

Rio de Janeiro – setembro, 2009

**RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE  
MODULADA (IMRT) PARA O CÂNCER DE  
PRÓSTATA**

**Informe ATS**  
Avaliação de Tecnologia em Saúde

www.ans.gov.br  
Disque-ANS: 0800 701-9656  
Atendimento às operadoras: 21 2105-0333

Av. Augusto Severo, 84  
Glória, Rio de Janeiro-RJ  
20021-040

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS  
Diretoria de Normas e Habilitação de Operadoras – DIPRO  
Avenida Augusto Severo, 84 - Glória  
CEP 20021-040  
Rio de Janeiro - RJ - Brasil  
Tel.: +55 21 2105-0000  
Disque-ANS: 0800 701 9656  
<http://www.ans.gov.br>  
[ouvidoria@ans.gov.br](mailto:ouvidoria@ans.gov.br)

Informe ATS – 2008  
7ª Edição – 2009

Diretoria Colegiada da ANS - DICOL

Elaboração

Diretor-Presidente da ANS - PRESI  
Fausto Pereira dos Santos

ISABELA SOARES SANTOS  
ALINE MONTE DE MESQUITA  
ANA C M MARTINS  
FERNANDO SEIXAS ALVES

Diretor de Desenvolvimento Social Interino - DIDES  
Alfredo Luiz de Almeida Cardoso

Diretor de Fiscalização Interino - DIFIS  
Hésio de Albuquerque Cordeiro

Revisão

Diretor de Gestão - DIGES  
Hésio de Albuquerque Cordeiro

CELIA MARIA PAIS VIEGAS, PhD  
Sub-Chefe da Radioterapia  
Instituto Nacional de Câncer

Diretor de Normas e Habilitação de Operadoras - DIOPE  
Alfredo Luiz de Almeida Cardoso

Diretor de Normas e Habilitação de Produtos - DIPRO  
Fausto Pereira dos Santos

Gerente de Avaliação de Avaliação de Tecnologias em Saúde  
Isabela Soares Santos

## Ficha Catalográfica – Informe ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde

---

Informe ATS: avaliação de tecnologia em saúde/ Agência Nacional de Saúde Suplementar.  
– Ano 1 (jun. 2008) –. – Dados eletrônicos. – Rio de Janeiro: ANS,  
2008 –

Sistema requerido; Adobe Acrobat Reader  
Modo de acesso: World Wide Web;  
<[http://ans.gov.br/portal/site/Biblioteca/trabalhos\\_tecnicos\\_07.asp](http://ans.gov.br/portal/site/Biblioteca/trabalhos_tecnicos_07.asp)>

1. Avaliação de Tecnologia Biomédica. I. Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil).

---

Catalogação na fonte – Biblioteca ANS - Coordenação de Documentação e Biblioteca (CODOB)

## APRESENTAÇÃO

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é o processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e equidade, além de impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização. Entende-se como tecnologia em saúde todas as formas de conhecimento que podem ser aplicadas para solução ou redução dos problemas de saúde de indivíduos ou populações. A ATS tem por objetivo prover informação para a tomada de decisão nas políticas e práticas em saúde.

Consonante com as iniciativas do Ministério da Saúde de incorporação da ATS nos seus processos de tomada de decisão em saúde, a ANS criou, em 2005, a Gerência de Avaliação de Tecnologia em Saúde (GEATS). Com o intuito de servir como instrumento de divulgação das pesquisas realizadas pela ANS, foi lançado em 2008 o Informe ATS, no qual se realiza um levantamento da melhor evidência disponível, identificando e avaliando criticamente o impacto clínico (eficácia/efetividade e segurança), a relevância epidemiológica e as implicações da tecnologia em questão. O Informe ATS é revisado por especialistas escolhidos por seu notório saber sobre o tema específico.

A sexta edição do Informe ATS tem como tema a Radioterapia de Intensidade Modulada para o Câncer de Próstata. Buscou-se nesse Informe identificar se essa tecnologia produz melhores resultados clínicos e menos efeitos adversos quando comparada a outros tipos de radioterapia externa.

Além da radioterapia externa, outras tecnologias são disponíveis para o tratamento do câncer de próstata. Cabe ressaltar que o tratamento deve ser individualizado levando-se em conta a idade dos pacientes, o estadiamento do tumor, o grau histológico, o tamanho da próstata, as comorbidades, a expectativa de vida, os anseios do paciente e os recursos técnicos disponíveis.

Esta modalidade diagnóstica não consta no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para a cobertura assistencial nos planos privados de assistência à saúde (Resolução Normativa nº 167, de 9 de janeiro de 2007, da ANS). Todavia, importa ressaltar que as tecnologias utilizadas como comparadores nos estudos analisados nesse Informe constam do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

Críticas, sugestões e comentários sobre o Informe ATS são bem-vindos, devendo ser encaminhados à Gerência de Avaliação de Tecnologia em Saúde, pelo e-mail: [geats-i@ans.gov.br](mailto:geats-i@ans.gov.br).

Boa leitura!

## RESUMO

A Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) é uma forma de radioterapia externa desenvolvida no final dos anos 90 que permite a conformação da radiação para o contorno da área alvo e utiliza múltiplos feixes de radiação angulares e de intensidades não-uniformes, o que a diferencia da Radioterapia Conformacional Tridimensional (3D-RCT). Busca-se, com a IMRT, utilizar alta dose de radiação no tumor alvo, enquanto se espera diminuir a exposição à radiação dos tecidos normais circundantes com a redução da toxicidade ao tratamento.

O objetivo desse informe é avaliar os benefícios clínicos da IMRT no tratamento do Câncer de Próstata comparados aos da 3D-RCT, tanto em relação ao aumento de sobrevida como em relação à redução dos efeitos adversos, a partir da síntese das informações disponíveis nas revisões sistemáticas (RS) e relatórios de agências de avaliação de tecnologias. Foram realizadas buscas, em agosto de 2009, nas bases eletrônicas MEDLINE, LILACS, Biblioteca Cochrane e no sítio do Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

Embora as quatro revisões sistemáticas analisadas possuíssem boa qualidade metodológica, houve dificuldade em se estabelecer conclusões consistentes quanto aos benefícios comparativos dessas tecnologias devido à baixa disponibilidade de estudos primários com desenho adequado e de boa qualidade metodológica e à heterogeneidade clínica entre os estudos. Contudo foi possível identificar nos estudos analisados uma redução dos efeitos tóxicos gastrointestinais. Não há evidência disponível sobre diferenças na efetividade clínica, mudança na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

## 1. SITUAÇÃO CLÍNICA

O Câncer de Próstata (CaP) é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo e o mais prevalente câncer nos homens, representando cerca de 10% do total de casos de câncer. Na população mundial, cerca de 3% dos homens morrem em consequência do CaP (NICE, 2007; PEARSON *et al*, 2007). A razão mortalidade/incidência deste tipo de câncer varia de 0,13 na América do Norte a 0,80 na África, o que reflete, em parte, seu bom prognóstico. A sobrevivência média mundial estimada em cinco anos é de 58% (BRASIL, 2008). As taxas de incidência desse tipo de câncer são cerca de seis vezes maiores nos países desenvolvidos quando comparadas as dos países em desenvolvimento (BRASIL, 2008).

No Brasil, em 2008, foram estimados 49.530 novos casos de CaP, sendo o câncer mais frequente entre os homens, excetuando-se os tumores de pele não melanoma. Esses valores correspondem a 52 casos novos a cada 100 mil homens. A taxa de mortalidade, em 2006, foi de 15,3 por 100.000 homens (BRASIL, 2008).

O CaP é considerado um câncer da terceira idade, uma vez que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos. Em geral, o tumor apresenta um crescimento lento, de longo tempo de duplicação, levando cerca de 15 anos para atingir 1 cm<sup>3</sup>. Até o momento, as pesquisas confirmam a presença de dois fatores de risco associados ao desenvolvimento do CaP: idade e hereditariedade. Se um familiar de primeiro grau tem a doença, o risco pelo menos dobra. Se dois ou mais familiares de primeiro grau têm a doença, o risco aumenta de 5 a 11 vezes (HEIDENREICH 2009; BRASIL 2009). A maioria dos casos ocorre em homens com idade superior a 50 anos e naqueles com história de pai ou irmão com Câncer de Próstata antes do 60 anos. Alguns outros fatores, como dieta, estão sendo estudados, mas ainda não há confirmação científica (BRASIL 2009).

A detecção inicial do CaP na maioria dos casos é feita por meio do exame digital do reto ou pela mensuração da concentração sérica do antígeno prostático específico (PSA). O diagnóstico deve ser confirmado pela biópsia, em geral, realizada por uma agulha guiada por ultrassonografia transretal (PEARSON *et al*, 2007). Atualmente, a dosagem sérica de PSA está amplamente difundida e conseqüentemente muitos pacientes são diagnosticados precocemente com CaP antes de apresentarem os sintomas clássicos da doença. O CaP também pode ser diagnosticado como um resultado da investigação ou tratamento da hiperplasia benigna da próstata (HBP) (NICE, 2008).

Uma vez diagnosticada a doença, a análise prognóstica do Câncer de Próstata tem sido realizada por meio da combinação dos resultados do PSA, do estadiamento clínico e do grau histológico do tumor, além da expectativa de vida do paciente. O estadiamento clínico é, em geral, baseado na classificação

TNM 2002 da *American Joint Committee on Cancer* (PEARSON *et al*, 2007). A classificação TNM descreve a extensão do tumor primário (T), a ausência ou presença de propagação para os gânglios linfáticos próximos (N) e a ausência ou presença de metástase (M). O grau histológico do tumor pode ser expresso por meio da classificação de Gleason, que se baseia no exame das amostras teciduais da próstata, de vesículas seminais e estruturas adjacentes e, se relevante, dos nódulos linfáticos pélvicos, atribuindo-se uma pontuação entre 2 e 10, sendo que na pontuação 2 o tumor é menos agressivo e na 10 apresenta a forma mais agressiva (HEIDENREICH 2009, NICE, 2009).

A combinação da classificação de estadiamento clínico, do grau histológico do tumor e o nível de PSA é amplamente usada para avaliar o risco da propagação microscópica do tumor além da próstata, o risco da recorrência e a probabilidade de sucesso da terapia local. A partir de resultados de grandes estudos, muitos nomogramas, utilizando esses fatores prognósticos, foram desenvolvidos para auxiliar essa avaliação. Um nomograma é uma ferramenta estatística utilizada para descrever a probabilidade do curso da doença usando variáveis, tais como achados diagnósticos, idade e opções de tratamento. Definições de riscos de doença (baixo, intermediário e alto) têm variado ligeiramente entre os diferentes nomogramas elaborados. O nomograma de estratificação de risco mais utilizado é o apresentado pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) que define a seguinte estratificação do risco (PEARSON *et al*, 2007):

- Baixo: T1-T2a e classificação de Gleason 2-6 e PSA < 10ng/ml.
- Intermediário: T2b-T2c ou classificação de Gleason 7 ou PSA 10-20ng/ml
- Alto: T3a ou classificação de Gleason 8-10 ou PSA > 20ng/ml.

As categorias de risco são usadas como elemento essencial do médico para a tomada de decisões e discussões com os pacientes sobre as opções para o tratamento do Câncer de Próstata localizado clinicamente. Novos fatores prognósticos independentes estão sendo investigados e provavelmente a próxima geração das escalas irá incorporar outras variáveis de pré-tratamento e pós-tratamento para prever os desfechos clínicos no CaP (PEARSON *et al*, 2007).

Os tratamentos mais comuns para o câncer de próstata incluem: 1) Prostatectomia radical (cirurgia para remoção total da próstata e estruturas ao redor); 2) Radioterapia de feixe externo; que inclui as radioterapias convencionais, a radioterapia conformacional tridimensional (3D-RCT), a radioterapia tridimensional com intensidade modulada do feixe de radiação (IMRT) e a radioterapia 3D com modulação do feixe de radiação e direcionada à movimentação do alvo a ser tratado – *Image Guided Radiotherapy* (IGRT); 3) Braquiterapia; 4) Crioterapia e 5) Terapia de supressão andrógena (terapia

hormonal). Os objetivos do tratamento são prevenir a morte e a incapacidade por Câncer de Próstata, minimizando as complicações relacionadas com as intervenções. (WILT 2008, PEARSON *et al*, 2007).

Para homens com doença localizada na próstata, a diretriz do National Institute for Clinical Excellence (NICE) de 2008 propõe também duas abordagens de tratamento baseadas em vigilância: *watchful waiting* e *active surveillance*. A vigilância envolve a decisão consciente de se evitar o tratamento do paciente acompanhando sua evolução. A primeira é mais frequentemente oferecida aos homens mais idosos (geralmente acima de 75 anos), com comorbidades significativas e que têm pouca probabilidade de desenvolver uma manifestação significativa da doença dentro da sua expectativa de vida. Ela tem como objetivo evitar qualquer tipo de tratamento pelo máximo de tempo possível, excluindo opções de tratamento radical. Já a segunda é uma opção para os homens com baixo risco da doença e tem como objetivo evitar o tratamento de homens com câncer de evolução lenta e tratar apenas aqueles cuja doença mostrar sinais precoces de progressão. Essa abordagem tem como objetivo evitar tratamentos desnecessários em homens com CaP indolente e tratar apenas aqueles cuja doença mostrar sinais precoces de progressão. Por essa razão estes pacientes são cautelosamente monitorados por repetidas biópsias da próstata e pelo nível sérico de PSA (NICE 2008). Em um estudo do *Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor (CaPSURE)* foram avaliados os padrões de conversão para algum tratamento seguido à opção inicial de vigilância "*watchful waiting*". Nesse estudo 52% dos pacientes acabavam realizando algum tipo de intervenção terapêutica em até 5 anos da opção (KOOPIE *et al*, 2000).

Há poucos dados de alta qualidade de estudos que analisam os efeitos comparativos dos tratamentos para o CaP. Os dados sugerem que estas intervenções têm taxas comparáveis de cura, entretanto diferem quanto às características dos efeitos colaterais. Como não há uma única abordagem a ser considerada "padrão de referência", pacientes e médicos encontram dificuldade na escolha entre as opções de tratamento para definir a conduta médica (PEARSON *et al*, 2007; WILT *et al*, 2008). Há evidências de que a cirurgia, a radioterapia e braquiterapia são abordagens efetivas para o controle da doença (NILSSON *et al*, 2004). Aponta-se a importância de manutenção de doses iguais ou superiores a 72 Gy quando se opta por abordagem com radioterapia, para que tais resultados mantenham-se similares. (KUPELIAN *et al*, 2004). Wilt *et al* (2008) concluíram que as evidências indicam que pacientes tratados com cirurgia tendem a apresentar mais sintomas geniturinários e disfunção sexual, enquanto pacientes irradiados tendem a sofrer mais sintomas gastrointestinais. A meta-análise de Robinson *et al* (2002), que avaliou apenas a capacidade de manter a função erétil e que incluiu 54 estudos (5.000 pacientes), concluiu que há maiores chances de preservação da função erétil com a

radioterapia, quando comparada a qualquer intervenção cirúrgica (prostatectomia radical, cirurgia poupadora de nervos ou crioterapia).

O tratamento deve ser individualizado levando-se em conta a idade dos pacientes, o estadiamento do tumor, o grau histológico, o tamanho da próstata, as comorbidades, a expectativa de vida, os anseios do paciente e os recursos técnicos disponíveis (BRASIL, 2002).

## 2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A radioterapia é o uso específico de alta energia de radiação ionizante e pode utilizar feixes de tratamento com radiação X, gama, nêutrons e outras fontes para tratar o câncer. A radiação pode vir de uma fonte externa (radioterapia externa) ou de uma fonte localizada próxima ao tumor colocada dentro do corpo (braquiterapia).

Nos últimos anos, o planejamento e a execução da radioterapia estão em processo de mudança significativa. Esta mudança é, em grande parte, resultante dos avanços contínuos em *hardware* e *software* que têm exigido o constante aperfeiçoamento dos métodos de planejamento e execução da radioterapia, assim como investimentos no treinamento dos profissionais que a executam (BOYER *et al*, 2001).

Um dos métodos, amplamente disseminado, é a radioterapia conformacional tridimensional (3D- RCT). É uma forma avançada de radioterapia externa que utiliza o computador para criar uma imagem tridimensional do tumor, possibilitando que múltiplos feixes de radiação de intensidade uniforme possam ser conformados exatamente para o contorno da área alvo de tratamento (células cancerosas mais uma margem de segurança) (VAN DEN STEEN *et al*, 2007).

A Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT, sigla originada do termo em inglês *Intensity Modulated Radiation Therapy*) é uma outra forma de radioterapia externa baseada na aceleração linear desenvolvida no final dos anos 90 que, além de permitir a conformação da radiação para o contorno da área alvo, ainda utiliza múltiplos feixes de radiação angulares e de intensidades não-uniformes. A IMRT é uma evolução da 3D-RCT por ser capaz de modular o feixe de tratamento, oferecendo maior intensidade de dose na área de interesse e poupando áreas onde esta intensidade não é desejada. Com isto, consegue-se irradiar tumores que são irregulares, com faces côncavas e rodeados por tecido normal, sem causar excessiva exposição à radiação dos tecidos normais adjacentes. O objetivo é conformar a radiação o mais próximo possível do órgão alvo na tentativa de proteger as estruturas



adjacentes (PEARSON *et al*, 2007; HONG *et al*, 2005). As técnicas de IMRT são significativamente mais complexas do que as outras formas tradicionais de radioterapia, incluindo a 3D-RCT. O IMRT tem o objetivo de concentrar maior dose de radiação no alvo e poupar os tecidos normais, especialmente para os órgãos alvos com formatos complexos e/ou regiões côncavas.

A dose de radiação é projetada para conformar a forma tridimensional do tumor pela modulação ou controle da intensidade de subcomponentes de cada feixe de radiação. Portanto, utiliza-se alta dose de radiação no tumor alvo, enquanto se espera diminuir a exposição à radiação dos tecidos normais circundantes, buscando a redução da toxicidade ao tratamento.

O planejamento do IMRT é mais complexo do que o planejamento da 3D-RCT. Para ambos, o radioterapeuta designa alvos específicos (tumor alvo, regiões eletivas nodulares) e estruturas evitadas (parede retal, bexiga, medula espinhal, glândulas salivares etc.). Na 3D-RCT, os arranjos dos feixes simples são conformados de forma que haja generosas margens de campo para compensar as variações diárias de configuração e características físicas do próprio feixe. A dose de radiação e os cortes são calculados em um processo denominado *forward planning*. Já no planejamento do IMRT é necessário definir as especificações de dose tanto para o órgão alvo como para as estruturas que se pretende proteger, determinando restrições/permisões de tolerância, de acordo com a importância da proteção necessária ao órgão avaliado nestas restrições/permisões. O *software* de planejamento cria uma série de padrões de modulação em que cada feixe de ângulo empenha-se em alcançar as doses prescritas pelo médico. Este processo é conhecido como planejamento inverso (HONG *et al*, 2005).

Os principais efeitos adversos da radioterapia resultam dos efeitos da radiação nos tecidos adjacentes aos órgãos gastrointestinais, geniturinários e sexuais. Os efeitos de toxicidade são classificados como agudos (quando ocorrem até 90 dias após o início do tratamento) ou tardios. Sintomas iniciais gastrointestinais incluem cólicas abdominais, tenesmo (sensação dolorosa na bexiga ou na região anal com desejo contínuo, mas quase inútil, de urinar ou evacuar) e urgência e aumento da frequência na defecação que são usualmente controladas com antidiarréico. Efeitos gastrointestinais tardios incluem urgência, alteração na frequência de evacuações e eliminação de muco ou de sangramento da mucosa do reto, o qual pode necessitar de coagulação a laser. Efeitos geniturinários de grau moderado a grave são causados pela irritabilidade do músculo detrusor ou inflamação urotelial, resultando em urgência, alterações de frequência e disúria (dificuldade em urinar). Efeitos tardios geniturinários incluem obstrução do colo da bexiga ou da uretra, causando urgência e algumas vezes

retenção aguda. Além desses, a disfunção erétil é um efeito com alta frequência e seu mecanismo ainda não está completamente esclarecido (PEARSON *et al*, 2007).

Na prática clínica, a aplicação do IMRT requer vários passos, tanto para o planejamento como para a execução do procedimento (VAN DEN STEEN *et al*, 2007):

- 1- Aquisição de imagens. É necessário adquirir as imagens (ressonância magnética ou tomografia computadorizada ou ambas) da área a ser irradiada, na mesma posição em que o paciente irá realizar o tratamento, com todos os artefatos posicionados utilizados para sua imobilização. Cortes seriados da área a ser irradiada são tomados, com espessura fina, pré-determinada pelo médico e critérios de repleção retal e vesical são orientados ao paciente antes da tomada das imagens. O aparelho para aquisição das imagens deverá ser dedicado para radioterapia ou, caso se opte por realização do exame em aparelho não dedicado, uma prancha retificadora de apoio de decúbito deverá ser confeccionada para garantir a reprodutibilidade do posicionamento durante a aquisição das imagens, similar ao do momento do tratamento.
- 2- Transferência das imagens. Após a aquisição das imagens, elas são transferidas para o computador que irá realizar os cálculos de tratamento.
- 3- Delineamento das estruturas. É necessário um delineamento cuidadoso dos tecidos alvos e dos circundantes sob risco com o auxílio da tomografia computadorizada e de outras imagens (usualmente ressonância magnética) pelo médico para que a dose de radiação prescrita alcance o órgão alvo, atingindo o mínimo possível os tecidos circundantes sob risco.
- 4- Atribuição de restrições e permissões. Determinam-se órgãos/estruturas a serem valorizados positivamente ou menos intensamente e determinam-se as doses de prescrição e de restrição. A seguir, solicita-se ao físico que seja realizado o planejamento de acordo com suas solicitações.
- 5- Planejamento físico. Elabora-se um plano de tratamento personalizado para que se respeitem os requisitos alvo, dose, assim como a restrição de dose para as estruturas circundantes. Imagens de tomografia computadorizada 3D do paciente em conjunção com o cálculo das doses computadorizado são utilizados para este objetivo.
- 6- Aceite do plano calculado. Avalia-se o plano calculado pelo físico e o aceita ou rejeita, de acordo com suas especificações.

- 7- Transferência de dados para o aparelho de IMRT. Os dados são transferidos para o aparelho em que o paciente irá realizar o tratamento e o técnico de radioterapia avalia todas as prescrições determinadas.
- 8- Verificação de posicionamento do paciente e das prescrições realizadas. O paciente é posicionado e são feitas verificações de posicionamento. Uma vez confirmados todos estes pontos, o tratamento é iniciado, sendo todo o tratamento supervisionado, por meio de câmera (televisionamento), com intuito de se garantir sua imobilização durante a movimentação do aparelho. O tratamento envolve reprodução do plano de tratamento dia a dia e campo a campo com o paciente. É importante o posicionamento do paciente e a localização do órgão alvo.

No Brasil, conforme descrito no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde estabelecido pela Agência Nacional de Saúde Suplementar, a braquiterapia, a radioterapia convencional e a 3D-RCT são as radioterapias de cobertura obrigatória para o Câncer de Próstata pelos planos privados de assistência à saúde, respeitando as segmentações contratadas (BRASIL, 2008).

### **3. METODOLOGIA**

O objetivo desse informe foi avaliar os benefícios clínicos da IMRT comparada aos da 3D-RCT, tanto em relação ao aumento de sobrevida como em relação à redução dos efeitos adversos. Na análise da evidência, optou-se por sintetizar as informações disponíveis nas revisões sistemáticas (RS), preferencialmente de estudos clínicos controlados e relatórios de agências de avaliação de tecnologias da IMRT no tratamento do Câncer de Próstata.

#### **3.1. Estratégia de busca**

Foi realizada uma busca por revisões sistemáticas (RS) nas bases eletrônicas MEDLINE, acessada via PubMed, LILACS (via Bireme) e Biblioteca Cochrane, em agosto de 2009. Além disso, buscou-se relatórios de agências de avaliação de tecnologia no *site* do *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*. Os termos utilizados na estratégia de busca utilizada no Medline, via Pubmed, encontram-se

apresentados a seguir (Quadro 1). Para as demais bases foram utilizadas os descritores da tecnologia (*Modulated intensity radiotherapy* OR IMRT). Adicionalmente, foram realizadas buscas nas referências dos estudos identificados.

Quadro 1 – Termos utilizados na estratégia de busca na Medline

((("radiotherapy, intensity-modulated"[MeSH Terms] OR ("radiotherapy"[All Fields] AND "intensity-modulated"[All Fields]) OR "intensity-modulated radiotherapy"[All Fields] OR ("intensity"[All Fields] AND "modulated"[All Fields] AND "radiotherapy"[All Fields]) OR "intensity modulated radiotherapy"[All Fields]) OR IMRT[All Fields]) AND (systematic[sb]))

### 3.2. Critérios de Inclusão

- População: pacientes com Câncer de Próstata
- Intervenção: radioterapia de intensidade modulada
- Comparador: radioterapia conformacional tridimensional (3D-RCT)
- Desfecho: sobrevivência livre de doença e incidência de efeitos adversos
- Desenho de estudo: revisão sistemática
- Idiomas: inglês, português ou espanhol
- Época de publicação: últimos 5 anos

### 3.3. Seleção dos artigos

Na busca por revisões sistemáticas na MEDLINE acessada via Pubmed, foram identificados 78 artigos, dos quais 33 foram eliminados pela leitura do título e 43 pela leitura dos resumos, tendo sido pré-selecionadas 2 revisões sistemáticas (WILT *et al*, 2008 e VELDERMAN *et al*, 2008). Dos 28 artigos identificados na LILACS, nenhum foi selecionado para a análise. A busca na base de dados da Cochrane resultou na identificação de 6 revisões sistemáticas, sendo que 4 delas não preencheram o critério de inclusão e as outras 2 já haviam sido identificadas na *Medline*. A busca de relatórios de agências de avaliações de tecnologias no CRD resultou na identificação de 7 estudos das seguintes agências de avaliação de tecnologias: *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE); *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitária* (IECS), *Axencia de Avaliacion de Tecnologias Sanitárias de Galácia* (Avalia-t), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), *Alberta Heritage Research Foundation Medical* (AHRFM) e *Haute Autorité de*

*Santé/French National Authority for Health (HAU)*. Entre essas agências, três realizaram uma revisão sistemática de estudos primários que possuíam informações suficientes para serem avaliadas nesse informe:

- KCE (2007), que será citado nesse informe como VAN DEN STEEN *et al*, 2007
- ICER (2007), que será citado nesse informe como PEARSON *et al*, 2007
- Avalia-t (2005), que será citado nesse informe como MACEIRAS ROZAS *et al*, 2005.

A qualidade das revisões incluídas foi avaliada por meio da lista de critérios de Guyatt e Rennie (2006) adaptada pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (BRASIL, 2008).

## 4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS DISPONÍVEIS EM REVISÕES SISTEMÁTICAS

### 4.1 Limitações

Entre as revisões sistemáticas que analisaram a IMRT para o Câncer de Próstata, a revisão de Wilt *et al* (2008), que analisou as diversas tecnologias existentes para o tratamento desse tipo de câncer, não apresentou claramente a estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão utilizados para a seleção dos estudos para a comparação de tecnologias de interesse nesse informe. Os autores priorizaram a apresentação de resultados das tecnologias para as quais há ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR), dando pouco destaque aos estudos relativos ao IMRT, uma vez que para essa tecnologia só foram encontrados estudos observacionais comparativos. A revisão, portanto, se mostrou de baixa utilidade para responder à questão proposta na análise deste Informe, embora possa ser útil para a discussão geral sobre as diversas tecnologias envolvidas no tratamento do CaP. Por esse motivo, a análise deteve-se nas seguintes revisões sistemáticas: VELDEMAN *et al* (2008), VAN DEN STEEN *et al* (2007), PEARSON *et al* (2007) e MACEIRAS ROZAS *et al* (2005).

Inicialmente serão apresentadas as principais limitações relatadas pelos autores das RS ao avaliar os benefícios e riscos (eficácia, efetividade, segurança) do uso do IMRT para o CaP e as principais características dos estudos primários que subsidiaram as análises realizadas nessas revisões.

Os autores não encontraram em suas buscas estudos clínicos controlados que comparassem IMRT e 3D-RCT. Por esse motivo foram incluídos nas revisões estudos observacionais comparativos (alguns desses estudos possuíam controle histórico) e estudos de série de casos que não possuíam comparações da IMRT com outras tecnologias. Para este Informe ATS, optou-se por avaliar as

revisões que incluíam estudos que faziam comparação entre a IMRT e outros tipos de radioterapia, devido à baixa disponibilidade de estudos sobre o assunto, embora não obedeaça ao critério de inclusão desse Informe que estabelece que o comparador seja a 3D-RCT. No entanto, essa exclusão poderia implicar perda de informações relevantes sobre a tecnologia analisada. Não foram considerados nesse Informe os resultados dos estudos que analisaram apenas pacientes submetidos à IMRT, sem um grupo controle com outros tipos de radioterapia. No Anexo 1 são descritas as características principais dos estudos incluídos nas revisões (Quadro 2).

Além das limitações relativas aos desenhos de estudos disponíveis, foram encontradas limitações nas análises das RS referentes à heterogeneidade clínica entre os estudos, principalmente com relação às diferentes dosagens planejadas, à gravidade dos pacientes, às co-intervenções relevantes como a quimioterapia e às diferenças nos desfechos analisados e seus critérios. Na apresentação dos resultados, apenas em uma revisão sistemática (PEARSON *et al*, 2007) foi apresentada uma medida sumária para apenas 1 dos desfechos analisados nos estudos, o que se deve principalmente às diferenças metodológicas e clínicas entre os estudos. As revisões sistemáticas não apresentaram claramente o processo de seleção de estudos e lista dos estudos excluídos com os motivos da exclusão. Houve, entre as revisões, diferenças de inclusões de estudos que não foram compreendidas apenas pela análise dos critérios de inclusão/exclusão explicitados.

Considerando as limitações explicitadas anteriormente será apresentado um resumo das principais características e das conclusões das revisões analisadas.

#### **4.2. Veldeman *et al* (2008)**

A RS elaborada por Veldeman *et al* (2008) teve como objetivo avaliar as evidências dos benefícios do uso da IMRT para diversos tipos de câncer, entre eles, o CaP. Nessa RS foram incluídos 16 estudos comparativos. Não houve delimitação do comparador. As buscas por estudos primários foram realizadas nas bases de dados *Medline* e *Embase*, tendo sido apresentados os termos utilizados em cada uma delas. Os autores não relataram o processo de seleção de estudos e coleta de dados. Os estudos foram avaliados por meio da adaptação dos critérios disponíveis no *Levels of Evidence for Human Studies of Cancer Complementary and Alternative* (PDQ) do *US National Cancer Institute*.

Os resultados foram apresentados em uma tabela na qual foram descritas as seguintes características dos estudos: número de participantes no grupo controle e intervenção; dosagem de radiação utilizada em cada grupo; desfechos analisados; número de eventos em cada grupo; resultado do p valor e resultados de classificação dos desfechos quanto à sua força para expressar os benefícios clínicos

desejados (os critérios explicitados na metodologia). No entanto, não foram descritos na referida tabela os comparadores usados em cada estudo. Os autores relataram que os estudos, em geral, apresentaram menos efeitos tóxicos, principalmente os gastrointestinais nos grupos em que foi usada a IMRT, a qual, segundo os autores, permite que sejam dispensadas doses maiores de radiação sem aumento dos efeitos deletérios nos tecidos adjacentes ao tumor.

Os autores relatam que evidências originadas de estudos controlados randomizados indicam melhores respostas locais e bioquímicas dos tumores com doses de radiação acima de 68Gy e que os efeitos tóxicos estão relacionados com o volume e dosagem da radiação. Nesse sentido, a IMRT seria uma técnica promissora na medida em que permitiria doses mais elevadas e menor exposição dos tecidos sadios à radiação. Os seguintes estudos foram citados pelos autores: PETERS *et al* (2006), POLLACK *et al* (2002), ZIETMAN *et al* (2005), BOERSMA *et al* (1998), KOPER *et al* (2004), VARGAS *et al* (2005), VAVASSORI *et al* (2007). Todavia, os estudos incluídos na RS de Veldeman *et al* (2007) não conseguiram identificar claramente esses benefícios. Na maioria dos estudos não houve diferenças nos grupos com relação à sobrevida dos pacientes. Dois estudos avaliaram a qualidade de vida e não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Contudo é importante ressaltar que esses estudos (YOSHIMURA *et al*, 2006; LIPS *et al*, 2007) usaram no grupo intervenção (IMRT) doses maiores de radiação, o que pode ter comprometido os seus achados.

#### **4.3. Van Den Steen *et al* (2007)**

A RS elaborada por Van Den Steen *et al* (2007) teve como objetivo rever a literatura para avaliar a efetividade clínica da IMRT no tratamento do câncer, entre eles, o de próstata, incluindo a segurança e qualidade de vida dos pacientes tratados. Foram incluídos nessa RS apenas 2 estudos comparativos. As buscas por estudos primários foram realizadas nas bases de dados *Medline* e *Embase*, tendo sido apresentados os termos utilizados em cada uma delas. Os autores não relataram o processo de seleção de estudos e coleta de dados. Os autores relataram questões sobre a qualidade dos estudos, embora não tenham apresentado os critérios de avaliação da qualidade utilizados. Os resultados dos estudos foram apresentados numa tabela na qual foram descritas as seguintes características: número de participantes no grupo controle e intervenção, dosagem de radiação utilizada em cada grupo, desfechos analisados e número de eventos.

Os autores classificaram a evidência disponível sobre toxicidade nos pacientes com CaP tratados com IMRT, comparada à 3DRT, como fraca a moderada. Não há evidência disponível sobre diferenças na efetividade clínica e mudança na sobrevida dos pacientes. O relatório conclui que a IMRT é

recomendada para radioterapia de pacientes com CaP. Melhorias nos softwares devem ser estimuladas para prevenir risco de uso inadequado de radiação e estudos com maior tempo de seguimento são necessários para avaliar efetividade/sobrevida e efeitos secundários relativos à alta dose de radiação (malignidade secundária radiação).

#### **4.4. Pearson *et al*(2007)**

A RS elaborada por PEARSON *et al* (2007) teve como objetivo avaliar a efetividade clínica da IMRT *versus* 3D-RCT no tratamento do câncer localizado de próstata. Foram incluídos nessa RS 6 estudos comparativos de IMRT com 3D-RCT ou outros tipos de radioterapia. As buscas por estudos primários foram realizadas nas bases de dados *Medline*, *Embase* e *DARE* e também por meio de contatos com especialistas para identificar referências relevantes. A busca foi restrita ao idioma inglês. Os autores não relataram como foi realizado o processo de seleção de estudos e coleta de dados. Não foi relatada avaliação da qualidade dos estudos. Foi apresentado um resumo dos resultados de cada estudo incluído e uma tabela com os resultados dos desfechos de toxicidade.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a IMRT e a 3D-RCT nos desfechos sobrevivência, sobrevivência livre de doença, toxicidade geniturinária ou disfunção sexual. A taxa de toxicidade gastrointestinal foi o único desfecho clínico no qual se encontrou diferença entre a IMRT e a 3D-RCT, tendo sido menos incidente no grupo submetido à IMRT, assumindo que o risco absoluto de toxicidade gastrointestinal é 14% com 3D-RCT e 4% com IMRT. A cada 100 pacientes tratados com IMRT ao invés de 3D-RCT espera-se prevenir 10 casos de toxicidade gastrointestinal.

#### **4.5. Maceiras Rozas *et al*(2005)**

A RS elaborada pela agência espanhola MACEIRAS ROZAS *et al*(2005) teve como objetivo analisar o conhecimento científico disponível sobre a efetividade e segurança da IMRT em comparação ao tratamento com a radioterapia 3D-RCT para o tratamento de câncer, incluindo o de próstata. Foram incluídos nessa RS dois estudos observacionais comparativos, cujo comparador foi a radioterapia 3D-RCT. As buscas por estudos primários foram realizadas nas bases de dados *Medline*, *Embase*, HTA, *DARE*, NHS EED e Biblioteca Cochrane. Não foram apresentados os termos utilizados nas buscas. A seleção de estudos foi realizada por três investigadores de forma independente e a coleta dos dados por dois pesquisadores. Os estudos foram avaliados por meio da adaptação dos critérios da *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (1999). Os resultados foram apresentados numa tabela na qual foram descritas as seguintes características dos estudos: número de participantes; dosagem de



radiação utilizada e duração do tratamento em cada grupo; resultados; conclusões e classificação dos estudos.

Segundo os autores, a evidência científica disponível sobre a efetividade e a segurança da IMRT em comparação à 3D-RCT era escassa e de baixa qualidade, o que limitou as conclusões. Os resultados dos estudos primários sugeriram que o tratamento da IMRT diminui as complicações oriundas da radiação; nenhum estudo demonstrou que com a IMRT se consegue melhor controle loco-regional ou maior sobrevivência e; é necessária a realização de estudos prospectivos comparativos cujas medidas de resultado sejam variáveis clínicas relevantes da efetividade clínica, da segurança e do custo-efetividade da IMRT frente à 3D-RCT.

#### **4.6. Relatórios das Agências de ATS**

Os relatórios das agências de avaliação de tecnologias foram analisados e tiveram as suas principais informações tabuladas. Foram coletados e analisados dados sobre as perguntas do estudo, objetivos, estratégia de busca de literatura, metodologias de construção de consenso, critérios de inclusão/exclusão, condição de saúde e desfechos analisados, formas de coleta, avaliação e análise dos dados e principais resultados e conclusões. Cabe ressaltar que as limitações e resultados apresentados nos relatórios que não possuíam uma RS, e portanto não tiveram suas análises explicitadas anteriormente nesse relatório, corroboram as análises realizadas nas revisões sistemáticas analisadas. No Anexo 2, apresenta-se um quadro resumo das perguntas desses relatórios, dos desfechos analisados e dos principais resultados e conclusões.

#### **4.7 Ensaios clínicos em andamento**

Por meio de uma busca na base de registro de ensaios clínicos disponível no sítio <http://clinicaltrials.gov>, foram encontrados 8 ensaios que estão em fase de desenvolvimento e analisam ou utilizam a IMRT como alternativa terapêutica, comparada ou não à 3D-RCT. Alguns desses estudos comparam apenas doses de radiação ou técnicas da IMRT. Destaca-se o ensaio clínico randomizado de fase III que está sendo realizado no Canadá pelo *Ottawa Health Research Institute* (NCT00326638) com o objetivo de comparar a IMRT e a 3D-RCT. Espera-se que seus resultados contribuam para o esclarecimento de dúvidas atuais sobre a efetividade da IMRT. Informações mais detalhadas sobre esses estudos podem ser encontradas no sítio eletrônico informado anteriormente. Além do estudo já citado, foram identificados ensaios clínicos desenvolvidos pelas seguintes instituições: *University Health Network*, Toronto (NCT00258466); *Institute of Cancer Research*, UK (NCT00392535); *Fox Chase Cancer Center & NCI* (NCT000623009); *Barbara Ann Karmanos Cancer Institute & NCI*

(NCT00258466); *NCI Multicenter* (NCT00033631); *Radiation Therapy Oncology Group & NCI* (NCT00331773); *Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (NCT00967863); *Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute* (NCT00936390).

#### **4.8 – Revisões sistemáticas relacionadas ao escalonamento de doses em radioterapia**

A busca de terapias que permitam aumentar a dose de radiação é resultado do conhecimento científico de que doses mais elevadas melhoram a eficácia do tratamento. No entanto, há um aumento do risco de câncer secundário à radiação e de maiores efeitos tóxicos. A questão do câncer secundário à radiação é menos preocupante no caso do Câncer de Próstata devido à idade, em geral, elevada dos pacientes. Benefícios e riscos devem ser cuidadosamente avaliados para a tomada de decisão quanto às doses máximas possíveis.

Uma questão importante, também destacada nas revisões analisadas nesse Informe, é a possibilidade de realização de escalonamento de doses quando se utiliza o IMRT, propiciando doses maiores de radiação no tumor alvo, com concomitante proteção dos órgãos adjacentes (NILSSON *et al*, 2004; VIANI *et al*, 2008). Resultados da revisão sistemática de VIANI *et al* (2008) que compreendeu dados de 2812 pacientes (7 ensaios clínicos randomizados) mostraram uma redução estatisticamente significativa na incidência de falha bioquímica em pacientes tratados com altas doses de radiação, porém sem diferenças em taxas de mortalidades e mortalidade específica por Câncer de Próstata. A análise por meta regressão mostrou uma correlação linear entre a dose total e falha bioquímica (VIANI *et al*, 2008).

#### **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

Nesse informe buscou-se avaliar a efetividade clínica e a segurança do IMRT quando comparado a 3D-RCT, pois essa tecnologia tem sido apresentada como uma alternativa de tratamento que permite doses maiores de radiação com efeitos tóxicos reduzidos ou pelo menos semelhantes. Embora as revisões sistemáticas analisadas possuam, em geral, boa qualidade metodológica, houve dificuldades em se avaliar essas questões dada a baixa disponibilidade de estudos primários com desenho adequado e de boa qualidade metodológica para se estabelecer conclusões consistentes quanto aos benefícios comparativos dessas tecnologias. Uma outra questão que dificultou a síntese dos achados foi a heterogeneidade entre os estudos, principalmente quanto aos desfechos analisados e às doses de radiação utilizadas. Contudo é possível identificar nos estudos analisados uma redução dos efeitos

tóxicos gastrointestinais quando se utilizam doses iguais ou superiores as das tecnologias utilizadas como comparadores.

Há pouca disponibilidade de estudos de boa qualidade que permitam conclusões consistentes que possam orientar os profissionais de saúde e pacientes quanto à efetividade e segurança comparada das diversas tecnologias disponíveis para o tratamento do Câncer de Próstata localizado. Todas as alternativas de tratamentos causam eventos adversos relevantes, mas a frequência, duração e gravidade que eles apresentam são variáveis (WILT *et al*, 2008; PEARSON *et al.*, 2007).

A tecnologia utilizada como comparador, na maioria dos estudos, foi a terapia 3D-RCT, amplamente utilizada e que possibilita a conformação para a área alvo do tratamento da radiação de intensidade uniforme, protegendo as áreas adjacentes ao tumor. Nesse sentido, o IMRT é uma modernização da 3D-RCT, de *software* e equipamento, com o objetivo de atingir o tecido alvo com maiores doses de radiação e alcançar menor exposição dos tecidos saudáveis, pois, além de permitir uma conformação da radiação para o contorno da área alvo, ainda utiliza feixes de intensidade não uniforme que são modulados para reduzir a exposição à radiação dos tecidos adjacentes.

Conforme já mencionado, os estudos identificaram menos efeitos tóxicos gastrointestinais nos grupos em que foi usado a IMRT. Segundo PEARSON *et al* (2007), o risco absoluto de eventos tóxicos gastrointestinais foi de 14% com 3D-RCT e 4% com IMRT, ou seja, a cada 100 pacientes tratados com IMRT ao invés de 3D-RCT espera-se prevenir 10 casos de toxicidade gastrointestinal. Embora, na maioria dos estudos primários, os efeitos tóxicos genitourinários tenham sido menos frequentes no grupo tratado com IMRT, segundo os autores das revisões, não foi possível concluir quanto à sua redução, devido ao tamanho e à baixa qualidade dos estudos e à heterogeneidade quanto aos desfechos analisados.

Não há evidência disponível sobre diferenças na efetividade clínica, mudança na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Para se concluir sobre essas questões são necessários estudos com maior tempo de seguimento, maior número de participantes, desenho de estudo adequado e boa qualidade metodológica que possibilitem resultados mais consistentes. Nesse sentido, cabe ressaltar que atualmente estão em curso estudos clínicos controlados randomizados que visam comparar os benefícios clínicos e segurança do uso da IMRT comparada à 3D-RCT ou que analisam diferentes doses de radiação no uso da IMRT.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía para la Elaboración de Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: AETS . Instituto de Salud Carlos III, Jun 1999.
2. AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH QUALITY (AHRQ). Comparative Effectiveness of Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer. Comparative Effectiveness Review No. 13. (Prepared by Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.) Rockville, MD:, February 2008. Disponível em: [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
3. ALBERTA HERITAGE RESEARCH FOUNDATION MEDICAL (AHRFM). Intensity Modulated Radiation Therapy. Clinical Policy Bulletin: Number: 0590. 2007.
4. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional De Saúde Suplementar (ANS). Resolução Normativa - RN nº 167, de 10 de janeiro de 2008, que atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/portal/site/legislacao/legislacao\\_integra.asp?id=1084&id\\_original=0](http://www.ans.gov.br/portal/site/legislacao/legislacao_integra.asp?id=1084&id_original=0). Acesso em: 07/07/2009.
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Câncer de Próstata. Disponível: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=339](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=339). Acesso em: 05/08/2009.
7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico. 2. ed. rev. e ampl. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009.
8. BOYER A, BUTLER B, DIPETRILO T, ENGLER M, FRAASS B, GRANT W, *et al*. Intensity-Modulated Radiotherapy: Current Status and Issues of Interest. *Int. J. Radiation Oncology, Biol, Phys.* 2001; 51 (4): 880-914.
9. GUYATT, G.; RENNIE, D. Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências. Porto Alegre: Artmed, 2006.
10. HAUTE AUTORITE DE SANTE/FRENCH NATIONAL AUTHORITY FOR HEALTH. Value of intensity-modulated radiation therapy. Paris: Haute Autorite de Sante (French National Authority for Health) (HAS) 2007
11. HEIDENREICH A, AUS G, BOLLA M, JONIAU S, MATVEEV V, SCHMID H, ZATTONI F. Guía de la EAU para el Câncer de Próstata. *Actas Urológicas Españolas* 2009; 33(2):113-126.
12. HONG T, RITTER M, HARARI P. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *British Journal of Cancer* 2005; 92: 1819-1824.
13. INSTITUTO DE EFECTIVIDAD CLÍNICA Y SANITARIA (IECS). Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) en el cancer de próstata. Documentos de Evaluación de tecnologías (2009).

14. KOPPIE TM, GROSSFELD GD, MILLER D, *et al.* Patterns of treatment of patients with prostate cancer initially managed with surveillance: results from The CaPSURE database. *Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor. J Urol.* 2000 Jul;164(1):81-8.
15. KUPELIAN PA, POTTERS L, KHUNTIA D, *et al.* Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jan 1;58(1):25-33.
16. MACEIRA ROZAS MC, GARCÍA CAEIRO AL, REY LISTE MT, CASTRO BERNÁRDEZ M. Radioterapia de intensidad modulada. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2005. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Investigación avaliativa; IA2005/01.
17. NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment. Full Guideline CG 58. 2008. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/CG58/Guidance/pdf/English> Acesso em: 10/08/2009.
18. NILSSON S, NORLEN BJ, WIDMARK A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2004;43(4):316-81.
19. PEARSON S, LADAPO J, PROSSER L. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Localized Prostate Cancer. Institute for Clinical and Economic Review. Final Appraisal Document 2007. Disponível em: <http://www.icer-review.org/index.php/Search/newest-first.html?searchphrase=all&searchword=IMRT>. Acesso em: 10/08/2009.
20. ROBINSON JW, MORITZ S, FUNG T. Meta-analysis of rates of erectile function after Treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 15;54(4):1063-8.
21. VAN DEN STEEN D, HULSTAERT F, CAMBERLIN C. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. KCE reports 62C (D/2006/10.273/34).
22. VELDEMAN L, INDIRA M, MEERLEER G, MAREEL M, DE NEVE W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncology* 2008; 9: 367-375.
23. VIANI GA, STEFANO EJ, AFONSO SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1;74(5):1405-18.
24. WILT T, MAC DONALD R, RUTKS I, SHAMLIYAN T, TAYLOR B, KANE R. Systematic Review: Comparative Effectiveness And Harms Of Treatments For Clinically Localized Prostate Cancer. *Annals Of Internal Medicine* 2008; 148 (6): 435-448.

Anexo I – Características dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas

Estudos	desenho de estudo	número de pacientes	dosagem	resultados	Estudos incluídos na revisão			
					Veldeman	Maceiras Rozas	Van Den Steen	Perason
Zelevsky, 2000	Estudo comparativo retrospectivo	(IMRT=171e 3D-CTR=61)	Nos 2 grupos: 81Gy	Toxicidade GI (gravidade G0/ IMRT 54% 3DRTC 39% p=0,05 e G1-G2/ IMRT 45% 3D 61% p=0,05 Sangramento retal: (2 anos 2%IMRTx10% 3D-RTC)	X		X	X
Zelevsky, 2001a	Estudo comparativo retrospectivo	(N=250) IMRT=189 e 3D-RTC=61	Nos 2 grupos: 81Gy	Toxicidade retal: 2% IMRT x 14% Não-IMRT			X	X
Zelevsky, 2001b	s/informação	(IMRT=229 e não-IMRT=871)	Doses menores no gr. IMRT 70Gy x Não-IMRT 78Gy	Toxicidade retal tardia (3 anos) IMRT 2% x Não-IMRT 14%;	X			X
Shu 2001	Estudo comparativo retrospectivo	(IMRT=18 e 3D-CTR=26). N grupo IMRT os pacientes tinham pontuação maior da classificação de Gleason: 77,8% Gleason >6 (IMRT) e 34,6% Gleason > 6 (3D-RTC)	Doses maiores no grupo IMRT. Mediana de dose máxima (IMRT) = 85,3Gy; mediana de dose máxima (3D-RTC)= 84,5 Gy	Toxicidade aguda geniturinária: sem diferença estatisticamente significativa p=0,535- Toxicidade aguda GI Incidência maior no gr. IMRT p=0,003.	X	X	X	
Kupelian, 2002a	s/informação	(IMRT=52 e não-IMRT=76)	Doses menores no gr. IMRT 70Gy x Não-IMRT 78Gy	Toxicidade retal tardia (gravidade G1/G2/G3) IMRT 4/0/0 e não-IMRT 1/1/3. O percentual de sangramento retal (24 meses) foi 8% nos dois grupos.	X			
Kupelian, 2002b	Estudo comparativo retrospectivo	(IMRT=166 e 3D-CTR=116)	Doses maiores no grupo 3D-RTC. IMRT = 70 Gy; 3D-RTC= 78 Gy	sobrevida - 30 m sem detecção bioquímica da doença (IMRT 94% e Não IMRT 88%) p=0,084 Toxicidade retal aguda (Menor incidência no gr. IMRT p=0,002, Toxicidade urinária aguda (sem diferença estatisticamente significativa entre os gr.) Toxicidade retal tardia (IMRT=2 e 3D-RTC=8 p=0,011)	X	X	X	
Ashman 2005	Estudo comparativo retrospectivo	(IMRT=13 e 3D-RTC=14) s/informação sobre gravidade	IMRT=81Gy e 3D-RTC=75,6Gy	Toxicidade gastrointestinal aguda (<3 m) IMRT: 1/13 3D-RTC: 8/14; Toxicidade geniturinária IMRT:3/13 3D-RTC:8/14; sangramento retal tardia IMRT:0/13 3D-RTC 2/14; Toxicidade geniturinária tardia IMRT: 0/13 3D-RTC:4/14	X		X	

Nota: Os dados apresentados foram coletados das revisões sistemáticas analisadas e não diretamente das publicações dos estudos primários

Anexo I – Características dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas (continuação)

Estudos	desenho de estudo	número de pacientes	dosagem	resultados	Estudos incluídos na revisão			
					Veldeman	Maceiras Rozas	Van Den Steen	Perason
Kupelian, 2005	Estudo observacional comparativo	(IMRT=100 e 3D-CTR=310) s/informação sobre gravidade	IMRT=70Gy e Não-IMRT=78Gy	sobrevida - 5 anos sem detecção bioquímica da doença (IMRT 85% e Não IMRT 78%)	X			
Shippy, 2006	s/informação	s/informação	s/informação	Toxicidade retal IMRT 3% e 3DRTC 19%				X
Sanguinetti, 2006	Estudo comparativo retrospectivo (multicêntrico)	(IMRT=45 e 3D-RTC=68) s/informação sobre gravidade	Nos 2 grupos: 76Gy	Toxicidade retal tardia > 90 dias (seguimento- 28 m) 6% IMRTx 21,2%3D-RTC p=0,06	X		X	
Namiki 2006	s/informação	(IMRT=30 e não-IMRT=110) s/informação sobre gravidade	IMRT=78Gy e Não-IMRT=69,6Gy	Medidas de qualidade de vida classificadas pelo índice - University of California Prostate Cancer - Valores mais altos indicam resultados melhores) Escore de função intestinal: (6m) IMRT 87,1 e Não IMRT 81,2 p= 0,014; Escore da função sexual: IMRT 18,0 e Não-IMRT 6,9 p<0,05	X			
Kirichenko 2006	928 pacientes	s/informação	IMRT 74-78 Gy X 3D-RTC 72Gy	Toxicidade GI tardia (3 anos): IMRT 6,2% e 3D-RTC 10,4%; Toxicidade GU tardia: IMRT 8,4% e 3D-RTC 5,7% (a diferença na toxicidade GU não foi estatisticamente significativa após ajuste pelas condições clínicas dos pacientes e características do tratamento)				X
Jani 2006	estudo observacional comparativo	(IMRT=15 e não-IMRT=34) s/informação sobre gravidade	IMRT=76,4Gy e Não-IMRT=72,4Gy	Toxicidade aguda GU (gravidade GO/G1/G2/G3): IMRT 13/67/20/0 e RC 15/24/59/3 p<0,001	X			
Yoshimura 2006	s/informação	(IMRT=61 e não-IMRT=84) s/informação sobre gravidade	IMRT 76,5Gy X não-IMRT 73,5Gy	Medidas de qualidade de vida relacionadas a sintomas urinários, dor, mudanças nos escores de saúde, desempenho físico e social foram melhores no grupo IMRT e em todas as comparações houve diferença estatisticamente significativa.	X			

Nota: Os dados apresentados foram coletados das revisões sistemáticas analisadas e não diretamente das publicações dos estudos primários

Anexo I – Características dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas  
(continuação)

Estudos	desenho de estudo	número de pacientes	dosagem	resultados	Estudos incluídos na revisão			
					Veldeman	Maceiras Rozas	Van Den Steen	Perason
Vora, 2007	s/informação	(IMRT=145 e não-IMRT=271) s/informação sobre gravidade		sobrevida - 5 anos sem detecção bioquímica da doença (IMRT 74,1% e Não IMRT 60,4% p=0001)	X			
Jani 2007a	estudo observacional comparativo	(IMRT=108 e radioterapia convencional(RC)=373)	s/informação	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para toxicidade GI e GU aguda	X			
Jani 2007b	estudo observacional comparativo	(IMRT=106 e radioterapia convencional(RC)=355)	IMRT 76GY X não IMRT 70GY	Toxicidade tardia GI (gravidade GO/G1/G2/G3/G4): IMRT 85/9/3/3/0 e RC 65/25/8/3/1 p=0,001 Toxicidade GU tardia (não houve diferença estatisticamente significativa)	X			X
Su 2007	s/informação	(IMRT=14 e não-IMRT=34) s/informação sobre gravidade	IMRT 75,2GY X não-IMRT 70,7GY	A toxicidade geniturinária tardia não foi estatisticamente diferente entre os grupos	X			
Lips 2007	s/informação	(IMRT=92 e não-IMRT=78) s/informação sobre gravidade	IMRT 76Gy X não-IMRT 70Gy	O escore médio de sintomas urinários e escore médio de funcionamento físico tiveram melhores resultados no grupo IMRT. Para outras	X			

Nota: Os dados apresentados foram coletados das revisões sistemáticas analisadas e não diretamente das publicações dos estudos primários



Anexo II – Principais resultados e conclusões apresentadas nos relatórios das agências de avaliação de tecnologias

Estudo	Pergunta	Desfechos	Resultados/conclusões
Pearson et al 2007 (ICER- EUA)	Quais os efeitos do IMRT versus 3D-RTC na sobrevivência, sobrevivência livre de doença, incidência de efeitos adversos, qualidade de vida, utilização no cuidado em saúde e custos? Qual o custo estimado por cada efeito adverso prevenido e o custo por qualidade de vida ganho para o IMRT vs 3D-RTC? Quais as características clínicas chaves dos pacientes que podem influenciar a efetividade clínica e o custo-efetividade do IMRT vs 3D-RTC.	sobrevivência, sobrevivência livre de doença, incidência de efeitos adversos, qualidade de vida, utilização no cuidado em saúde e custos	Não foram encontradas diferenças entre o IMRT e o 3D-CRT nos desfechos sobrevivência. Sobrevivência livre de doença toxicidade geniturinária ou disfunção sexual. O único desfecho clínico onde se encontrou evidência de melhores resultados do IMRT foi quanto a taxa de toxicidade gastrointestinal.
IECS 2009	Qual a utilidade do IMRT para o tratamento do câncer de próstata?	taxa livre de enfermidade bioquímica e efeitos adversos	Apesar do IMRT ser uma alternativa terapêutica para o carcinoma de próstata em algumas normas de orientações clínicas, a eficácia e segurança em comparação ao 3D-RTC é de baixa qualidade o que limita o estabelecimento de conclusões rigorosas
KCE 2007	Qual a efetividade clínica do IMRT, incluindo a segurança e qualidade de vida dos pacientes tratados?	Taxa livre de enfermidade (PSA relapse free survival rates), Toxicidade (retal, sangramento retal, gastrointestinal)	O relatório conclui que o IMRT é recomendado para radioterapia de pacientes com câncer de próstata e que melhorias nos softwares devem ser estimuladas para prevenir risco de uso de inadequado de radiação. É disponível atualmente evidencia (qualidade fraca a moderada) de que o IMRT reduz a toxicidade nos pacientes com CaP quando comparados a 3D-RTC. Não há evidencia disponível sobre diferenças na efetividade clínica e sobre mudança na sobrevida dos pacientes .
Axencia de Avaliación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, 2005	Qual o conhecimento científico disponível do IMRT quanto a efetividade e segurança em comparação com a 3D-CRT? Obter informações sobre os meios necessários para a realização da técnica, tanto materiais quanto humanos e realizar uma aproximação para a padronização da técnica	melhora clínica, sobrevivência e qualidade de vida, complicações e efeitos secundários	A evidência científica disponível sobre a efetividade e segurança do IMRT em comparação com a efetividade e segurança da IMRT em frente a 3D-CRT é escassa e de baixa qualidade, o que limita o estabelecimento das conclusões. Os resultados dos estudos primários disponíveis sugerem que o tratamento do IMRT diminuem as complicações oriundas da radiação dos órgãos de risco. São necessários a realização de estudos prospectivos comparativos cujas medidas de resultado sejam variáveis clínicas relevantes para classificar a efetividade clínica e custo-efetividade do IMRT frente a 3D-CRT.

Anexo II – Principais resultados e conclusões apresentadas nos relatórios das agências de avaliação de tecnologias (continuação)

Estudo	Pergunta	Desfechos	Resultados/conclusões
AHRQ 2008	Quais são os riscos e benefícios comparativos para as seguintes terapias para o CaP de câncer localizado (incluindo IMRT)?	Sobrevida, sobrevida sem câncer, níveis de PSA, estado de saúde e qualidade de vida	Há uma evidência de baixa qualidade de que o IMRT provê no mínimo um bom nível de radiação (dose) com menos radiação atingindo os tecidos circundantes comparado com a radioterapia 3D-RTC. Não há evidência de que o uso do IMRT resulte em melhores resultados clínicos (sobrevida, sobrevida sem doença) comparado com as outras terapias para CaP localizado. Baseado em estudos não randomizados os riscos absolutos para desfechos clínicos e laboratoriais (incluindo recorrência de tumor), toxicidade e qualidade de vida são comparáveis aos da radioterapia 3D-RTC.
AHRFM 2007	s/informação	s/informação	Conclui que o IMRT é necessário clinicamente para tratamento de tumores nos quais não é possível proteger adequadamente as estruturas adjacentes utilizando a radioterapia 3D-RTC
Haute Autorite de sante/French National Authority for Health (apenas resumo disponível) 2005	Qual o efeito clínico do IMRT? O principal objetivo foi elaborar recomendações quanto ao financiamento do IMRT pelo NHI francês	s/informação	A HAS aconselha o reembolso do tratamento com IMRT para o CaP