de custo-efetividade baseados no número de pacientes diagnosticados anualmente e a taxa de sobrevivência. O custo-efetividade por DALY foi avaliado a cinco anos e o tratamento foi considerado custo-efetivo. Os autores acrescentam que, mesmo num país de baixos/médios rendimentos, o tratamento pode ser custo-efetivo.
Doble et al., 2017	Identificar parâmetros que influenciam o custo-efetividade de medicina de precisão, através da comparação de três tratamentos de adenocarcinoma metastático do pulmão: terapia alvo baseada no perfil genómico do tumor, através de um sistema sequencial (MTS), quimioterapia sem testes adicionais e cuidados paliativos sem testes adicionais. Foram comparados os custos, anos de vida e QALYs, na perspectiva do pagador de serviços de saúde na Austrália. Os autores referem que a MTS pode ser considerada a abordagem mais custo-efetiva, porém é necessária mais evidência clínica para melhor compreensão da importância da medicina de precisão e o impacto no orçamento da saúde.
Ding et al., 2017	Comparar o custo-efetividade de fulvestrant <i>versus</i> anastrozole no tratamento de primeira linha de cancro da mama avançado com HR positiva, uma vez que, clinicamente, o fulvestrant apresenta-se como superior. Foram calculados os custos, na perspectiva da sociedade chinesa, os QALYs e respetivos ICER. Os autores concluem que o fulvestrant não é uma opção custo-efetiva, quando comparada com anastrozole.
Campolina et al., 2018	Perceber se as avaliações económicas em oncologia, presentes na literatura, suportavam a tomada de decisão no Brasil. Foram analisados 55 artigos de várias bases de dados. Os resultados mostram que a maioria dos ICER reportados encontram-se abaixo do limiar de custo-efetividade estabelecido pela OMS. A conclusão do estudo indica que as avaliações económicas têm vindo a aumentar e que podem auxiliar na tomada de decisão entre abordagens terapêuticas em oncologia no Brasil.
Almutairi et al., 2019	Este estudo realizou uma avaliação económica entre talimogene laherparepvec em combinação com ipilimumab <i>versus</i> monoterapia com ipilimumab, em pacientes com melanoma avançado irrecorrível. A comparação destas duas terapias deve-se ao facto de não haver diferença na sobrevida livre de progressão entre ambas. Os autores concluem que a combinação de terapias não se traduz numa opção custo-efetiva na perspectiva do que a população está disposta a pagar.
Almeida et al., 2014	Este estudo faz um avaliação económica entre cirurgia robótica transoral (TORS) e quimiorradioterapia, no tratamento de cancro da orofaringe em estadios iniciais. A análise foi realizada através do modelo de Markov, atendendo à perspectiva da sociedade. Os autores concluem que a abordagem TORS é mais custo-efetiva, uma vez que minimiza a utilização de terapias adjuvantes.
Gandhoke, Smith, Niranjana, Sekula, & Lunsford, 2019	Avaliar o custo-efetividade entre dois tratamentos de neuralgia do trigêmeo. As modalidades em análise foram a descompressão microvascular e a radiocirurgia com Gamma Knife. Foram calculados os ICER por QALY ganho. Os autores concluem que, para pacientes que seriam elegíveis para ambas as modalidades, a descompressão microvascular apresenta-se mais custo-efetiva.
Kim, Rajagopalan, Beriwal, & Smith, 2017	As abordagens de tratamento de oligometástases cerebrais mais comuns são SBRT como terapia única e irradiação total do cérebro, seguida de SBRT. O objetivo deste estudo foi analisar o custo-efetividade entre os dois modelos de tratamento, na perspectiva do pagador. Foi construído um modelo de Markov e comparados os ICER por QALY para ambas as abordagens. Os autores concluem que as duas opções apresentam os mesmos resultados de sobrevivência, porém quando analisados QALYs, a SBRT como terapia única mostra-se mais custo-efetiva no tratamento de oligometástases cerebrais.
Richard et al., 2016	A RT é a principal abordagem pré-operatória de sarcomas de tecido mole, sendo realizada IMRT ou 3DCRT. Este estudo teve como objetivo comparar as duas técnicas relativamente ao seu custo-efetividade nestes casos. Foi calculado o custo total de tratamento por QALY e os ICER. A análise conclui que, apesar da IMRT ser uma técnica mais cara, apresenta uma redução das taxas de toxicidade e recorrência local, bem como melhora os QALYs. Assim sendo, a IMRT é considerada a opção mais custo-efetiva que 3DCRT, na abordagem a sarcomas de tecido mole.
Wright, Beaty, Thorson, Rojas, & Tement, 2019	Determinar qual a opção mais custo-efetiva para o tratamento de cancro do reto localmente avançado. As abordagens analisadas foram: quimiorradioterapia seguida de cirurgia mais quimioterapia adjuvante e quimioterapia completa, seguida de quimiorradioterapia antes da cirurgia. Foi avaliado o custo-efetividade nos anos de vida livre de doença, os ICER e benefícios monetários ao longo de cinco anos. A conclusão do estudo refere que a segunda opção, na qual é concluída toda a quimioterapia e radioterapia antes da cirurgia radical é mais custo-efetiva no tratamento de cancro do reto localmente avançado.
Lester-Coll et al., 2016	Realizar uma CEA entre abordagens terapêuticas iniciais a metástases pulmonares de cancro do pulmão, cólon ou melanoma. As terapêuticas analisadas foram a cirurgia, SBRT e terapias sistémicas. Foi utilizado um modelo de Markov para comparar os custos cumulativos, os QALYs e ICER. Os resultados do estudo mostram que para metástases pulmonares cancro do pulmão e melanoma, a terapia mais custo-efetiva é a SBRT, no caso de cancro do cólon, a mais-custo efetiva é a cirurgia.

Referência	Objetivo/Resumo
Verma, Mishra, & Mehta, 2016	Avaliar o custo-efetividade de terapia com prótons em diferentes patologias. Os autores analisaram dezoito artigos originais. Os resultados mostraram que a terapia com prótons para cancro da próstata e estadios iniciais de cancro de pulmão de não pequenas células não se mostrou custo-efetiva. Para tumores cerebrais pediátricos, cancros da mama selecionados, cancro de pulmão de não pequenas células localmente avançados e tumores de cabeça e pescoço, a terapia de prótons apresenta-se promissora no custo-efetividade.
Zemplényi et al., 2018	Comparar o custo-efetividade de IMRT de altas doses e IMRT hipofracionada versus 3DCRT, no tratamento de cancro da próstata localizado. Os autores utilizaram o modelo de Markov para calcular os QALYs e custos. A conclusão do estudo afirma que, a IMRT de altas doses e hipofracionada mostra-se mais custo-efetiva e ainda permite melhorias no acesso à RT para os pacientes.
Abreha, 2019	Identificar e analisar artigos de avaliações económicas relativas à abordagem da RT externa no cancro da próstata localizado. Os autores identificaram doze artigos atendendo aos critérios definidos, que comparavam as várias técnicas de RT. Os resultados mostram que a IMRT é mais custo-efetiva em relação à 3DCRT e a SBRT é mais custo-efetiva que a IMRT. Os autores afirmam que são necessários mais estudos de CEA para analisar o custo-efetividade das técnicas de RT na Europa.
Sher, Tishler, Pham, & Punglia, 2018	Comparar o custo-efetividade entre terapia com prótons de intensidade modulada e IMRT, na abordagem ao cancro da orofaringe com nódulos positivos. Os autores utilizaram um modelo de Markov e foram calculados os ICER. O custo por QALY foi analisado na perspetiva do pagador. A conclusão do estudo indica que a IMRT apresenta-se mais custo-efetiva, porém a terapia com prótons de intensidade modulada tem potencial custo-efetividade para pacientes jovens com prognóstico favorável.
Jensen & Debus, 2019	Este estudo compara o custo-efetividade de utilização de IMRT com boost de iões de carbono versus apenas IMRT, em pacientes com carcinoma quístico das adenoides. A análise económica foi realizada baseada nos custos de utilização dos cuidados de saúde. Foram calculados os ICER, pelos anos de vida. Os autores concluem que a utilização combinada de IMRT e iões de carbono aumenta os custos iniciais e totais de tratamento e afirmam que há necessidade de determinação de medidas de qualidade de vida, para auxiliar na tomada de decisões.
Wang, Wen, Zhang, Wang, & Li, 2019	Avaliar o custo-efetividade de duas abordagens terapêuticas ao cancro do reto localmente avançado. Uma das abordagens avaliadas correspondia a cinco frações de RT, seguidas de FOLFOX4, enquanto que a segunda abordagem era oxaliplatina e fluoracilo como quimiorradioterapia pré-operatória. Foi utilizado um modelo de Markov para comparar os meses de vida ajustados pela qualidade e ICER. Os autores concluem que as cinco frações de RT seguidas de FOLFOX4 são a opção mais custo-efetiva, na abordagem a cancro do reto localmente avançado.
Kim et al., 2017	Os autores realizaram uma análise de custo-efetividade entre SBRT e ablação por radiofrequência em pacientes com metástases de fígado irrissecáveis de cancro colorretal. Através de um modelo de Markov, os autores calcularam QALYs e ICER. Os autores afirmam que, quando é considerada sobrevida global semelhante, a SBRT não se mostra custo-efetiva na abordagem a metástases de fígado irrissecáveis. Porém, quando um maior controlo local leva a menores ganhos de sobrevida, a SBRT torna-se custo-efetiva.
Chen et al., 2015	Avaliar a toxicidade e custo-efetividade entre IMRT e 3DCRT na abordagem pós operatória a cancro do útero e colo do útero. Foram estimados os QALYs e calculados os ICER. Conclui-se que a IMRT, de forma geral, diminui a toxicidade associada aos tratamentos, comparada com 3DCRT. Na fase inicial (crónica) da toxicidade, a IMRT não se apresenta custo-efetiva, porém a longo prazo torna-se mais custo-efetiva.
Qian et al., 2017	Avaliar o custo-efetividade da adição de quimioterapia com PCV (procarbazine, lomustine e vincristine) à RT, em pacientes com glioma de baixo grau. Foi utilizado um modelo de Markov para comparar pacientes que faziam o tratamento de RT com e sem quimioterapia. A análise foi realizada da perspetiva dos cuidados de saúde. A adição destes agentes de quimioterapia tem um benefício de 4,77 QALYs ganhos. O estudo conclui que a adição de PCV à RT é custo-efetiva no tratamento de glioma de baixo grau.
Vaidya et al., 2017	Analisar o custo-efetividade de RT intraoperatória, em relação a RT externa, no tratamento de pacientes com estadios iniciais de cancro da mama. A análise foi realizada na perspetiva do pagador de serviços, com um horizonte temporal de dez anos. Os resultados permitem concluir que a RT intraoperatória direcionada é dominante em relação a RT externa, uma vez que se traduz num aumento de QALYs e diminuição de custos.
Deshmukh et al., 2017	Este estudo comparou o custo-efetividade de três tratamentos de RT para estadios iniciais de cancro da mama, que requer terapia adjuvante. Os autores compararam RT intraoperatória, RT hipofracionada e RT com fracionamento convencional. A CEA foi realizada na perspetiva do setor dos cuidados de saúde. Os autores calcularam ICER e QALYs associados às três abordagens e concluíram que a abordagem mais custo-efetiva é a RT hipofracionada.
Salcedo, Suen, & Bian, 2020	Este estudo faz uma comparação entre quimiorradioterapia isolada e quimiorradioterapia seguida de esofagectomia no tratamento de cancro do esófago localmente avançado, especificamente no carcinoma de células escamosas. Foi realizada a análise através de um modelo de Markov, com base na comparação de QALYs. Os autores concluem que ainda não existem dados suficientes para mostrar os benefícios da utilização da esofagectomia após quimiorradioterapia.

ANEXO 5 – Estadiamento Cancro do Pâncreas (Gall, Wasan, & Jiao, 2015)

Table 2 TNM staging of pancreatic cancer according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system

TNM stage	Description
T-stage	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour <2 cm and limited to pancreas
T2	Tumour >2 cm and limited to pancreas
T3	Tumour extends beyond pancreas but no involvement of coeliac axis or SMA
T4	Tumour involves the coeliac axis or SMA
N-stage	
N0	Regional lymph nodes not involved
N1	Regional lymph nodes involved
M-stage	
M0	No distant metastases
M1	Distant metastases present

M, metastases; N, nodes; SMA, superior mesenteric artery; T, tumour.

Table 3 Clinical staging of pancreatic cancer and survival

Clinical stage	Resectability	TNM stage	Description	Median survival (months)
Stage I	Resectable	T1–2 N0 M0	Tumour limited to the pancreas, no extrapancreatic disease, no lymph node involvement	17–23
Stage II	Resectable	T3 N0 M0 or T1–3 N1 M0	No involvement of SMA or coeliac axis, lymph nodes may be involved	17–23
Stage III	Borderline resectable	T4 N0–1 M0	Tumour abutment or <180° circumference of the SMA or coeliac axis	Up to 20
Stage III	Unresectable	T4 N0–1 M0	Tumour encasement >180° circumference of the SMA coeliac axis	8–14
Stage IV	Metastatic	T1–4 N0–1 M1	Metastatic disease	4–6

Adapted from Vincent *et al.*²⁹
M, metastases; N, nodes; SMA, superior mesenteric artery; T, tumour.

ANEXO 6 – ECOG (Azam et al., 2019)

Table 2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status [18]

Grade	ECOG performance status
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light housework, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; Cannot carry out any selfcare; Totally confined to bed or chair
5	Dead

ANEXO 7 – Análise Estatística QRT concomitante vs QTind+QRT

Os grupos de tratamento foram codificados da seguinte forma:

1 – QRT concomitante

2 – QTind+QRT

Para verificar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre a média dos parâmetros em estudo dos dois grupos, a um nível de significância de 0,05, foram formuladas as seguintes hipóteses de investigação:

Hipótese 0 (H0): A média não é diferente entre os grupos de tratamento.

Hipótese 1 (H1): A média é diferente entre os grupos de tratamento.

D_Gy

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
D_Gy	1	78	48,382	7,2624	,8223
	2	43	46,372	10,2088	1,5568

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
D_Gy	Variâncias iguais assumidas	9,688	,002	1,256	119	,211	2,0094	1,5994	-1,1576	5,1765
	Variâncias iguais não assumidas			1,141	65,906	,258	2,0094	1,7607	-1,5059	5,5248

Nº_FX

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
n.fx	1	78	24,444	8,0137	,9074
	2	43	21,277	11,1134	1,6948

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
								Inferior	Superior	
n.fx	Variâncias iguais assumidas	18,022	,000	1,807	119	,073	3,1668	1,7526	-,3035	6,6372
	Variâncias iguais não assumidas			1,647	66,547	,104	3,1668	1,9224	-,6708	7,0044

d_Gy

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
d_Gy	1	78	2,672	2,7863	,3155
	2	43	3,573	3,2302	,4926

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
								Inferior	Superior	
d_Gy	Variâncias iguais assumidas	4,095	,045	-1,608	119	,110	-,9015	,5604	-2,0112	,2083
	Variâncias iguais não assumidas			-1,541	76,501	,127	-,9015	,5850	-2,0664	,2635

BED

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
BED	1	78	51,474	9,3384	1,0574
	2	43	53,529	10,9664	1,6724

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
BED	Variâncias iguais assumidas	1,618	,206	-1,088	119	,279	-2,0547	1,8886	-5,7944	1,6850
	Variâncias iguais não assumidas			-1,038	75,693	,302	-2,0547	1,9786	-5,9957	1,8862

OTT

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
OTT	1	78	31,697	10,0746	1,1407
	2	43	27,616	15,5904	2,3775

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
OTT	Variâncias iguais assumidas	25,854	,000	1,746	119	,083	4,0805	2,3376	-,5481	8,7091
	Variâncias iguais não assumidas			1,547	61,777	,127	4,0805	2,6370	-1,1912	9,3522

CR

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
CR	1	77	3,225	6,2530	,7126
	2	42	3,568	4,7008	,7253

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
CR	Variâncias iguais assumidas	,358	,551	-,311	117	,756	-,3436	1,1043	-2,5307	1,8434
	Variâncias iguais não assumidas			-,338	105,379	,736	-,3436	1,0168	-2,3597	1,6725

PR

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
PR	1	78	26,411	15,5213	1,7574
	2	43	21,812	14,9905	2,2860

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
PR	Variâncias iguais assumidas	,256	,614	1,579	119	,117	4,5987	2,9129	-1,1691	10,3665
	Variâncias iguais não assumidas			1,595	89,301	,114	4,5987	2,8835	-1,1304	10,3279

SD

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
SD	1	73	50,308	20,0325	2,3446
	2	41	56,171	20,2425	3,1614

Teste de amostras independentes											
		Teste de Levene para igualdade de variâncias									
		teste-t para Igualdade de Médias									
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença		
										Inferior	Superior
SD	Variâncias iguais assumidas	,001	,978	-1,494	112	,138	-5,8625	3,9243	-13,6380	1,9130	
	Variâncias iguais não assumidas			-1,489	82,277	,140	-5,8625	3,9359	-13,6919	1,9669	

PD

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
PD	1	73	19,584	17,1193	2,0037
	2	41	15,893	12,6727	1,9791

Teste de amostras independentes											
		Teste de Levene para igualdade de variâncias									
		teste-t para Igualdade de Médias									
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença		
										Inferior	Superior
PD	Variâncias iguais assumidas	3,770	,055	1,206	112	,230	3,6909	3,0595	-2,3712	9,7529	
	Variâncias iguais não assumidas			1,311	103,570	,193	3,6909	2,8163	-1,8943	9,2760	

LC

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
LC	1	73	80,462	17,1585	2,0082
	2	41	82,368	13,6269	2,1282

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias		teste-t para Igualdade de Médias						
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
LC	Variâncias iguais assumidas	1,891	,172	- ,611	112	,542	-1,9066	3,1201	-8,0887	4,2754
	Variâncias iguais não assumidas			- ,652	99,239	,516	-1,9066	2,9261	-7,7125	3,8992

RR

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
RR	1	78	29,566	17,7397	2,0086
	2	43	25,305	17,3200	2,6413

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
RR	Variâncias iguais assumidas	,036	,850	1,275	119	,205	4,2606	3,3415	-2,3560	10,8771
	Variâncias iguais não assumidas			1,284	88,484	,203	4,2606	3,3183	-2,3333	10,8544

OS_12ms

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
OS_12ms	1	67	46,890	17,2919	2,1125
	2	38	56,661	17,6511	2,8634

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
OS_12ms	Variâncias iguais assumidas	,005	,944	-2,762	103	,007	-9,7710	3,5380	-16,7878	-2,7542
	Variâncias iguais não assumidas			-2,746	75,673	,008	-9,7710	3,5583	-16,8585	-2,6834

PFS_12ms

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS_12ms	1	,143	29	,135	,965	29	,426
	2	,177	21	,086	,884	21	,017

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^a	
	PFS_12ms
U de Mann-Whitney	186,500
Wilcoxon W	621,500
Z	-2,321
Significância Sig. (bilateral)	,020

a. Variável de Agrupamento: Técnica RT

PFS

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
PFS	1	47	7,257	2,4572	,3584
	2	34	10,056	3,8986	,6686

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
								Inferior	Superior	
PFS	Variâncias iguais assumidas	1,539	,218	-3,958	79	,000	-2,7984	,7071	-4,2059	-1,3910
	Variâncias iguais não assumidas			-3,689	51,633	,001	-2,7984	,7586	-4,3210	-1,2759

OS

Estatísticas de grupo					
	Técnica RT	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
OS	1	74	11,899	3,0427	,3537
	2	41	14,773	3,8573	,6024

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
OS	Variâncias iguais assumidas	1,303	,256	-4,402	113	,000	-2,8745	,6529	-4,1681	-1,5809
	Variâncias iguais não assumidas			-4,115	67,911	,000	-2,8745	,6986	-4,2685	-1,4805

ANEXO 8 – Análise Estatística 3DCRT vs IMRT vs SBRT

Os grupos de tratamento foram codificados da seguinte forma:

1 – 3DCRT

2 – IMRT

3 – SBRT

Para verificar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre a média dos parâmetros em estudo dos dois grupos, a um nível de significância de 0,05, foram formuladas as seguintes hipóteses de investigação:

Hipótese 0 (H0): A média não é diferente entre os vários grupos de tratamento.

Hipótese 1 (H1): Pelo menos uma média é diferente das restantes.

D

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
D_Gy	1	,212	90	,000	,903	90	,000
	2	,198	14	,142	,814	14	,007
	3	,100	17	,200*	,963	17	,698
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	D_Gy
H de Kruskal-Wallis	4,272
gl	1
Significância Sig.	,039
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

Nº_fx

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
n_fx	1	,209	90	,000	,877	90	,000
	2	,229	14	,044	,868	14	,039
	3	,329	17	,000	,581	17	,000

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^{a,b}	
	n_fx
H de Kruskal-Wallis	3,885
gl	1
Significância Sig.	,049
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

d

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
dd_Gy	1	,407	90	,000	,279	90	,000
	2	,278	14	,004	,732	14	,001
	3	,132	17	,200*	,922	17	,157

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^{a,b}	
	dd_Gy
H de Kruskal-Wallis	24,580
gl	1
Significância Sig.	,000
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

BED

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
BED	1	,176	90	,000	,952	90	,002
	2	,152	14	,200*	,915	14	,185
	3	,187	17	,117	,893	17	,053
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste ^{a,b}	
	BED
H de Kruskal-Wallis	11,925
gl	1
Significância Sig.	,001
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

OTT

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OTT	1	,202	90	,000	,871	90	,000
	2	,189	14	,186	,902	14	,121
	3	,281	17	,001	,587	17	,000
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste ^{a,b}	
	OTT
H de Kruskal-Wallis	3,929
gl	1
Significância Sig.	,047
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

CR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
CR	1	,369	90	,000	,634	90	,000
	2	,316	14	,001	,709	14	,000
	3	,310	15	,000	,783	15	,002
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	CR
H de Kruskal-Wallis	,184
gl	1
Significância Sig.	,668
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

PR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PR	1	,071	90	,200*	,970	90	,035
	2	,146	14	,200*	,951	14	,570
	3	,110	17	,200*	,942	17	,345
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de Homogeneidade de Variâncias					
		Estatística de			
		Levene	df1	df2	Sig.
PR	Com base em média	7,018	2	118	,001
	Com base em mediana	6,592	2	118	,002
	Com base em mediana e com df ajustado	6,592	2	100,136	,002
	Com base em média aparada	7,032	2	118	,001

Estatísticas de teste ^{a,b}	
	PR
H de Kruskal-Wallis	2,561
gl	1
Significância Sig.	,110
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

SD

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
SD	1	,084	85	,198	,973	85	,070
	2	,153	13	,200*	,937	13	,417
	3	,168	16	,200*	,918	16	,158
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de Homogeneidade de Variâncias					
		Estatística de			
		Levene	df1	df2	Sig.
SD	Com base em média	2,225	2	111	,113
	Com base em mediana	1,654	2	111	,196
	Com base em mediana e com df ajustado	1,654	2	104,139	,196
	Com base em média aparada	2,132	2	111	,123

ANOVA					
SD					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	1933,255	2	966,628	2,425	,093
Nos grupos	44253,163	111	398,677		
Total	46186,418	113			

PD

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PD	1	,133	85	,001	,888	85	,000
	2	,195	13	,189	,842	13	,022
	3	,145	16	,200*	,909	16	,111
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	PD
H de Kruskal-Wallis	3,680
gl	1
Significância Sig.	,055
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

LC

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
LC	1	,118	85	,005	,901	85	,000
	2	,227	13	,066	,808	13	,008
	3	,118	16	,200*	,928	16	,226
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	LC
H de Kruskal-Wallis	2,506
gl	1
Significância Sig.	,113
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

RR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
RR	1	,099	90	,031	,952	90	,002
	2	,159	14	,200*	,948	14	,523
	3	,185	17	,123	,890	17	,046
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	RR
H de Kruskal-Wallis	2,638
gl	1
Significância Sig.	,104
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

OS_12ms

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS_12ms	1	,129	80	,002	,962	80	,018
	2	,198	11	,200*	,949	11	,631
	3	,141	14	,200*	,927	14	,279
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	OS_12ms
H de Kruskal-Wallis	2,118
gl	1
Significância Sig.	,146
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

PFS_12ms

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS_12ms	1	,125	36	,165	,956	36	,159
	2	,194	5	,200*	,979	5	,927
	3	,192	9	,200*	,951	9	,700
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de Homogeneidade de Variâncias						
		Estatística de		df1	df2	Sig.
		Levene				
PFS_12ms	Com base em média	2,584	2	47	,086	
	Com base em mediana	1,771	2	47	,181	
	Com base em mediana e com df ajustado	1,771	2	28,404	,188	
	Com base em média aparada	2,592	2	47	,086	

ANOVA					
PFS_12ms					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	2344,477	2	1172,238	4,146	,022
Nos grupos	13288,295	47	282,730		
Total	15632,772	49			

PFS

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS	1	,097	60	,200*	,929	60	,002
	2	,125	9	,200*	,945	9	,639
	3	,289	12	,007	,724	12	,001
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	PFS
H de Kruskal-Wallis	2,242
gl	1
Significância Sig.	,134
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

OS

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS	1	,092	87	,068	,971	87	,047
	2	,314	13	,001	,774	13	,003
	3	,207	15	,084	,936	15	,330
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	OS
H de Kruskal-Wallis	4,657
gl	1
Significância Sig.	,031
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

ANEXO 9 – Análise Estatística QRT concomitante: 3DCRT vs IMRT vs SBRT

Os grupos de tratamento foram codificados da seguinte forma:

- 1 – QRT concomitante: 3DCRT
- 2 – QRT concomitante: IMRT
- 3 – QRT concomitante: SBRT

Para verificar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre a média dos parâmetros em estudo dos dois grupos, a um nível de significância de 0,05, foram formuladas as seguintes hipóteses de investigação:

Hipótese 0 (H0): A média não é diferente entre os vários grupos de tratamento.

Hipótese 1 (H1): Pelo menos uma média é diferente das restantes.

D_Gy

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
D_Gy	1	,191	65	,000	,900	65	,000
	2	,223	7	,200*	,872	7	,192
	3	,169	6	,200*	,952	6	,753

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.
a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^{a,b}	
D_Gy	
H de Kruskal-Wallis	6,928
gl	2
Significância Sig.	,031

a. Teste Kruskal Wallis
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT

Nº_Fx

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
n_fx	1	,203	65	,000	,878	65	,000
	2	,257	7	,180	,918	7	,455
	3	,437	6	,001	,603	6	,000

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^{a,b}	
	n_fx
H de Kruskal-Wallis	18,196
gl	2
Significância Sig.	,000

a. Teste Kruskal Wallis
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT

d_Gy

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
dd_Gy	1	,405	65	,000	,266	65	,000
	2	,326	7	,024	,740	7	,010
	3	,257	6	,200*	,853	6	,167

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.
a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^{a,b}	
	dd_Gy
H de Kruskal-Wallis	33,545
gl	2
Significância Sig.	,000

a. Teste Kruskal Wallis
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT

BED

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadística	gl	Sig.	Estadística	gl	Sig.
BED	1	,182	65	,000	,959	65	,030
	2	,166	7	,200*	,943	7	,669
	3	,250	6	,200*	,887	6	,303

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.
a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste^{a,b}	
BED	
H de Kruskal-Wallis	21,647
gl	2
Significância Sig.	,000
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

OTT

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadística	gl	Sig.	Estadística	gl	Sig.
OTT	1	,195	65	,000	,876	65	,000
	2	,189	7	,200*	,964	7	,856
	3	,380	6	,007	,642	6	,001

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.
a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste^{a,b}	
OTT	
H de Kruskal-Wallis	19,492
gl	2
Significância Sig.	,000
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

CR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
CR	1	,391	65	,000	,595	65	,000
	2	,435	7	,000	,610	7	,000
	3	,360	5	,033	,767	5	,042

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste^{a,b}	
CR	
H de Kruskal-Wallis	,868
gl	2
Significância Sig.	,648
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

PR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PR	1	,073	65	,200*	,972	65	,152
	2	,115	7	,200*	,990	7	,993
	3	,216	6	,200*	,936	6	,626

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de Homogeneidade de Variâncias					
		Estatística de			
		Levene	df1	df2	Sig.
PR	Com base em média	1,618	2	75	,205
	Com base em mediana	1,500	2	75	,230
	Com base em mediana e com df ajustado	1,500	2	61,890	,231
	Com base em média aparada	1,633	2	75	,202

ANOVA					
PR					
	Soma dos				
	Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	3644,724	2	1822,362	9,170	,000
Nos grupos	14905,315	75	198,738		
Total	18550,040	77			

SD

Testes de Normalidade							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Técnica RT	Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
SD	1	,105	61	,094	,959	61	,040
	2	,253	6	,200*	,843	6	,138
	3	,209	6	,200*	,910	6	,433

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de Homogeneidade de Variâncias					
		Estatística de			
		Levene	df1	df2	Sig.
SD	Com base em média	1,504	2	70	,229
	Com base em mediana	1,137	2	70	,327
	Com base em mediana e com df ajustado	1,137	2	57,740	,328
	Com base em média aparada	1,349	2	70	,266

ANOVA					
SD					
	Soma dos				
	Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	3926,414	2	1963,207	5,504	,006
Nos grupos	24967,241	70	356,675		
Total	28893,655	72			

PD

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PD	1	,132	61	,010	,884	61	,000
	2	,313	6	,068	,792	6	,050
	3	,214	6	,200*	,944	6	,693

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.
a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^{a,b}	
PD	
H de Kruskal-Wallis	1,716
gl	2
Significância Sig.	,424

a. Teste Kruskal Wallis
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT

LC

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
LC	1	,132	61	,010	,885	61	,000
	2	,313	6	,068	,792	6	,050
	3	,214	6	,200*	,944	6	,693

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.
a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^{a,b}	
LC	
H de Kruskal-Wallis	1,695
gl	2
Significância Sig.	,428

a. Teste Kruskal Wallis
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT

RR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
RR	1	,121	65	,019	,946	65	,007
	2	,194	7	,200*	,938	7	,619
	3	,274	6	,179	,861	6	,191

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste^{a,b}	
RR	
H de Kruskal-Wallis	11,067
gl	2
Significância Sig.	,004

a. Teste Kruskal Wallis

b. Variável de Agrupamento: Técnica RT

OS_12ms

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS_12ms	1	,142	57	,006	,968	57	,140
	2	,245	5	,200*	,889	5	,350
	3	,174	5	,200*	,976	5	,911

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste^{a,b}	
OS_12ms	
H de Kruskal-Wallis	,507
gl	2
Significância Sig.	,776

a. Teste Kruskal Wallis

b. Variável de Agrupamento: Técnica RT

PFS_12ms

Testes de Normalidade ^b							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS_12ms	1	,162	24	,101	,967	24	,597
	3	,301	4	.	,790	4	,085

a. Correlação de Significância de Lilliefors

b. PFS_12ms é constante quando Técnica RT = 2. Foi omitida.

Teste de Homogeneidade de Variâncias					
		Estatística de			
		Levene	df1	df2	Sig.
PFS_12ms	Com base em média	,723	1	26	,403
	Com base em mediana	,699	1	26	,411
	Com base em mediana e com df ajustado	,699	1	23,431	,412
	Com base em média aparada	,723	1	26	,403

ANOVA					
PFS_12ms					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	1807,725	2	903,863	4,904	,016
Nos grupos	4792,365	26	184,322		
Total	6600,090	28			

PFS

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS	1	,132	39	,085	,950	39	,084
	2	,212	4	.	,963	4	,799
	3	,296	4	.	,781	4	,072

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de Homogeneidade de Variâncias					
		Estatística de			
		Levene	df1	df2	Sig.
PFS	Com base em média	,270	2	44	,765
	Com base em mediana	,230	2	44	,795
	Com base em mediana e com df ajustado	,230	2	39,539	,795
	Com base em média aparada	,269	2	44	,765

ANOVA						
PFS						
		Soma dos				
		Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos		7,504	2	3,752	,611	,547
Nos grupos		270,231	44	6,142		
Total		277,735	46			

OS

Testes de Normalidade							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Técnica RT	Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS	1	,122	63	,021	,968	63	,101
	2	,215	6	,200*	,910	6	,436
	3	,202	5	,200*	,974	5	,898

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^{a,b}	
OS	
H de Kruskal-Wallis	3,066
gl	2
Significância Sig.	,216
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

ANEXO 10 – Análise Estatística QTind+QRT: 3DCRT vs IMRT vs SBRT

Os grupos de tratamento foram codificados da seguinte forma:

1 – QTind+QRT: 3DCRT

2 – QTind+QRT: IMRT

3 – QTind+QRT: SBRT

Para verificar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre a média dos parâmetros em estudo dos dois grupos, a um nível de significância de 0,05, foram formuladas as seguintes hipóteses de investigação:

Hipótese 0 (H0): A média não é diferente entre os vários grupos de tratamento.

Hipótese 1 (H1): Pelo menos uma média é diferente das restantes.

D_Gy

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
D_Gy	1	,290	25	,000	,821	25	,001
	2	,201	7	,200*	,975	7	,934
	3	,158	11	,200*	,929	11	,402
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste ^{a,b}	
	D_Gy
H de Kruskal-Wallis	21,828
gl	2
Significância Sig.	,000
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

Nº_fx

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
n_fx	1	,296	25	,000	,806	25	,000
	2	,329	7	,021	,808	7	,049
	3	,212	11	,178	,932	11	,433
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	n_fx
H de Kruskal-Wallis	25,537
gl	2
Significância Sig.	,000
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

d_Gy

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
dd_Gy	1	,479	25	,000	,531	25	,000
	2	,409	7	,001	,677	7	,002
	3	,225	11	,125	,874	11	,087
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	dd_Gy
H de Kruskal-Wallis	29,787
gl	2
Significância Sig.	,000
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

BED

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
BED	1	,219	25	,003	,899	25	,018
	2	,256	7	,181	,863	7	,162
	3	,141	11	,200*	,900	11	,185
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	BED
H de Kruskal-Wallis	5,434
gl	2
Significância Sig.	,066
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

OTT

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OTT	1	,304	25	,000	,798	25	,000
	2	,329	7	,021	,808	7	,049
	3	,160	11	,200*	,945	11	,586
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	OTT
H de Kruskal-Wallis	25,380
gl	2
Significância Sig.	,000
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

CR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
CR	1	,321	25	,000	,751	25	,000
	2	,308	7	,044	,746	7	,011
	3	,321	10	,004	,770	10	,006
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste ^{a,b}	
	CR
H de Kruskal-Wallis	1,086
gl	2
Significância Sig.	,581
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

PR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PR	1	,093	25	,200*	,947	25	,213
	2	,279	7	,106	,825	7	,072
	3	,161	11	,200*	,913	11	,268
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de Homogeneidade de Variâncias					
		Estatística de		df2	Sig.
		Levene	df1		
PR	Com base em média	3,253	2	40	,049
	Com base em mediana	2,489	2	40	,096
	Com base em mediana e com df ajustado	2,489	2	34,625	,098
	Com base em média aparada	3,162	2	40	,053

ANOVA					
PR					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	633,267	2	316,634	1,438	,249
Nos grupos	8804,737	40	220,118		
Total	9438,005	42			

Estatísticas de teste ^{a,b}	
	PR
H de Kruskal-Wallis	1,543
gl	2
Significância Sig.	,462
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

SD

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
SD	1	,077	24	,200*	,979	24	,873
	2	,207	7	,200*	,934	7	,583
	3	,134	10	,200*	,964	10	,832
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de Homogeneidade de Variâncias						
		Estatística de		df1	df2	Sig.
		Levene				
SD	Com base em média	2,292	2	2	38	,115
	Com base em mediana	2,302	2	2	38	,114
	Com base em mediana e com df ajustado	2,302	2	2	35,527	,115
	Com base em média aparada	2,301	2	2	38	,114

ANOVA					
SD					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	399,584	2	199,792	,475	,626
Nos grupos	15990,841	38	420,812		
Total	16390,425	40			

PD

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PD	1	,179	24	,046	,898	24	,020
	2	,157	7	,200*	,944	7	,671
	3	,136	10	,200*	,968	10	,875
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	PD
H de Kruskal-Wallis	2,897
gl	2
Significância Sig.	,235
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

LC

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
LC	1	,132	24	,200*	,940	24	,163
	2	,272	7	,127	,866	7	,170
	3	,148	10	,200*	,964	10	,829
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de Homogeneidade de Variâncias					
		Estatística de			
		Levene	df1	df2	Sig.
LC	Com base em média	2,523	2	38	,094
	Com base em mediana	1,780	2	38	,182
	Com base em mediana e com df ajustado	1,780	2	30,365	,186
	Com base em média aparada	2,225	2	38	,122

ANOVA					
LC					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	407,093	2	203,547	1,102	,343
Nos grupos	7020,616	38	184,753		
Total	7427,709	40			

RR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
RR	1	,102	25	,200*	,966	25	,541
	2	,227	7	,200*	,936	7	,602
	3	,173	11	,200*	,886	11	,123

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de Homogeneidade de Variâncias						
		Estatística de Levene		df1	df2	Sig.
RR	Com base em média	8,412	2	40	,001	
	Com base em mediana	5,000	2	40	,012	
	Com base em mediana e com df ajustado	5,000	2	28,458	,014	
	Com base em média aparada	8,300	2	40	,001	

Estatísticas de teste ^{a,b}	
	RR
H de Kruskal-Wallis	,922
gl	2
Significância Sig.	,631
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

OS_12ms

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS_12ms	1	,144	23	,200*	,921	23	,071
	2	,225	6	,200*	,917	6	,485
	3	,186	9	,200*	,928	9	,458
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de Homogeneidade de Variâncias					
		Estatística de Levene	df1	df2	Sig.
OS_12ms	Com base em média	,530	2	35	,593
	Com base em mediana	,603	2	35	,553
	Com base em mediana e com df ajustado	,603	2	32,636	,553
	Com base em média aparada	,537	2	35	,589

ANOVA					
OS_12ms					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	254,070	2	127,035	,394	,677
Nos grupos	11273,660	35	322,105		
Total	11527,731	37			

PFS_12ms

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS_12ms	1	,267	12	,018	,844	12	,031
	2	,286	4	.	,937	4	,636
	3	,236	5	,200*	,911	5	,476
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	PFS_12ms
H de Kruskal-Wallis	1,138
gl	2
Significância Sig.	,566
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

PFS

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS	1	,187	21	,054	,880	21	,014
	2	,140	5	,200*	,995	5	,994
	3	,341	8	,007	,661	8	,001
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^{a,b}	
	PFS
H de Kruskal-Wallis	,627
gl	2
Significância Sig.	,731
a. Teste Kruskal Wallis	
b. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

OS

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS	1	,111	24	,200*	,973	24	,732
	2	,220	7	,200*	,847	7	,115
	3	,242	10	,101	,876	10	,117
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de Homogeneidade de Variâncias					
		Estatística de Levene	df1	df2	Sig.
OS	Com base em média	2,000	2	38	,149
	Com base em mediana	1,196	2	38	,313
	Com base em mediana e com df ajustado	1,196	2	35,506	,314
	Com base em média aparada	1,994	2	38	,150

ANOVA					
OS					
	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
Entre Grupos	32,814	2	16,407	1,109	,340
Nos grupos	562,347	38	14,799		
Total	595,160	40			

ANEXO 11 – Análise Estatística 3DCRT: QRT concomitante vs QTind+QRT

Os grupos de tratamento foram codificados da seguinte forma:

1 – 3DCRT: QRT concomitante

2 – 3DCRT: QTind+QRT

Para verificar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre a média dos parâmetros em estudo dos dois grupos, a um nível de significância de 0,05, foram formuladas as seguintes hipóteses de investigação:

Hipótese 0 (H0): A média não é diferente entre os grupos de tratamento.

Hipótese 1 (H1): A média é diferente entre os grupos de tratamento.

D

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
D_Gy	1	,191	65	,000	,900	65	,000
	2	,290	25	,000	,821	25	,001
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste ^a	
	D_Gy
U de Mann-Whitney	654,500
Wilcoxon W	2799,500
Z	-1,455
Significância Sig. (bilateral)	,146
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

Nº_FX

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
n_fx	1	,203	65	,000	,878	65	,000
	2	,296	25	,000	,806	25	,000
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^a	
	n_fx
U de Mann-Whitney	612,000
Wilcoxon W	2757,000
Z	-1,845
Significância Sig. (bilateral)	,065
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

d

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
dd_Gy	1	,405	65	,000	,266	65	,000
	2	,479	25	,000	,531	25	,000
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^a	
	dd_Gy
U de Mann-Whitney	761,500
Wilcoxon W	2906,500
Z	-,590
Significância Sig. (bilateral)	,555
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

BED

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
BED	1	,182	65	,000	,959	65	,030
	2	,219	25	,003	,899	25	,018
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^a	
	BED
U de Mann-Whitney	690,500
Wilcoxon W	2835,500
Z	-1,118
Significância Sig. (bilateral)	,263
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

OTT

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OTT	1	,195	65	,000	,876	65	,000
	2	,304	25	,000	,798	25	,000

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^a	
	OTT
U de Mann-Whitney	581,500
Wilcoxon W	2726,500
Z	-2,121
Significância Sig. (bilateral)	,034

a. Variável de Agrupamento: Técnica RT

CR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
CR	1	,391	65	,000	,595	65	,000
	2	,321	25	,000	,751	25	,000

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^a	
	CR
U de Mann-Whitney	729,500
Wilcoxon W	2874,500
Z	-,882
Significância Sig. (bilateral)	,378

a. Variável de Agrupamento: Técnica RT

PR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PR	1	,073	65	,200*	,972	65	,152
	2	,093	25	,200*	,947	25	,213
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
								Inferior	Superior	
PR	Variâncias iguais assumidas	,448	,505	1,429	88	,156	4,2269	2,9574	-1,6503	10,1042
	Variâncias iguais não assumidas			1,472	46,311	,148	4,2269	2,8720	-1,5531	10,0069

SD

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
SD	1	,105	61	,094	,959	61	,040
	2	,077	24	,200*	,979	24	,873
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
SD	Variâncias iguais assumidas	,014	,907	- ,798	83	,427	-3,5621	4,4658	-12,4443	5,3201
	Variâncias iguais não assumidas			- ,797	42,123	,430	-3,5621	4,4675	-12,5771	5,4530

PD

Testes de Normalidade							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Técnica RT	Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl
PD	1	,132	61	,010	,884	61	,000
	2	,179	24	,046	,898	24	,020

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^a	
	PD
U de Mann-Whitney	716,500
Wilcoxon W	1016,500
Z	-,151
Significância Sig. (bilateral)	,880

a. Variável de Agrupamento: Técnica RT

LC

Testes de Normalidade							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Técnica RT	Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl
LC	1	,132	61	,010	,885	61	,000
	2	,132	24	,200*	,940	24	,163

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.
a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de amostras independentes											
		Teste de Levene para igualdade de variâncias									
		teste-t para Igualdade de Médias									
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença		
										Inferior	Superior
LC	Variâncias iguais assumidas	,421	,518	,004	83	,996	,0181	4,0921	-8,1210	8,1572	
	Variâncias iguais não assumidas			,005	49,391	,996	,0181	3,8075	-7,6318	7,6680	

RR

Testes de Normalidade								
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
		Técnica RT	Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
RR	1		,121	65	,019	,946	65	,007
	2		,102	25	,200*	,966	25	,541

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de amostras independentes											
		Teste de Levene para igualdade de variâncias									
		teste-t para Igualdade de Médias									
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença		
										Inferior	Superior
RR	Variâncias iguais assumidas	,261	,611	1,198	88	,234	4,0337	3,3679	-2,6593	10,7267	
	Variâncias iguais não assumidas			1,276	49,886	,208	4,0337	3,1614	-2,3166	10,3839	

OS_12ms

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS_12ms	1	,142	57	,006	,968	57	,140
	2	,144	23	,200*	,921	23	,071
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
								Inferior	Superior	
OS_12ms	Variâncias iguais assumidas	,204	,653	-1,925	78	,058	-8,0934	4,2053	-16,4655	,2787
	Variâncias iguais não assumidas			-1,865	38,189	,070	-8,0934	4,3396	-16,8771	,6903

PFS_12ms

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS_12ms	1	,162	24	,101	,967	24	,597
	2	,267	12	,018	,844	12	,031
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^a	
	PFS_12ms
U de Mann-Whitney	92,500
Wilcoxon W	392,500
Z	-1,731
Significância Sig. (bilateral)	,083
Sig exata [2*(Sig. de 1 extremidade)]	,084 ^b
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	
b. Não corrigido para vínculos.	

PFS

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS	1	,132	39	,085	,950	39	,084
	2	,187	21	,054	,880	21	,014
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^a	
	PFS
U de Mann-Whitney	198,000
Wilcoxon W	978,000
Z	-3,280
Significância Sig. (bilateral)	,001
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	

OS

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS	1	,122	63	,021	,968	63	,101
	2	,111	24	,200*	,973	24	,732
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
OS	Variâncias iguais assumidas	,289	,592	-3,634	85	,000	-2,7387	,7537	-4,2372	-1,2402
	Variâncias iguais não assumidas			-3,309	35,170	,002	-2,7387	,8277	-4,4187	-1,0587

ANEXO 12 – Análise Estatística IMRT: QRT concomitante vs QTind+QRT

Os grupos de tratamento foram codificados da seguinte forma:

1 – IMRT: QRT concomitante

2 – IMRT: QTind+QRT

Para verificar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre a média dos parâmetros em estudo dos dois grupos, a um nível de significância de 0,05, foram formuladas as seguintes hipóteses de investigação:

Hipótese 0 (H0): A média não é diferente entre os grupos de tratamento.

Hipótese 1 (H1): A média é diferente entre os grupos de tratamento.

D_Gy

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
D_Gy	1	,223	7	,200*	,872	7	,192
	2	,201	7	,200*	,975	7	,934
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
								Inferior	Superior	
D_Gy	Variâncias iguais assumidas	3,994	,069	-1,428	12	,179	-4,1571	2,9103	-10,4983	2,1840
	Variâncias iguais não assumidas			-1,428	7,508	,193	-4,1571	2,9103	-10,9457	2,6314

Nº_FX

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
n_fx	1	,257	7	,180	,918	7	,455
	2	,329	7	,021	,808	7	,049
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste ^a	
	D_Gy
U de Mann-Whitney	17,000
Wilcoxon W	45,000
Z	-,960
Significância Sig. (bilateral)	,337
Sig exata [2*(Sig. de 1 extremidade)]	,383 ^b
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	
b. Não corrigido para vínculos.	

d_Gy

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
dd_Gy	1	,326	7	,024	,740	7	,010
	2	,409	7	,001	,677	7	,002
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste ^a	
	dd_Gy
U de Mann-Whitney	15,500
Wilcoxon W	43,500
Z	-1,153
Significância Sig. (bilateral)	,249
Sig exata [2*(Sig. de 1 extremidade)]	,259 ^b
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	
b. Não corrigido para vínculos.	

BED

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
BED	1	,166	7	,200*	,943	7	,669
	2	,256	7	,181	,863	7	,162
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
BED	Variâncias iguais assumidas	,346	,567	-	12	,684	-2,1429	5,1299	-13,3199	9,0342
	Variâncias iguais não assumidas			-	9,699	,685	-2,1429	5,1299	-13,6213	9,3356

OTT

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OTT	1	,189	7	,200*	,964	7	,856
	2	,329	7	,021	,808	7	,049
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^a	
	OTT
U de Mann-Whitney	12,000
Wilcoxon W	40,000
Z	-1,617
Significância Sig. (bilateral)	,106
Sig exata [2*(Sig. de 1 extremidade)]	,128 ^b
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	
b. Não corrigido para vínculos.	

CR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
CR	1	,435	7	,000	,610	7	,000
	2	,308	7	,044	,746	7	,011
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^a	
	CR
U de Mann-Whitney	19,500
Wilcoxon W	47,500
Z	-,708
Significância Sig. (bilateral)	,479
Sig exata [2*(Sig. de 1 extremidade)]	,535 ^b
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	
b. Não corrigido para vínculos.	

PR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PR	1	,115	7	,200*	,990	7	,993
	2	,279	7	,106	,825	7	,072
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes											
		Teste de Levene para igualdade de variâncias									
		teste-t para Igualdade de Médias									
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença		
										Inferior	Superior
PR	Variâncias iguais assumidas	1,023	,332	1,764	12	,103	16,5139	9,3603	-3,8805	36,9082	
	Variâncias iguais não assumidas			1,764	10,106	,108	16,5139	9,3603	-4,3125	37,3402	

SD

Testes de Normalidade								
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
		Técnica RT	Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
SD	1		,253	6	,200*	,843	6	,138
	2		,207	7	,200*	,934	7	,583

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de amostras independentes											
		Teste de Levene para igualdade de variâncias									
		teste-t para Igualdade de Médias									
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença		
										Inferior	Superior
SD	Variâncias iguais assumidas	1,385	,264	-1,270	11	,230	-15,4643	12,1750	-42,2614	11,3328	
	Variâncias iguais não assumidas			-1,223	8,061	,256	-15,4643	12,6466	-44,5889	13,6604	

PD

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PD	1	,313	6	,068	,792	6	,050
	2	,157	7	,200*	,944	7	,671
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias		teste-t para Igualdade de Médias						
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
PD	Variâncias iguais assumidas	1,200	,297	,254	11	,804	1,8286	7,2100	-14,0404	17,6976
	Variâncias iguais não assumidas			,244	7,961	,814	1,8286	7,4987	-15,4781	19,1352

LC

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
LC	1	,313	6	,068	,792	6	,050
	2	,272	7	,127	,866	7	,170
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
LC	Variâncias iguais assumidas	,003	,958	,237	11	,817	2,1000	8,8723	-17,4278	21,6278
	Variâncias iguais não assumidas			,236	10,660	,818	2,1000	8,8799	-17,5208	21,7208

RR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
RR	1	,194	7	,200*	,938	7	,619
	2	,227	7	,200*	,936	7	,602
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
RR	Variâncias iguais assumidas	1,062	,323	1,705	12	,114	16,0802	9,4332	-4,4729	36,6334
	Variâncias iguais não assumidas			1,705	10,226	,118	16,0802	9,4332	-4,8753	37,0358

OS_12ms

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS_12ms	1	,245	5	,200*	,889	5	,350
	2	,225	6	,200*	,917	6	,485
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
								Inferior	Superior	
OS_12ms	Variâncias iguais assumidas	,465	,512	- ,878	9	,403	-10,4100	11,8612	-37,2418	16,4218
	Variâncias iguais não assumidas			- ,909	8,790	,388	-10,4100	11,4537	-36,4145	15,5945

PFS_12ms

Testes de Normalidade ^a							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS_12ms	2	,286	4	.	,937	4	,636
a. PFS_12ms é constante quando Técnica RT = 1. Foi omitida.							
b. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
PFS_12ms	Variâncias iguais assumidas	.	.	,559	3	,615	19,6500	35,1542	-92,2265	131,5265
	Variâncias iguais não assumidas			.	.	.	19,6500	.	.	.

PFS

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS	1	,212	4	.	,963	4	,799
	2	,140	5	,200*	,995	5	,994

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
PFS	Variâncias iguais assumidas	,625	,455	-,945	7	,376	-2,0100	2,1277	-7,0412	3,0212
	Variâncias iguais não assumidas			-1,002	6,626	,351	-2,0100	2,0054	-6,8067	2,7867

OS

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS	1	,215	6	,200*	,910	6	,436
	2	,220	7	,200*	,847	7	,115
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
OS	Variâncias iguais assumidas	26,706	,000	-1,520	11	,157	-3,2262	2,1229	-7,8987	1,4463
	Variâncias iguais não assumidas			-1,643	6,499	,148	-3,2262	1,9641	-7,9442	1,4918

ANEXO 13 – Análise Estatística SBRT: QRT concomitante vs QTind+QRT

Os grupos de tratamento foram codificados da seguinte forma:

1 – SBRT: QRT concomitante

2 – SBRT: QTind+QRT

Para verificar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre a média dos parâmetros em estudo dos dois grupos, a um nível de significância de 0,05, foram formuladas as seguintes hipóteses de investigação:

Hipótese 0 (H0): A média não é diferente entre os grupos de tratamento.

Hipótese 1 (H1): A média é diferente entre os grupos de tratamento.

D

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
D_Gy	1	,169	6	,200*	,952	6	,753
	2	,158	11	,200*	,929	11	,402
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
								Inferior	Superior	
D_Gy	Variâncias iguais assumidas	,014	,907	1,499	15	,155	6,4053	4,2737	-2,7039	15,5145
	Variâncias iguais não assumidas			1,434	9,185	,185	6,4053	4,4661	-3,6668	16,4774

N_FX

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
n_fx	1	,437	6	,001	,603	6	,000
	2	,212	11	,178	,932	11	,433

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Estatísticas de teste ^a	
	n_fx
U de Mann-Whitney	29,500
Wilcoxon W	50,500
Z	-,359
Significância Sig. (bilateral)	,720
Sig exata [2*(Sig. de 1 extremidade)]	,733 ^b
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	
b. Não corrigido para vínculos.	

D_d

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
dd_Gy	1	,257	6	,200*	,853	6	,167
	2	,225	11	,125	,874	11	,087

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
dd_Gy	Variâncias iguais assumidas	,063	,806	1,867	15	,082	3,1258	1,6739	-,4420	6,6935
	Variâncias iguais não assumidas			1,873	10,486	,089	3,1258	1,6688	-,5694	6,8209

BED

Testes de Normalidade							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Técnica RT		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
BED	1	,250	6	,200*	,887	6	,303
	2	,141	11	,200*	,900	11	,185

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
BED	Variâncias iguais assumidas	4,577	,049	2,309	15	,036	17,2030	7,4520	1,3194	33,0867
	Variâncias iguais não assumidas			2,715	14,919	,016	17,2030	6,3359	3,6921	30,7140

OTT

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OTT	1	,380	6	,007	,642	6	,001
	2	,160	11	,200*	,945	11	,586
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^a	
	OTT
U de Mann-Whitney	32,000
Wilcoxon W	98,000
Z	-,102
Significância Sig. (bilateral)	,919
Sig exata [2*(Sig. de 1 extremidade)]	,961 ^b
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	
b. Não corrigido para vínculos.	

CR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
CR	1	,360	5	,033	,767	5	,042
	2	,321	10	,004	,770	10	,006
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste^a	
	CR
U de Mann-Whitney	22,500
Wilcoxon W	77,500
Z	-,332
Significância Sig. (bilateral)	,740
Sig exata [2*(Sig. de 1 extremidade)]	,768 ^b
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	
b. Não corrigido para vínculos.	

PR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PR	1	,216	6	,200*	,936	6	,626
	2	,161	11	,200*	,913	11	,268
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
								Inferior	Superior	
PR	Variâncias iguais assumidas	,427	,523	1,695	15	,111	17,3907	10,2624	-4,4831	39,2645
	Variâncias iguais não assumidas			1,742	11,238	,109	17,3907	9,9852	-4,5300	39,3114

SD

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
SD	1	,209	6	,200*	,910	6	,433
	2	,134	10	,200*	,964	10	,832
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
SD	Variâncias iguais assumidas	5,336	,037	-2,119	14	,052	-24,7867	11,6951	-49,8701	,2968
	Variâncias iguais não assumidas			-2,525	13,422	,025	-24,7867	9,8151	-45,9233	-3,6501

PD

Testes de Normalidade								
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
		Técnica RT	Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PD	1		,214	6	,200*	,944	6	,693
	2		,136	10	,200*	,968	10	,875

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
PD	Variâncias iguais assumidas	4,970	,043	1,519	14	,151	7,1933	4,7368	-2,9661	17,3528
	Variâncias iguais não assumidas			1,279	6,397	,245	7,1933	5,6249	-6,3658	20,7524

LC

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
LC	1	,214	6	,200*	,944	6	,693
	2	,148	10	,200*	,964	10	,829
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
LC	Variâncias iguais assumidas	5,104	,040	-1,262	14	,227	-5,9633	4,7241	-16,0956	4,1689
	Variâncias iguais não assumidas			-1,061	6,371	,327	-5,9633	5,6187	-19,5198	7,5932

RR

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
RR	1	,274	6	,179	,861	6	,191
	2	,173	11	,200*	,886	11	,123
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
RR	Variâncias iguais assumidas	1,133	,304	1,664	15	,117	20,6817	12,4319	-5,8163	47,1796
	Variâncias iguais não assumidas			1,743	11,868	,107	20,6817	11,8625	-5,1965	46,5599

OS_12ms

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS_12ms	1	,174	5	,200*	,976	5	,911
	2	,186	9	,200*	,928	9	,458

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
Inferior	Superior									
OS_12ms	Variâncias iguais assumidas	2,032	,179	-	12	,305	-12,0289	11,2365	-	12,4533
	Variâncias iguais não assumidas			1,071					36,5111	
	Variâncias iguais não assumidas			-8,93	5,244	,411	-12,0289	13,4691	-	22,1150
									46,1728	

PFS_12ms

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS_12ms	1	,301	4	.	,790	4	,085
	2	,236	5	,200*	,911	5	,476
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
PFS_12ms	Variâncias iguais assumidas	,182	,682	-1,421	7	,198	-17,9400	12,6249	-47,7932	11,9132
	Variâncias iguais não assumidas			-1,462	6,996	,187	-17,9400	12,2687	-46,9546	11,0746

PFS

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
PFS	1	,296	4	.	,781	4	,072
	2	,341	8	,007	,661	8	,001
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Estatísticas de teste ^a	
	PFS
U de Mann-Whitney	12,000
Wilcoxon W	22,000
Z	-,679
Significância Sig. (bilateral)	,497
Sig exata [2*(Sig. de 1 extremidade)]	,570 ^b
a. Variável de Agrupamento: Técnica RT	
b. Não corrigido para vínculos.	

OS

Testes de Normalidade							
	Técnica RT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
OS	1	,202	5	,200*	,974	5	,898
	2	,242	10	,101	,876	10	,117
*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.							
a. Correlação de Significância de Lilliefors							

Teste de amostras independentes										
		Teste de Levene para igualdade de variâncias								
		teste-t para Igualdade de Médias								
		Z	Sig.	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
								Inferior	Superior	
OS	Variâncias iguais assumidas	,837	,377	- ,586	13	,568	-1,3000	2,2198	-6,0955	3,4955
	Variâncias iguais não assumidas			- ,506	5,771	,632	-1,3000	2,5711	-7,6524	5,0524

ANEXO 14 – Base de Dados de Complicações QRT concomitante com 3DCRT

Ref	Dose (Gy)	Nº frações	Amostra		Vômitos		Náusea		Diarreia		Anemia		Trombocitopenia		Neutropenia		Fadiga	
			Inicial	Final	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4
Okusaka (2004)	50,4	28	42		17 (40)	0	22 (52)	9 (21)	2 (5)	0	38 (90)	1 (2)	24 (57)	1 (2)	24 (57)	14 (33)	31 (74)	2 (5)
Murphy (2007)	36	15	74		17 (23)	2 (3)	44 (59)	3 (4)	16 (22)	5 (7)	61 (82)	4 (5)	45 (61)	6 (8)	16 (22)	11 (15)		
Maemura (2008)	50	40	18						0	0	3 (17)	2 (11)	3 (17)	4 (22)	7 (39)	5 (28)		
	50,4	28	17						0	0	1 (6)	3 (18)	1 (6)	1 (6)	6 (35)	3 (18)		
Shibuya (2011)	54	30	21	20							8 (40)	3 (14)	12 (60)	1 (5)				
Huang (2009)	50,4+10,8	28+6	55		18 (33)	6 (11)	20 (36)	9 (17)	6 (11)	1 (2)	22 (40)	8 (15)	1 (2)	0	15 (27)	12 (22)		
Haddock (2007)	45+5,4	25+3	48		0	9 (19)	0	11 (23)	0	6 (13)	0	6 (12)	0	20 (42)	0	22 (46)	0	11 (23)
Hong (2008)	45	25	41						3 (7)	2 (5)	36 (88)	0	25 (61)	8 (20)	20 (49)	11 (27)		
Fiore (2015)	50,4	28	34	21	4 (19)	0	21 (48)	0	1 (5)	0	16 (76)	0	14 (67)	1 (5)			10 (48)	0
Saif (2007)	50,4	28	20		6 (30)	1 (5)	7(35%)	1 (5)	3 (15)	0	1 (5)	1 (5)	2 (10)	0			5 (25)	0
Kim (2009)	50,4	28	25		1 (4)	1 (4)	4 (16)	1 (4)	2 (8)	0	14 (56)	0	10 (40)	1 (4)	5 (20)	0	3 (12)	1 (4)
Sudo (2011)	50,4	28	34		7 (21)	0	18 (53)	4 (11)	5 (15)	0	15 (44)	0	21 (62)	1 (3)	15 (44)	3 (9)		
Shinchi (2012)	50	40	50		1 (2)	0	17 (34)	0	3 (6)	0	0	0	2 (4)	0	4 (8)	0	1 (2)	2 (4)
Ikeda (2013)	50,4	28	60															
Cardenes (2011)	50,4+10,8	28+6	32	28						3 (11)		1 (4)		2 (7)		5 (18)		3 (11)
Khosla (2014)	30	10	15		3 (20)	0	6 (40)	0	3 (20)	0	4 (27)	0	0	0	3 (20)	0		
Mamon (2011)	45+5,4	25+3	81	78									0	12 (15)	0	23 (30)		

ANEXO 15 – Base de Dados de Complicações QRT concomitante com IMRT

Ref	Dose (Gy)	Nº frações	Amostra		Vômitos		Náusea		Diarreia		Anemia		Trombocitopenia		Neutropenia		Fadiga	
			Inicial	Final	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4
Tuli (2019)	36	15	30		18 (60)	2 (7)	24 (80)	3 (11)	13 (43)	1 (3)	20 (67)	10 (33)	23 (77)	5 (17)	1 (3)	1 (3)	27 (90)	1 (3)
Milano (2004)	45;50.4	25;28	25				3 (12)								6 (24)	4 (16)		
Bai (2003)	30	15	21	16		0		0		0		1 (6)		1 (6)	2 (13)	5 (31)		
Lin (2015)	45;50	25	21		9(43)	2(10)	11(52)	2(5)								12(57)	12 (57)	0
Son (2012)	45;50	15;20	12		1 (8)		1 (8)		1 (8)				1 (8)	1 (8)	2 (17)	2 (17)		
Lewis (2019)	57	25	30										3 (10)					

ANEXO 16 – Base de Dados de Complicações QRT concomitante com SBRT

Ref	Dose (Gy)	Nº frações	Amostra		Vômitos		Náusea		Diarreia	Anemia			Trombocitopenia		Neutropenia		Fadiga	
			Inicial	Final	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4		G1+	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4
Mahadevan (2011)	24-36	3	47	39		0	16 (41)	0			0		0		0	22 (56)	0	
Polistina (2010)	30	3	23			0		0			0		0		0		0	
Shen (2010)	40	1-6	20									1 (5)	0			13 (65)	0	
Schellenberg (2011)	25	1	20		2 (10)	0		0			0		0		0		0	
Gurka (2013)	25	5	14	10		0	10 (100)	0			0		0		0		0	
Herman (2014)	33	5	49				6 (12)	0	0	14 (29)	0	5 (10)	1 (2)	2 (4)	1 (2)	13 (27)	0	
Lin (2015)	35-45	5	20		14 (70)	0	11 (55)	0								11 (55)	0	
Gurka (2017)	30	5	24				38 (100)	0								38 (100)	0	
	25		13															
Choi (2006)	33/36/39	3	21	19		0		0			0		0		0		0	
Kim (2013)	24/30-36	1-3	26			0		0					0		0			
Comito (2016)	45	6	45			0	4 (10)	0			0		0		0	16 (37)	0	
Su (2015)	30-36	3	14			0	6 (24)	0			0		0		0	12 (48)	0	
	40-48	4	11															
Lischalk (2017)	25/30	5	20			0		0			0		0		0		0	

ANEXO 17 – Base de Dados de Complicações QTind+QRT (todas as técnicas de RT)

Ref	Dose (Gy)	Nº frações	Amostra		Vómitos		Náusea		Diarreia		Anemia		Trombocitopenia		Neutropenia		Fadiga	
			Inicial	Final	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4	G1+2	G3+G4
Huguet (2016) IMRT	50,4-56	28	134	128	3 (2)	1 (1)	18 (13)	1 (1)	8 (6)	3 (2)	47 (35)	12 (9)	20 (15)	26 (20)	13 (10)	5 (4)	55 (41)	3 (2)
Tunceroglu (2012) IMRT	50,4-54	25	26	20	9 (45)		15 (75)	1 (5)	8 (40)		18 (90)	1 (5)					13 (65)	
Kim (2012) 3DCRT	55,8	31	37		4 (11)		4 (11)		7 (19)		22 (59)	3 (8)	13 (35)	3 (8)	15 (41)	18 (49)		
Leone (2012) 3DCRT	50,4	28	39	35	12 (34)	6 (17)			1 (3)	2 (6)	9 (26)		16 (46)	3 (9)	2 (6)	2 (6)	16 (46)	4 (11)
Maemura (2017) 3DCRT	56	40	38	15	1 (7)		1 (7)		1 (7)		1 (7)		2 (13)		2 (13)	2 (13)		
Goldstein (2012) 3CDRT	54	30	48	47	21 (45)	2 (4)	38 (81)	4 (9)	23 (49)	2 (4)	24 (51)	5 (11)	24 (51)	2 (4)	8 (17)	2 (4)	35 (74)	4 (9)
Shen (2019) SBRT	30 ; 35	6 ; 10	64	56	14 (25)	2 (4)	9 (16)						28 (50)	4 (7)	46 (82)	6 (11)		
Passoni (2013) IMRT	58	15	25	23	15 (60)		15 (60)		6 (24)		1 (4)	2 (8)	1 (4)		1 (4)			
Nakachi (2010) 3DCRT	30	10	20		6 (30)	1 (5)	7 (35)	2 (10)	3 (15)		7 (35)	4 (20)	9 (45)	2 (10)	4 (20)	10 (50)	5 (30)	1 (5)
Fiore (2017) 3DCRT	54 ; 59,4	30 ; 33	41	34	1 (3)		9 (26)		2 (6)		14 (41)		11 (32)	1 (3)				
Crane (2011) 3DCRT	50,4	28	69		22 (32)	7 (10)	22 (32)	7 (10)	22 (32)	7 (10)						9 (13)	18 (26)	4 (6)
Goldstein (2007) 3DCRT	54	30	41			2 (5)		3 (7)				2 (5)		3 (7)		10 (24)		
Sohal (2013) 3DCRT	59,4	33	19		7 (37)	3 (16)	7 (37)	3 (16)	5 (26)	1 (5)	2 (11)		2 (11)		10 (57)	5 (26)	10 (57)	
Mukherjee (2013) 3DCRT/IMRT	50,4	28	114	34		0		0		0		0		0		0		2 (6)
				38		3 (8)		3 (8)		3 (8)		0		1 (3)		4 (11)		4 (11)
Murphy (2007) 3DCRT	36	15	74		17 (23)	2 (3)	44 (59)	3 (4)	16 (22)	5 (7)	61 (82)	4 (5)	45 (61)	6 (8)	16 (22)	11 (15)		
Badiyan (2016) IMRT	50 ; 61,2	25 ; 34	32			2 (6)		2 (6)		1 (3)				4 (13)		10 (31)		