



Diretrizes para tratamento de tumores da cabeça e pescoço com radioterapia de intensidade modulada (do inglês *Intensity Modulated Radiotherapy*, IMRT)

SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA

Autores

Gustavo Nader Marta
Samir Abdallah Hanna
Marcus Castilho
Michael J Chen
Robson Ferrigno

Objetivo

O objetivo dessa diretriz é avaliar a técnica de radioterapia mais adequada para o tratamento dos pacientes com tumores da cabeça e pescoço.

Descrição do método de coleta de evidência

Através da elaboração de quatro questões clínicas relevantes e relacionadas com a temática proposta, buscou-se apresentar as principais evidências em relação a segurança, a toxicidade e a efetividade das técnicas de radioterapia em questão. A população estudada foi composta por pacientes do sexo masculino e feminino, de todas as idades, portadores de câncer de cabeça e pescoço independente do sítio primário, do tipo histológico, do estadiamento, do contexto de tratamento (neoadjuvante, radical ou adjuvante) e da presença de comorbidades. Foram aceitos pacientes que receberam quimioterapia (neoadjuvante, radical ou adjuvante); complemento de dose (boost) com braquiterapia também foi permitido. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases primárias de informação científica (Medline - Pubmed; Embase - Elsevier; Lilacs - Bireme; Cochrane Library - Registro de Ensaio Controlado). Todos os artigos disponíveis até o dia 01 de março de 2013 foram considerados. Os termos de busca utilizados na pesquisa estão descritos na tabela 1 - Apêndice. Os artigos foram selecionados a partir de avaliação



crítica para busca principalmente de ensaios clínicos aleatorizados de fase III. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão com o grupo elaborador composto por cinco membros da Sociedade Brasileira de Radioterapia. A diretriz foi revisada por um grupo especializado, independente, em diretrizes clínicas baseadas em evidências. Após a sua finalização, a diretriz foi colocada em consulta pública por 15 dias e as sugestões encaminhadas para os elaboradores para a avaliação e consideração no texto final.

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência

C: Relatos de casos (estudos não controlados)

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

Conflito de interesse

Nenhum conflito de interesse declarado



Introdução

A radioterapia (RT) é frequentemente utilizada no tratamento de pacientes com tumores da cabeça e pescoço, podendo ser na forma exclusiva, concomitante à quimioterapia, ou após a cirurgia de forma adjuvante.

A RT evoluiu nas últimas décadas graças à utilização combinada de métodos de imagem e sistemas de planejamento com cálculo da distribuição da dose.

O primeiro método de imagem utilizado foi a radiografia simples, em que o médico somente visualiza a estrutura óssea do paciente, e infere quais locais devem ser tratados e quais devem ser protegidos, sendo a dose calculada em apenas um ponto da radiografia. Este método é chamado de radioterapia bidimensional (também referida como convencional ou 2D).

Quando a tomografia foi introduzida como método de imagem para planejamento, passou a ser possível determinar com maior precisão o local a ser tratado uma vez que o tumor, as áreas de risco para recidiva (como drenagens linfonodais) e os órgãos em risco são definidos e visualizados volumetricamente. Os sistemas de planejamento passaram então a demonstrar a distribuição da dose sobre a região irradiada também de maneira volumétrica. Essa forma de planejamento de radioterapia é conhecida como técnica tridimensional conformada (3D). Além do programa de computador mostrar a distribuição da dose de radiação no interior do corpo do paciente, ele cria gráficos com a intensidade de dose ao longo de cada estrutura. Isso permite conhecer a informação da potencial toxicidade desses órgãos e se o tumor está sendo ou não adequadamente tratado.

A técnica conformada permitiu avaliar a dose nos locais irradiados, mas não propiciava maneiras de proteger os órgãos em risco da irradiação indesejada. Para solucionar este problema foi desenvolvida a técnica de modulação do feixe de radiação (IMRT). Esta permite que a dose prescrita possa se “moldar” à forma do local a ser irradiado, permitindo máxima proteção das áreas onde não se deseja tratar.

Na RT da cabeça e pescoço, um local crítico e de difícil proteção são as glândulas salivares. Enquanto as doses recomendadas de tratamento dos tumores são



de 60 a 74 Gy, a dose tolerável pelas glândulas salivares é de 20 a 30 Gy. O impacto da irradiação das glândulas salivares com doses acima destes limites é extremamente deletério à qualidade de vida, levando à diminuição do fluxo salivar e à xerostomia. O ressecamento da cavidade oral pode ainda levar a outros problemas secundários como à perda dentária e à cárie de radiação, alterações de paladar, dificuldade de deglutição e desnutrição.

Outros locais de difícil proteção são a medula espinal, a musculatura da deglutição e da fonação, o lobo temporal do cérebro, a articulação temporo-mandibular, entre outros.

Por estas razões existe um forte racional para se justificar a utilização da modulação do feixe de RT em pacientes com tumores da cabeça e do pescoço.

1- Há superioridade na distribuição de dose na irradiação da região da cabeça e pescoço com radioterapia de intensidade modulada (IMRT) em relação à radioterapia convencional e conformada?

Estudos de dosimetria mostram superioridade da IMRT em relação à RT convencional e conformada, em diversos quesitos, como por exemplo, menor irradiação do encéfalo, medula espinhal, aparatos visual e auditivo, musculatura da deglutição e da fonação e articulação temporo-mandibular, entre outros. Observou-se que menor volume destes órgãos receberam doses altas de radiação¹⁻⁴ (D), e não houve prejuízo na irradiação dos alvos de interesse, como leito tumoral e regiões de drenagem linfática^{1,2} (D), ficando clara a superioridade da segurança e distribuição de dose da IMRT em relação à RT convencional e conformada.

Ensaio clínico randomizado que avaliaram a efetividade da técnica IMRT comparando-a com as técnicas convencional ou conformada, demonstraram em pacientes com tumores da região de cabeça e pescoço que a IMRT diminuiu significativamente a dose média de radiação recebida nas parótidas ipsi e contralaterais^{5,6,7} (A).

O custo-efetividade da IMRT é superior à da RT conformada, avaliada pela metodologia QALY, para tratamento dos tumores de orofaringe localmente avançados⁸



(D). Esta metodologia leva em consideração o ganho de sobrevida e de qualidade de vida (D).

2- Há menor toxicidade no emprego da radioterapia com intensidade modulada (IMRT) em relação à radioterapia convencional ou conformada para tumores da cabeça e pescoço?

A toxicidade da RT em cabeça e pescoço foi diretamente avaliada em cinco estudos randomizados que compararam a IMRT com as técnicas convencional ou conformada^{5,6,7,9,10}.

Nutting et al⁵ publicaram estudo fase III multicêntrico que comparou RT convencional com a IMRT. O estudo foi desenhado para detectar diferenças em xerostomia um ano após a RT. Em todos os períodos avaliados (3 a 24 meses após a RT) a incidência de xerostomia foi significativamente menor no grupo submetido à IMRT. Um ano após a RT, a IMRT mostrou redução absoluta de 35% na prevalência de xerostomia (38% versus 74%). Em dois anos a redução absoluta foi de 54%. A medida do fluxo salivar (estimulado e não estimulado) mostrou presença de fluxo em 47% dos pacientes tratados com IMRT e 0% dos pacientes tratados com RT convencional. A IMRT também reduziu os efeitos colaterais, tais como, diminuição do fluxo salivar espontâneo, do fluxo salivar estimulado, da radiodermite, das desordens da articulação têmporo-mandibular, da xerostomia aguda, da disfagia, da mucosite e dos efeitos sobre a mandíbula e o ouvido.

Kam et al⁷ publicaram estudo fase III que comparou IMRT com RT convencional. O objetivo principal foi a avaliação da prevalência de xerostomia um ano após a RT. A IMRT reduziu a prevalência de xerostomia de 82% para 39% (diferença estatisticamente significativa). Pacientes tratados com IMRT também tiveram melhor fluxo salivar parotídeo e fluxo salivar global.

Pow et al⁹ publicaram estudo fase III que comparou a IMRT com RT convencional com objetivo de detectar mudanças no fluxo salivar estimulado. O fluxo salivar parotídeo e global foram estatisticamente melhores nos pacientes que receberam IMRT. No decorrer do período de um ano, houve melhora considerável do



fluxo nos pacientes que receberam IMRT enquanto pouca melhora foi observada nos pacientes tratados com RT convencional. Um ano após a RT, o fluxo salivar médio retornou a 80% no grupo que recebeu IMRT, sendo que 45% dos pacientes tratados com IMRT recuperaram os níveis pré-tratamento.

Gupta et al⁶ publicaram estudo fase III que comparou IMRT e RT conformada com o objetivo de detectar diferença em toxicidade salivar aguda. A toxicidade foi significativamente menor nos pacientes que receberam a IMRT (59% versus 89%). Com as avaliações subsequentes, a recuperação da xerostomia foi maior nos pacientes tratados com IMRT. A fibrose tardia do subcutâneo também foi significativamente menor nos pacientes tratados com IMRT.

Peng et al¹⁰ publicaram estudo fase III com o objetivo principal de avaliar a sobrevida global dos pacientes tratados com IMRT ou RT convencional. Foi demonstrado que a IMRT reduziu a perda auditiva aguda (47% versus 89%), a xerostomia aguda (83% versus 100%), a neuropatia de lobo temporal (13% versus 21%), a paresia de nervos cranianos (4% versus 9%), a fibrose do pescoço (2% versus 11%), o trismo (3% versus 13%), a xerostomia tardia (40% versus 99%) e a perda auditiva tardia (26% versus 85%). Todos esses tiveram significância estatística.

Dessa forma, a IMRT traz menor toxicidade que a RT convencional ou conformada em manutenção do fluxo salivar estimulado e não estimulado (A); prevenção da xerostomia aguda ou tardia (A); recuperação da salivação (A); redução da radiodermite (A); redução da disfagia (A); neuropatia (A); fibrose de subcutâneo (A); trismo (A); e perda auditiva (A).

3- Há impacto em qualidade de vida que justifique a utilização da radioterapia com intensidade modulada (IMRT) quando comparado à radioterapia conformada e convencional?

A qualidade de vida foi avaliada diretamente em dois estudos randomizados. Pow et al⁹ tiveram o objetivo primário de comparar a qualidade de vida dos pacientes com tumor de nasofaringe tratados com RT convencional ou IMRT. O instrumento de avaliação empregado foi o preconizado pela EORTC (*European Organization for*



Research and Treatment of Cancer)¹¹. Houve aumento significativo da qualidade de vida nos pacientes que receberam IMRT (A). De forma semelhante, Nutting et al⁵ apontaram aumento significativo no escore global de qualidade de vida nos pacientes tratados com IMRT quando comparado aos que receberam RT convencional (A).

4- Há diferença de efetividade, controle local ou sobrevida global entre as técnicas de intensidade modulada (IMRT), radioterapia conformada e radioterapia convencional?

Existem três ensaios clínicos randomizados que avaliaram a efetividade da técnica IMRT comparando-a com as técnicas convencional ou conformada. Nutting et al⁵ demonstraram em pacientes com tumores de nasofaringe que a IMRT e a RT convencional foram equivalentes em controle local e sobrevida global (A). Gupta et al⁶ mostraram resultados análogos em pacientes com tumores de orofaringe, hipofaringe e laringe tratados com IMRT versus radioterapia conformada (A). Vale ressaltar que esses estudos apresentam um número limitado de pacientes e, portanto, podem não ter poder estatístico de demonstrar os desfechos de efetividade (controle local e sobrevida). Além disso, foram utilizados mesmo níveis de dose depositada na região afetada.

O maior estudo existente sobre esse tema foi conduzido por Peng et al¹⁰ em pacientes com tumores de nasofaringe. Foram randomizados 616 pacientes em dois grupos (IMRT ou RT convencional). Após cinco anos de seguimento, houve aumento estatisticamente significativo de controle local (90,5% versus 83,8%) e sobrevida global (79,6% versus 67,1%) em favor do grupo que recebeu a IMRT (A).

Conclusões

A IMRT é superior à RT convencional e conformada na manutenção do fluxo salivar (estimulado e espontâneo) (A), na prevenção da xerostomia induzida pela irradiação (A), na recuperação da salivação (A), na redução da disfagia (A), na redução da radiodermite (A), na redução da neuropatia por radiação (A), na redução da fibrose do subcutâneo, do trismo e da perda auditiva (A); com impacto favorável em



qualidade de vida (A), e com possível melhora nos índices de controle local da doença e sobrevida global (A). A melhora do fluxo salivar não é apenas estatisticamente significativa, mas clinicamente muito relevante.

Referências

1. Kam MK, Chau RM, Suen J, Choi PH, Teo PM. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 May 1;56(1):145-57.
2. Huang D, Xia P, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM, Verhey LJ, Kaplan M, Lee N. Comparison of treatment plans using intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 May 1;56(1):158-68.
3. Chen AM, Li BQ, Farwell DG, Marsano J, Vijayakumar S, Purdy JA. Improved dosimetric and clinical outcomes with intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer of unknown primary origin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Mar 1;79(3):756-62.
4. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, Marsh R, Pameijer FA, Balm AJ. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Dec 1;60(5):1425-39.
5. [Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer \(PARSPORT\): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127–36.](#)
6. [Gupta T, Agarwal J, Jain S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy \(3D-CRT\) versus intensity modulated radiation therapy \(IMRT\) in squamous cell](#)



- [carcinoma of the head and neck: A randomized controlled trial. Radiother Oncol 2012;104:343-8.](#)
7. [Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. J Clin Oncol. 2007 Nov 1;25\(31\):4873-9.](#)
 8. [Yong JH, Beca J, O'Sullivan B, Huang SH, McGowan T, Warde P, Hoch JS. Cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in oropharyngeal cancer. Clin Oncol \(R Coll Radiol\). 2012 Sep;24\(7\):532-8.](#)
 9. [Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 2006;66:981-91.](#)
 10. [Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2012;104:286-93.](#)
 11. [Ho KF, Farnell DJ, Routledge JA, et al. Comparison of patient reported late treatment toxicity \(LENT-SOMA\) with quality of life \(EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35\) assessment after head and neck radiotherapy. Radiother Oncol 2010; 97: 270–75.](#)

Apêndice

Tabela 1: Estratégia de busca utilizada - Mediline, Cochrane, EMBASE e LILACS

Database	Estatégia de busca
----------	--------------------



<p>Medline (via Pubmed) 01/03/2013</p>	<p>Head and Neck Neoplasms"[Mesh] OR (Neoplasms, Head and Neck) OR (Head, Neck Neoplasms) OR (Cancer of Head and Neck Head) and (Neck Cancer) OR (Cancer of the Head and Neck) OR (Upper Aerodigestive Tract Neoplasms) OR (UADT Neoplasms) OR (Neoplasm, UADT) OR (Neoplasms, UADT) OR (UADT Neoplasm) OR (Neoplasms, Upper Aerodigestive Tract) OR (Head Neoplasms) OR (Neoplasms, Head) OR (Neck Neoplasms) OR (Neoplasms, Neck) OR (Cancer of Head) OR (Head Cancer) OR (Cancer of the Head) OR (Cancer of Neck) OR (Neck Cancer) OR (Cancer of the Neck) AND "Radiotherapy, Conformal"[Mesh] OR (Conformal Radiotherapies) OR (Radiotherapies, Conformal) OR (Conformal Radiotherapy) OR "Radiotherapy, Intensity-Modulated"[Mesh] OR (Intensity-Modulated Radiotherapies) OR (Intensity-Modulated Radiotherapy) OR (Radiotherapies, Intensity-Modulated) OR (Radiotherapy, Intensity Modulated) OR ("3D radiotherapy") OR ("tridimensional radiotherapy") OR ("3D RT") OR (3DRT) OR ("3DCRT") OR ("CRT") OR ("3D-CRT") OR (conventional radiotherapy) OR ("2D radiotherapy") OR ("2D RT") OR (2DRT) OR ("2D-CRT) OR ("standard radiotherapy") OR ("two-dimensional radiotherapy") AND (clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p>
<p>Cochrane Library 01/03/2013</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees</p> <p>#2 Neoplasms, Head and Neck</p> <p>#3 Head, Neck Neoplasms</p> <p>#4 Cancer of Head and Neck</p> <p>#5 Head and Neck Cancer</p> <p>#6 Cancer of the Head and Neck</p> <p>#7 Upper Aerodigestive Tract Neoplasms</p> <p>#8 UADT Neoplasms</p> <p>#9 Neoplasm, UADT</p> <p>#10 Neoplasms</p> <p>#11 Upper Aerodigestive Tract</p> <p>#12 Head Neoplasms</p>



#13	Neoplasms, Head
#14	Neck Neoplasms
#15	Neoplasms, Neck
#16	Cancer of Head
#17	Head Cancer
#18	Cancer of the Head
#19	Cancer of Neck
#20	Neck Cancer
#21	Cancer of the Neck
#22	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
#23	MeSH descriptor: [Radiotherapy, Conformal] explode all trees
#24	Conformal Radiotherapies
#25	Radiotherapies, Conformal
#26	Conformal Radiotherapy
#27	MeSH descriptor: [Radiotherapy, Intensity-Modulated] explode all trees
#28	Radiotherapies, Intensity-Modulated
#29	Radiotherapy, Intensity Modulated
#30	3D radiotherapy
#31	tridimensional radiotherapy
#32	3D RT
#33	3DCRT
#34	CRT
#35	conventional radiotherapy
#36	2D radiotherapy
#37	2D RT
#38	2D-CRT
#39	standard radiotherapy
#40	two-dimensional radiotherapy
#41	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40
#42	#22 and #41



<p>EMBASE (via Elsevier) 01/03/2013</p>	<p>(('head and neck tumor'/exp OR 'head and neck carcinoma'/exp OR 'head and neck neoplasms' OR 'cancer of the head and neck' OR 'upper aerodigestive tract neoplasms' OR 'head neoplasms' OR 'neck neoplasms' OR 'cancer of head' OR ('head cancer'/exp OR 'head cancer') OR 'cancer of the head' OR 'cancer of neck' OR ('neck cancer'/exp OR 'neck cancer') OR 'cancer of the neck') AND (('radiotherapy, conformal'/exp OR 'radiotherapy, conformal') OR ('conformal radiotherapy'/exp OR 'conformal radiotherapy') OR ('radiotherapy, intensity-modulated'/exp OR 'radiotherapy, intensity-modulated') OR 'intensity-modulated radiotherapies' OR ('intensity-modulated radiotherapy'/exp OR 'intensity-modulated radiotherapy') OR '3d radiotherapy' OR 'tridimensional radiotherapy' OR '3d rt' OR '3drt' OR '3dcr' OR 'crt' OR '3d-crt' OR 'conventional radiotherapy' OR '2d radiotherapy' OR '2d rt' OR '2drt' OR '2d-crt' OR 'standard radiotherapy' OR 'two-dimensional radiotherapy') AND [embase]/lim) AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND 'human'/de</p>
<p>LILACS (via BIREME) 12/20/2012</p>	<p>mh:c04.588.443* OR (mh:"Head and Neck Neoplasms" OR tw:"Neck Neoplasms" OR tw:"Cancer of Head and Neck" OR tw:"Head and Neck Cancer" OR tw:"Head Cancer" OR tw:"Neck Cancer" OR tw:"Neoplasms, Upper Aerodigestive Tract" OR tw:"Upper Aerodigestive Tract Neoplasms" OR mh:"Neoplasias de Cabeza y Cuello" OR tw:"Neoplasias del Cuello" OR tw:"Cáncer de Cabeza y Cuello" OR tw:"Cáncer de Cuello y Cabeza" OR tw:"Cáncer de Cabeza" OR tw:"Cáncer de Cuello" OR tw:"Neoplasias del Tracto Aerodigestivo Alto" OR mh:"Neoplasias de Cabeça e Pescoço" OR tw:"Neoplasias do Pescoço" OR tw:"Cáncer de Cabeça e Pescoço" OR tw:"Cáncer da Cabeça" OR tw:"Cáncer do Pescoço" OR tw:"Neoplasias do Trato Aerodigestório Superior") AND (mh:e02.815.635.700* OR mh:l01.700.508.100.710.600.550* OR mh:"Radiotherapy, Conformal" OR tw:"Conformal Radiotherapy" OR mh:"Radioterapia Conformal" OR mh:e02.815.635.700.700* OR</p>



Sociedade Brasileira de Radioterapia – SBRT

Filiada à Associação Médica Brasileira - AMB



	mh:101.700.508.100.710.600.550.700* OR mh:"Radiotherapy, Intensity-Modulated" OR mh:"Radioterapia de Intensidad Modulada" OR mh:"Radioterapia de Intensidade Modulada" OR tw:"3D radiotherapy" OR tw:"tridimensional radiotherapy" OR tw:"3D RT" OR tw:"3DRT" OR tw:"3DCRT" OR tw:"CRT" OR tw:"3D-CRT" OR tw:"conventional radiotherapy" OR tw:"2D radiotherapy" OR tw:"2D RT" OR tw:"2DRT" OR tw:"2D-CRT" OR tw:"standard radiotherapy" OR tw:"two-dimensional radiotherapy") AND db:("LILACS")
--	--