

Relatório clínico sobre o uso de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para o tratamento de tumores de cabeça e pescoço

Cliente: Sociedade Brasileira de Radioterapia

Versão: 16 de janeiro de 2015

Sumário

1	Tumores de cabeça e pescoço	6
1.1	Aspectos fisiopatológicos e epidemiológicos.....	6
1.2	Abordagem terapêutica radioterápica dos tumores de cabeça e pescoço	6
1.2.1	Necessidades médicas não atendidas.....	7
1.3	Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais.....	7
1.3.1	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers Version 2.2014.	7
1.3.2	Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT) - 2014	8
2	Descrição da modalidade terapêutica avaliada	9
3	Revisão da literatura	10
3.1	Pergunta	10
3.2	CrITÉrios de inclusão e exclusão de artigos	10
3.3	Bases de dados e estratégia de busca.....	11
3.4	Avaliação da qualidade da evidência	13
3.5	Resultados dos estudos selecionados	14
3.6	Discussão	20
3.7	Considerações finais.....	23
3.8	Limitações da revisão	24
4	Análise de custo-efetividade	24
4.1	Objetivo	24
4.2	População-alvo	24
4.3	Horizonte da análise.....	24
4.4	Perspectiva	24
4.5	Comparadores	24
4.6	Taxa de desconto	25
4.7	Desfechos considerados.....	25
4.8	Estrutura do modelo	25
4.8.1	Premissas do modelo	26
4.9	Dados de eficácia.....	27
4.9.1	Perfil do paciente	27
4.9.2	Dados de eficácia terapêutica	28
4.10	Dados de utilidade	30
4.11	Uso de recursos e custos.....	30

4.11.1	Dados de custo IMRT.....	30
4.11.2	Dados de custo RT3D	31
4.12	Resultado.....	32
4.12.1	Cenário Base da análise.....	32
4.12.2	Cenário alternativo.....	32
4.13	Análise de sensibilidade univariada.	33
4.14	Análise de sensibilidade Probabilística	35
5	Impacto Orçamentário	38
6	Conclusão	39
7	Referências bibliográficas	41

Resumo Executivo

Tecnologia: Radioterapia de intensidade modulada

Caracterização da tecnologia

A técnica de modulação do feixe de radiação (IMRT) permite que a dose prescrita de radiação possa se “moldar” à forma do local a ser irradiado, permitindo máxima proteção das áreas onde não se deseja tratar.

Pergunta

A técnica de radioterapia de intensidade modulada é mais adequada em termos de eficácia e segurança para o tratamento dos pacientes com tumores da cabeça e pescoço quando comparada com a radioterapia convencional (2D-RT) e a radioterapia conformada (3D-RT)?

Busca e análise de evidências científicas

Foram realizadas buscas por referências bibliográficas (estudos clínicos randomizados fase III) nas bases de dados eletrônicas da literatura médica Pubmed/MEDLINE, The Cochrane Library, LILACS (via BVS) e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination - The University of York - UK*). Como resultado, 69 citações foram obtidas, incluindo duplicidades. Após análise de títulos e resumos, 6 publicações (referentes a cinco estudos clínicos randomizados fase III) foram selecionadas para análise de texto completo e, ao final, as seis publicações foram incluídas na revisão da literatura.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados

A IMRT é superior à RT convencional e à RT conformada na manutenção do fluxo salivar (estimulado e espontâneo), na prevenção da xerostomia induzida pela irradiação, na recuperação da salivação, na redução da disfagia, na redução da radiodermite, na redução da neuropatia por radiação, na redução da fibrose do subcutâneo, do trismo e da perda auditiva, com impacto favorável em qualidade de vida e com possível melhora nos índices de controle local da doença e sobrevida global. A melhora do fluxo salivar não é apenas estatisticamente significativa, mas clinicamente muito relevante.

Resumo dos resultados da análise econômica

Uma análise econômica foi realizada com base em um modelo de Markov que buscou acompanhar os pacientes submetidos a radioterapia (IMRT ou RT convencional) ao longo de estados de saúde relacionados ao grau de severidade dos eventos adversos tardios mais comuns entre pacientes submetidos a radioterapia, sendo eles a xerostomia e disfagia. Os

resultados da análise de custo efetividade mostraram que o procedimento de IMRT é custo-efetivo quando comparado a RT convencional, sob o desfecho “anos de vida ajustados a qualidade”, dentro dos horizontes de tempo de 2 anos e 15 anos. Uma análise de impacto orçamentário foi realizada e indicou um investimento necessário de aproximadamente R\$ 13 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total de acumulado de R\$ 65,5 milhões em 5 anos.

1 Tumores de cabeça e pescoço

1.1 Aspectos fisiopatológicos e epidemiológicos

O termo câncer de cabeça e pescoço é definido por bases anatômicas e topográficas para descrever tumores malignos do trato aerodigestivo superior, incluindo a cavidade oral, faringe e laringe. O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células escamosas, presente em mais de 90% dos casos^{1,2}. Dentre os tumores de cabeça e pescoço, o câncer de laringe é o mais comum, acometendo mais os homens com idade acima de 40 anos². O tipo histológico mais comum dos tumores de laringe é o carcinoma de células escamosas². O álcool, o tabaco e o vírus papiloma humano (HPV) são os principais fatores de risco conhecidos para a doença³.

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva do Ministério da Saúde (INCA) não fornece estimativas para a incidência de câncer de cabeça e pescoço em suas diferentes localizações anatômicas, assim como faz o Projeto GLOBOCAN da Organização Mundial de Saúde⁴. Para 2014, no Brasil, o INCA estima em 6.870 o número de casos novos de câncer de laringe em homens e 770 em mulheres². No caso do câncer de cabeça e pescoço localizado na cavidade oral como um todo (aí incluídas as localizações de amígdala, base da língua e orofaringe), no ano de 2014, o INCA estima em 11.280 os casos novos em homens e 4.010 em mulheres. Tais valores relacionados à cavidade oral correspondem a um risco estimado de 11,54 casos novos a cada 100 mil homens e 3,92 a cada 100 mil mulheres².

1.2 Abordagem terapêutica radioterápica dos tumores de cabeça e pescoço

Ao longo dos últimos anos, a radioterapia tem desempenhado um papel significativo no tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço. Setenta e quatro por cento dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço necessitam ser submetidos à radioterapia definitiva ou ao tratamento radioterápico pós-operatório⁵. A transição da radioterapia bidimensional convencional (2D-RT) para a radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT), juntamente com evoluções tecnológicas adicionais no campo da radioterapia, levaram à implementação clínica bem-sucedida da radioterapia de intensidade modulada (do inglês, Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT), técnica essa que constitui uma evolução da radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT)⁶. A IMRT tem sido empregada na prática clínica desde 1995, representando um grande avanço terapêutico para os pacientes que foram submetidos a essa técnica específica de tratamento radioterápico⁷. As técnicas de IMRT conferem a habilidade de se criar campos de tratamento com intensidade variada de feixes radioativos através do uso do planejamento inverso e da otimização iterativa de algoritmos⁸. O feixe de radiação pode ser

ajustado aos volumes tumorais irregulares com extrema precisão, ao mesmo tempo em que reduz a carga de radiação liberada nos tecidos sadios circundantes e estruturas anatômicas críticas, como a medula espinhal, o tronco cerebral, as glândulas parótidas, olhos, nervos ópticos, quiasma, glândulas lacrimais, cóclea e mandíbula, no caso do câncer de cabeça e pescoço^{9,10,11}. A habilidade de se liberar doses mais baixas de radiação nos tecidos normais, enquanto mantém ou aumenta a dose nas áreas alvo, faz da IMRT a opção de tratamento mais apropriada em comparação com a radioterapia bidimensional convencional (2D-RT) e com a radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT)^{12,13,14,15,16}.

1.2.1 Necessidades médicas não atendidas

A radioterapia causa toxicidades agudas e tardias que afetam vários órgãos e funções. Uma das toxicidades agudas mais comuns que ocorre como um dano da mucosa da área da cabeça e do pescoço em função da irradiação é a mucosite. No caso da toxicidade tardia, a característica mais comum é a xerostomia, na qual uma considerável redução da produção de saliva leva a uma persistente secura da boca, desconforto oral, dor de garganta, cárie dentária, dificuldade de falar, alteração do paladar e dificuldade para mastigar e engolir, alterações essas que levam a uma deficiência nutricional e perda de peso^{17,18,19,20}. De acordo com resultados publicados, a técnica IMRT melhora o perfil de toxicidade sem comprometer a eficácia do tratamento^{9,13,21,22,23}. A redução das toxicidades agudas e tardias^{12,13,16,22,24,25,26} em conjunto com desfechos de tratamento comparáveis ou superiores^{12,13,14,24,25,27} aumenta a necessidade do uso da técnica IMRT para o tratamento dos carcinomas de cabeça e pescoço.

1.3 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais

1.3.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers Version 2.2014.

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) tem se mostrado útil em reduzir a toxicidade de longo prazo no tratamento dos cânceres de orofaringe, seios paranasais e cânceres nasofaríngeos por meio da redução da dose de radiação que atinge as glândulas salivares, os lobos temporais, as estruturas auditivas (incluindo a cóclea) e as estruturas oculares²⁸. A aplicação de IMRT em outros sítios tumorais (e.g., cavidade oral, laringe, hipofaringe, glândulas salivares) está evoluindo e pode ser usada de acordo com critérios dos médicos responsáveis pelo tratamento²⁸.

1.3.2 Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT) - 2014

A SBRT faz as considerações listadas a seguir em relação ao uso da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) no tratamento dos tumores de cabeça e pescoço²⁹.

1. Foi demonstrada 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 tanto nos quesitos de segurança e distribuição de dose e custo-efetividade²⁹.
2. A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) traz menor toxicidade do que a radioterapia convencional ou conformada em manutenção do fluxo salivar estimulado e não estimulado; prevenção da xerostomia aguda ou tardia; recuperação da salivação; redução da radiodermite; redução da disfagia; neuropatia; fibrose de subcutâneo; trismo; e perda auditiva²⁹.
3. A qualidade de vida é significativamente maior em pacientes tratados com a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) quando comparada à radioterapia conformada e convencional²⁹.
4. A IMRT é superior à radioterapia convencional e conformada com impacto favorável em qualidade de vida, e com possível melhora nos índices de controle local da doença e sobrevida global²⁹.

2 Descrição da modalidade terapêutica avaliada

Radioterapia de intensidade modulada (IMRT)

A técnica de modulação do feixe de radiação (IMRT) permite que a dose prescrita de radiação possa se “moldar” à forma do local a ser irradiado, permitindo máxima proteção das áreas onde não se deseja tratar²⁹. Na radioterapia da cabeça e pescoço, um local crítico e de difícil proteção é o das 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 espinhal, a musculatura da deglutição e da fonação, o lobo temporal do cérebro, a articulação têmporo-mandibular, entre outros²⁹.

3 Revisão da literatura

3.1 Pergunta

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) no tratamento dos tumores de cabeça e pescoço, visando solicitar a incorporação da técnica IMRT (radioterapia de intensidade modulada) no Sistema Único de Saúde.

Para a elaboração do relatório, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se na Figura 1.

Pergunta: A técnica de radioterapia de intensidade modulada é mais adequada em termos de eficácia e segurança para o tratamento dos pacientes com tumores da cabeça e pescoço quando comparada com a radioterapia convencional (2D-RT) e a radioterapia conformada (3D-RT)?

Figura 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOT)

População	Pacientes com tumores de cabeça e pescoço
Intervenção (tecnologia)	IMRT (radioterapia de intensidade modulada)
Comparação	Radioterapia bidimensional convencional (2D-RT); radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT)
Desfechos	Eficácia (qualidade de vida, controle local da doença, sobrevida global) Segurança (e.g., incidência de xerostomia; diminuição do fluxo)
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados fase III

3.2 Critérios de inclusão e exclusão de artigos

Para a avaliação da eficácia de uma tecnologia de saúde, as melhores evidências são obtidas por meio de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados seguidas de ensaios clínicos randomizados controlados, segundo a classificação do nível de evidência científica da *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*³⁰. O principal critério de inclusão de estudos para esse relatório foi o de ensaios clínicos randomizados controlados.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos que incluíssem outras indicações da tecnologia, estudos sem grupo comparador, relatos ou séries de casos.

Não houve restrições com relação à data de publicação dos estudos. Apenas estudos nos idiomas inglês, português ou espanhol foram considerados para avaliação.

3.3 Bases de dados e estratégia de busca

Para a revisão da literatura, foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed/MEDLINE, The Cochrane Library, LILACS (via BVS) e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination - York University/UK*) de estudos que avaliaram a eficácia e a segurança da técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para o tratamento dos pacientes com tumores da cabeça e pescoço quando comparada com a radioterapia convencional ou a radioterapia conformada até 04/10/2014.

A estratégia de busca na base de dados Pubmed/MEDLINE utilizou os termos “intensity-modulated radiotherapy head and neck neoplasms” e o filtro “randomized controlled trial”.

A estratégia de busca na base de dados The Cochrane Library utilizou os termos “intensity-modulated radiotherapy head and neck cancer” e o filtro “trials”.

A estratégia de busca na base de dados LILACS (via BVS) utilizou os termos “intensity-modulated radiotherapy head and neck cancer” e o filtro “ensaio clínico controlado”.

A estratégia de busca na base de dados CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) utilizou os termos “intensity-modulated radiotherapy head and neck cancer” sem a utilização de filtros.

Os detalhes das buscas nas bases de dados bibliográficas estão mostrados na Figura 2.

Figura 2. Estratégia de buscas nas bases de dados bibliográficas

Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed/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 "radiation"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "intensity modulated radiation therapy"[All Fields]) AND ("head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "head and neck neoplasms"[All Fields] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "cancer"[All

	Fields]) OR "head neck cancer"[All Fields])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
Cochrane Library	"intensity-modulated radiotherapy" in Record Title and "head and neck cancer" in Record Title in Trials'
LILACS	tw:((ti:(intensity-modulated radiotherapy)) AND (tw:(head AND neck cancer))) AND (instance:"regional") AND ((type_of_study:"clinical_trials"))
CRD	(intensity-modulated radiotherapy):TI AND (head and neck cancer):TI

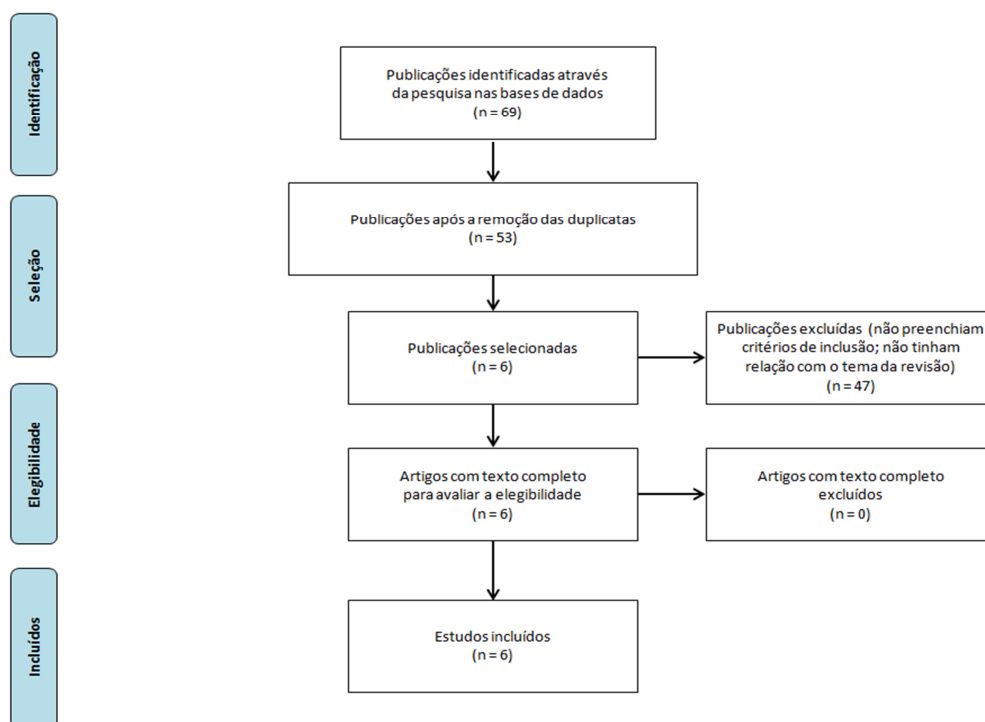
Os resultados das buscas estão resumidos na Figura 3.

Figura 3. Resultados das buscas

Base de dados	Citações encontradas	Citações selecionadas	Citações incluídas	Citações excluídas
Pubmed/MEDLINE	38	6	6	-
Cochrane Library	10	0	-	-
LILACS	20	0	-	-
CRD	1	0	-	-

Um revisor realizou a busca, selecionando os artigos inicialmente pelo título e/ou resumo e, a seguir, realizando a leitura do artigo completo, caso este fosse pertinente ao tema de interesse. Após análise de títulos e resumos, seis publicações foram selecionadas para análise de texto completo e, ao final, seis publicações (referentes a cinco ensaios clínicos randomizados) abordando a eficácia e a segurança da técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para o tratamento dos pacientes com tumores da cabeça e pescoço comparada com a radioterapia convencional ou a radioterapia conformada foram selecionadas para a avaliação de texto completo e, após a avaliação, as seis publicações foram incluídas na revisão da literatura (Figura 4).

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos



Os estudos incluídos na revisão da literatura estão listados na Figura 5.

Figura 5. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo

Autores	Publicação	Ano
Pow EH et al. ³¹	Int J Radiat Oncol Biol Phys	2006
Kam MK et al. ³²	J Clin Oncol	2007
Nutting CM et al. ¹⁶	Lancet Oncol	2011
Gupta T et al. ²⁷	Radiother Oncol	2012
Peng G et al. ³³	Radiother Oncol	2012
Rathod S et al. ³⁴	Oral Oncol	2013

3.4 Avaliação da qualidade da evidência

Com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos na estratégia de busca, seis publicações (referentes a cinco ensaios clínicos randomizados) abordando a eficácia e a segurança da técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para o tratamento dos pacientes com tumores da cabeça e pescoço comparada com a radioterapia convencional ou com a radioterapia conformada foram incluídas na revisão da literatura. Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizou-se o modelo de avaliação da qualidade de estudos clínicos randomizados controlados proposto por Jadad e colaboradores³⁵ (Figura 6).

Figura 6. Avaliação da qualidade da evidência

Estudo	Escore de Jadad*	Qualidade da evidência
Pow 2006 ³¹	2	Baixa
Kam 2007 ³²	2	Baixa
Nutting 2011 ¹⁶	3	Alta
Gupta 2012 ²⁷	3	Alta
Peng 2012 ³³	3	Alta

*0-2=baixa; 3-5=alta

O estudo de Rathod 2013³⁴ relata a avaliação da qualidade de vida dos pacientes incluídos no estudo de Gupta 2012²⁷ anteriormente publicado.

Sequencialmente, foi realizada uma análise crítica dos resultados dos estudos selecionados para a revisão da literatura e do panorama de utilização de recursos por pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia a fim de se avaliar o impacto econômico da utilização da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e a sua potencial inclusão no Sistema Único de Saúde (SUS).

3.5 Resultados dos estudos selecionados

Os principais resultados dos estudos selecionados para a revisão da literatura estão descritos na Figura 7.

Figura 7 - Resumo dos resultados dos estudos clínicos de radioterapia de intensidade modulada (IMRT)

Estudos	Desenho	Desfechos principais	Resultados
<i>Pow EH et al. 2006³¹</i> <i>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.</i> <i>Hong Kong, China</i>	Ensaio clínico randomizado controlado 51 pacientes com carcinoma nasofaríngeo em estágio inicial foram randomizados para receber IMRT ou RT convencional. Os autores relatam os dados de 45 pacientes (IMRT, n=24; radioterapia convencional, n=21), após 1 paciente ter se retirado do estudo e 5 pacientes terem apresentado falha do tratamento (os dados desses 6 pacientes foram excluídos da análise). O objetivo primário do estudo foi avaliar a ocorrência de xerostomia (avaliada pelo fluxo total estimulado de saliva [SWS] e fluxo estimulado de saliva das parótidas [SPS]) e a qualidade de vida dos pacientes após o tratamento (avaliada pelos questionários SF-36, EORTC e EORTC módulo cabeça e pescoço [QLQ-H&N35]).	Ocorrência de xerostomia e qualidade de vida dos pacientes	No mês 12 após a IMRT, 12 pacientes (50%) haviam recuperado pelo menos 25% do SWS pré-radioterapia e 20 (83,3%) pelo menos 25 do SWP pré-radioterapia, comparados com 1 paciente (4,8%) e 2 pacientes (9,5%), respectivamente, no grupo de tratamento com a RT convencional. Os escores globais de saúde mostraram melhora contínua em qualidade de vida após os dois tratamentos ($p<0,001$). Entretanto, após 12 meses, os escores das subescalas de padrão físico, dor corpórea e função física estavam significativamente mais altos no grupo tratado com IMRT, indicando uma melhor condição física dos pacientes ($p<0,05$). Boca seca e saliva viscosa foram efeitos adversos comuns em ambos os grupos de tratamento. Em 12 meses após o tratamento, no grupo IMRT houve uma melhora consistente ao longo do tempo nos sintomas relacionados à xerostomia, significativamente menos comuns, em relação ao grupo que recebeu RT convencional.

Estudos	Desenho	Desfechos principais	Resultados
<i>Kam MK et al. 2007³²</i> <i>Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients.</i> <i>Hong Kong, China</i>	Ensaio clínico randomizado controlado Pacientes com carcinoma nasofaríngeo em estágio inicial foram randomizado para receber radioterapia de intensidade modulada (IMRT; n=28) ou radioterapia convencional (n=28). O objetivo primário do estudo foi avaliar a incidência de xerostomia grave classificada pelo observador de acordo com os critérios do escore Radiotherapy Oncology Group/European Organisation for the Research and Treatment of Cancer de morbidade tardia do tratamento radioterápico. Avaliações paralelas de desfechos relatados pelo paciente, taxa de fluxo estimulado da parótida (SPFR) e taxa de fluxo total estimulado de saliva (SWSFR) também foram feitas.	Incidência de xerostomia grave; taxa de fluxo estimulado da parótida (SPFR) e taxa de fluxo total estimulado de saliva (SWSFR)	Após 1 ano de tratamento, os pacientes no braço IMRT tiveram uma incidência mais baixa de xerostomia grave avaliada pelo observador do que os pacientes no braço da radioterapia convencional (39,3% versus 82,1%; p=0,001), em paralelo com uma maior taxa de fluxo estimulado da parótida (0,90 versus 0,05; p<0,0001) e mais alta taxa de fluxo total estimulado de saliva (0,41 versus 0,20; p=0,001). No caso da observação subjetiva do paciente, embora tenha havido um tendência de melhora observada após a IMRT, a recuperação foi incompleta e não houve diferença significativa entre os desfechos relatados entre os dois grupos de tratamento.

Estudos	Desenho	Desfechos principais	Resultados
<i>Nutting CM et al. 2011¹⁶</i> <i>Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial.</i> Reino Unido	Ensaio clínico randomizado Pacientes com carcinoma de células escamosas da faringe foram randomizados para receber tratamento com radioterapia convencional (grupo controle; n=47) ou IMRT poupadora de parótida (n=47). O objetivo primário do estudo foi avaliar a proporção de pacientes com xerostomia grau 2 ou pior em 12 meses avaliada pela escala LENT SOMA (Late Effects of Normal Tissue), sendo a análise por intenção de tratamento (ITT).	Incidência de xerostomia grau 2 ou pior em 12 meses	A incidência de xerostomia grau 2 ou pior foi significativamente mais baixa no grupo IMRT do que no grupo controle: 38% (IC95%, 23-55) versus 74% (IC95%, 56-87), p=0,0027. O único evento adverso agudo relatado grau 2 ou pior que diferiu entre os dois grupos de tratamento foi fadiga, que foi mais prevalente no grupo IMRT: 74% (IC99%, 55-89) versus 41% (IC99%, 23-61), p=0,0015. Aos 24 meses, a xerostomia grau 2 ou pior foi significativamente menos comum no grupo IMRT versus o grupo controle: 29% (IC95%, 14-48) versus 83% (IC95%, 63-95), p<0,0001.
<i>Gupta T et al. 2012²⁷</i> <i>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.</i> Índia	Ensaio clínico randomizado 60 pacientes foram randomizados para receber radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT; n=28) ou IMRT (n=32). O objetivo primário do tratamento foi avaliar a incidência de toxicidade aguda da glândula salivar de acordo com a avaliação do investigador (critério RTOG [Radiation Therapy Oncology Group]; análise por intenção de tratamento/ITT).	Incidência de toxicidade aguda da glândula salivar	IMRT: 59% (IC95%, 42-75) 3D-RT: 89% (IC95%, 72-97); p=0,009 A incidência de xerostomia e de fibrose subcutânea foram também significativamente menores no grupo IMRT. A recuperação salivar ao longo do tempo foi significativamente maior no grupo IMRT (p=0,0036). Aos 3 anos, não houve diferenças significativas entre os dois grupos em termos de controle loco-regional da doença e de sobrevida global.

Estudos	Desenho	Desfechos principais	Resultados
<i>Peng G et al. 2012³³</i> <i>A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma.</i> <i>China</i>	Ensaio clínico randomizado Pacientes com carcinoma nasofaríngeo não metastático foram randomizados para receber tratamento com radioterapia convencional (2D-CRT; n=310) ou IMRT (n=306). O objetivo primário do estudo foi avaliar os desfechos clínicos e toxicidades agudas e tardias dos dois tratamentos.	Desfechos clínicos e toxicidades agudas e tardias	Taxa atuarial de controle local em 5 anos: IMRT=90,5% (IC95%, 86,8-94,3); 2D-CRT=84,7% (IC95%, 78,8-88,9) hazard ratio [HR] 1,67 (IC95%, 1,00-2,77); p=0,046 Taxa atuarial de controle regional em 5 anos: IMRT=91,7% (IC95%, 88,1-95,4); 2D-CRT 84% (IC95%, 78,4-89,4); HR 1,72 (IC95%, 1,00-2,96); p=0,049 Sobrevida global em 5 anos: IMRT=79,6% (IC95%, 74,1-85,1); 2D-CRT=67,1% (IC95%, 60,1-74,1); HR 1,77(1,25-2,51); p=0,001 Em termos de toxicidades induzidas pela radiação, os pacientes no grupo IMRT apresentaram significativamente menos toxicidades do que aqueles do grupo 2D-CRT.

Estudos	Desenho	Desfechos principais	Resultados
<i>Rathod S et al. 2013³⁴</i> <i>Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study.</i> Índia	Ensaio clínico randomizado Os autores relatam em análise secundária os desfechos de qualidade de vida do estudo originalmente publicado por Gupta e colaboradores em 2012²⁷ que comparou a IMRT com a RT tridimensional conformada (3D-CRT)	Avaliação de qualidade de vida (questionários EORTC QLQ-C30 e módulo de cabeça e pescoço HN-35)	Há uma substancial deterioração da qualidade de vida após a irradiação curativa da cabeça e pescoço que, gradualmente, melhora com o passar do tempo. O tratamento com IMRT promove melhora clínica e estatisticamente significativa de alguns dos domínios de qualidade de vida em comparação com a radioterapia tridimensional em vários pontos da linha do tempo, com desfechos comparáveis de controle loco-regional da doença e de sobrevida entre os dois grupos. Esses resultados poderiam embasar a adoção ampla da IMRT na rotina da prática clínica.

3.6 Discussão

Pow et al.³¹ publicaram estudo fase III que comparou a IMRT com RT convencional com o 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 salivar 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 em 83,3% dos pacientes no grupo que recebeu IMRT, sendo que 45% dos pacientes tratados com IMRT recuperaram os níveis de fluxo salivar pré-tratamento. Os escores globais de saúde mostraram melhora contínua em qualidade de vida após os dois tratamentos ($p<0,001$)³¹. Entretanto, após 12 meses, os escores das subescalas de padrão físico, dor corpórea e função física estavam significativamente mais altos no grupo tratado com IMRT, indicando uma melhor condição física dos pacientes ($p<0,05$). Boca seca e saliva viscosa foram efeitos adversos comuns em ambos os grupos de tratamento. Em 12 meses após o tratamento, no grupo IMRT houve uma melhora consistente ao longo do tempo nos sintomas relacionados à xerostomia, significativamente menos comuns, em relação ao grupo que recebeu RT convencional³¹.

Kam et al.³² publicaram estudo fase III que comparou IMRT com RT convencional. O objetivo principal do estudo foi a avaliação da prevalência de xerostomia um ano após a RT. Após um ano de tratamento, os pacientes no braço IMRT tiveram uma incidência mais baixa de xerostomia grave avaliada pelo observador do que os pacientes no braço da radioterapia convencional (39,3% versus 82,1%; $p=0,001$), em paralelo com uma maior taxa de fluxo estimulado da parótida (0,90 versus 0,05; $p<0,0001$) e mais alta taxa de fluxo total estimulado de saliva (0,41 versus 0,20; $p=0,001$)³².

Nutting et al.¹⁶ publicaram estudo fase III multicêntrico que comparou IMRT com a RT convencional. 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 incidência de xerostomia (38% versus 74%). Aos 24 meses, a xerostomia grau 2 ou pior foi significativamente menos comum no grupo IMRT versus o grupo controle: 29% (IC95%, 14-48) versus 83% (IC95%, 63-95), $p<0,0001$. 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, dos distúrbios da articulação

têmporo-mandibular, da xerostomia aguda, da disfagia, da mucosite e dos efeitos sobre a mandíbula e o ouvido¹⁶.

Gupta et al.²⁷ publicaram estudo fase III que comparou IMRT com a 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%; $p=0,009$). 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 IMRT²⁷. A recuperação salivar ao longo do tempo foi significativamente maior no grupo IMRT ($p=0,0036$). Aos 3 anos, não houve diferenças significativas entre os dois grupos em termos de controle loco-regional da doença e de sobrevida²⁷.

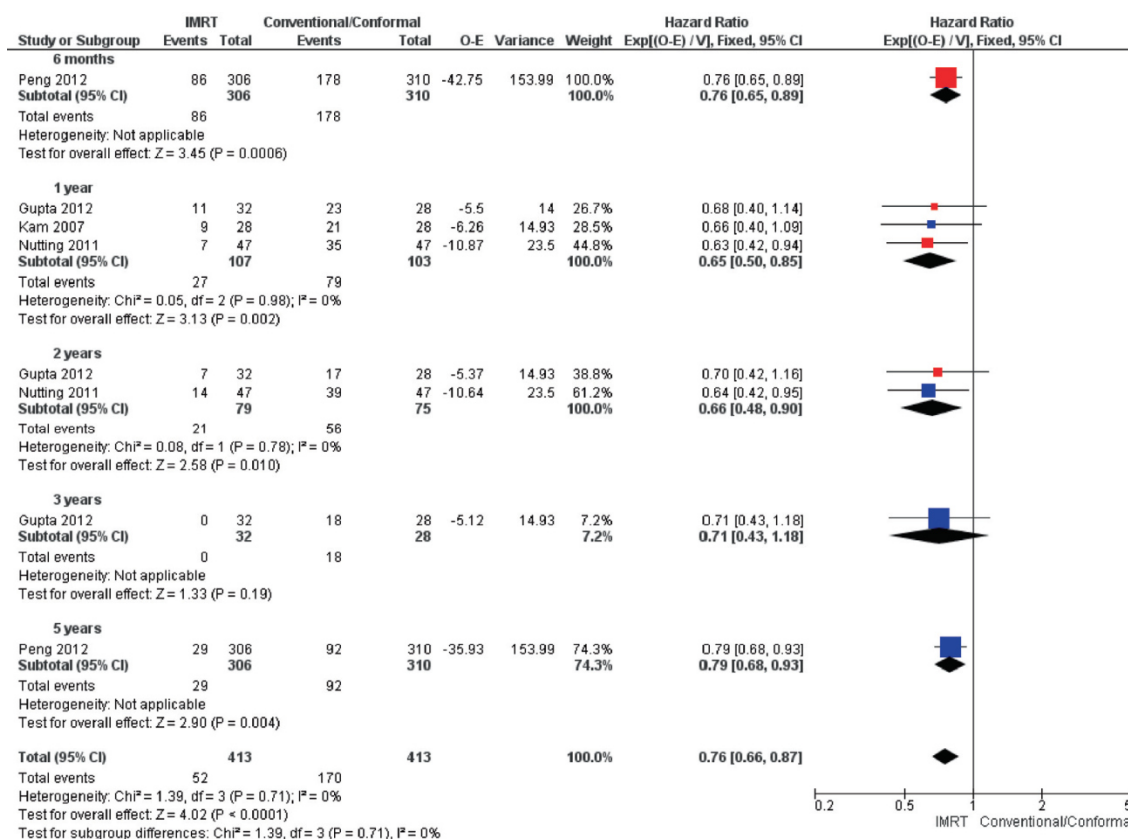
Peng et al.³³ publicaram estudo fase III com o objetivo principal de avaliar a sobrevida global dos pacientes tratados com IMRT ou RT convencional (2D-CRT). A taxa atuarial de controle local da doença em 5 anos foi de 90,5% no grupo tratado com IMRT e de 84,7% no grupo tratado com RT convencional ($p=0,049$). A taxa atuarial de sobrevida livre recaída nodal foi de 92,4% no braço IMRT versus 92,9% no braço 2D-CRT ($p>0,05$). A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 79,6% no braço IMRT e de 67,1% no braço da RT convencional, diferença estatisticamente significativa ($p=0,001$)³³. Foi demonstrado que a IMRT reduziu a perda auditiva aguda (47,4% versus 89%; $p<0,001$), a xerostomia aguda (83% versus 100%; $p<0,001$), a neuropatia de lobo temporal (13,1% versus 21%; $p=0,010$), a paresia de nervos cranianos (3,9% versus 8,7%; $p=0,02$), a fibrose do pescoço (2,3% versus 11,3%; $p<0,001$), o trismo (3,3% versus 13,9%; $p<0,001$), a xerostomia tardia grau 1 (39,5% versus 99,4%; $p<0,001$) e a perda auditiva tardia (25,8% versus 84,5%; $p<0,001$). Todas essas diferenças estatisticamente significativas³³.

Rathod et al.³⁴ fizeram uma avaliação da qualidade de vida de pacientes tratados no estudo de Gupta et al.²⁷ que comparou a IMRT com a RT tridimensional conformada (3D-CRT). Os pesquisadores observaram que ocorre uma substancial deterioração da qualidade de vida após a irradiação curativa da cabeça e pescoço que, gradualmente, melhora com o passar do tempo. O tratamento com IMRT promove melhora clínica e estatisticamente significativa em alguns dos domínios de qualidade de vida em comparação com a radioterapia tridimensional em vários pontos da linha do tempo, com desfechos comparáveis de controle loco-regional da doença e de sobrevida entre os dois grupos³⁴.

O grupo brasileiro de Marta e colaboradores recentemente publicou uma revisão da literatura com meta-análise³⁶ sobre a utilização da radioterapia de intensidade modulada no tratamento

do câncer de cabeça e pescoço Apenas estudos fase III randomizados comparando IMRT com radioterapia convencional (2D-RT) ou radioterapia tridimensional (3D-CRT) foram considerados elegíveis para a inclusão na revisão sistemática. Cinco estudos foram selecionados: Pow 2006³¹, Kam 2007³², Nutting 2011¹⁶, Gupta 2012²⁷ e Peng 2012³³ (esses cinco estudos foram analisados no presente relatório). Nos cinco estudos, um total de 871 pacientes foi randomizado para receber o tratamento com radioterapia convencional ou conformada (n=437) ou IMRT (n=434). A maioria dos pacientes apresentava cânceres da nasofaringe (82%) e estadiamentos III/IV (62,1%). Os autores demonstraram um benefício significativo em favor do tratamento com IMRT em relação à ocorrência de xerostomia graus 2-4 (hazard ratio [HR]=0,76; IC95%, 0,66-0,87; p<0,0001; Figura 8), com resultados semelhantes em termos de controle loco-regional da doença e de sobrevida global.

Figura 8. IMRT versus radioterapia convencional (2D-RT) e conformada (3D-CRT) e ocorrência de xerostomia graus 2-4



Nota: Os dados em vermelho não foram combinados para a determinação do efeito global, considerando que eles são do mesmo estudo (esses dados foram apenas usados para determinar o tamanho do efeito para o subgrupo). Para a determinação do efeito global, as observações finais de cada estudo foram usadas (dados em azul). Adaptado de Marta 2014³⁶

3.7 Considerações finais

A IMRT é superior à RT convencional e à RT conformada na manutenção do fluxo salivar (estimulado e espontâneo), na prevenção da xerostomia induzida pela irradiação, na recuperação da salivação, na redução da disfagia, na redução da radiodermite, na redução da neuropatia por radiação, na redução da fibrose do subcutâneo, do trismo e da perda auditiva, com impacto favorável em qualidade de vida e com possível melhora nos índices de controle local da doença e sobrevida global. A melhora do fluxo salivar não é apenas estatisticamente significativa, mas clinicamente muito relevante.

3.8 Limitações da revisão

Não há como garantir que todos os estudos que se encaixem nos critérios de inclusão tenham sido selecionados em função, sobretudo, de diferentes metodologias de indexação empregadas pelas bases de dados pesquisadas. Além disso, o efeito gaveta (*file drawer effect*), que significa que estudos sobre o uso de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para o tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço podem ter sido conduzidos e nunca publicados, e a literatura cinzenta (*grey literature*; informações produzidas e distribuídas em todos os níveis, sejam eles governamentais, acadêmicos e industriais, em formato impresso ou eletrônico, não controladas por publicações comerciais, o que significa que a publicação não é o objetivo principal dos produtores das informações) também influenciam a seleção das publicações para a elaboração de uma revisão da literatura. A falta de acesso aos protocolos originais dos estudos incluídos impede que se avalie o direcionamento ou não das informações publicadas na literatura selecionada para a revisão.

4 Análise de custo-efetividade

4.1 Objetivo

Avaliar a custo-efetividade da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) no tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço comparado a radioterapia conformada tridimensional (RT3D).

4.2 População-alvo

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço com indicação para o uso de radioterapia, elegíveis ao tratamento com radioterapia de intensidade modulada (IMRT).

4.3 Horizonte da análise

Foram considerados dois cenários de horizonte de tempo, o primeiro referente ao estudo PARSPORT foi de 2 anos, o segundo cenário considerou um horizonte “lifetime” de 15 anos. A idade média foi igual a 57 anos, sendo este dado referente ao estudo PARSPORT.

4.4 Perspectiva

Foi adotada na análise a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

4.5 Comparadores

Os comparadores considerados na análise foram:

- Radioterapia de intensidade modulada (IMRT).
- Radioterapia conformada tridimensional (RT3D).

4.6 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde³⁷, publicado pelo Ministério da Saúde.

4.7 Desfechos considerados

O desfecho de saúde considerado foi:

- Anos de vida ajustados a qualidade (QALYs)

Este desfecho foi selecionado, pois atualmente não existem evidências de que o tratamento radioterápico aumente significativamente a sobrevida dos pacientes, porém, há a existência de estudos clínicos randomizados mostrando um aumento da qualidade de vida destes pacientes, associada à redução dos principais eventos adversos tardios relacionados a aplicação de terapia radiológica, sendo eles a xerostomia (boca seca) e disfagia (dificuldade para deglutir).

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de tratamento radioterápico e consultas de acompanhamentos.

Custos indiretos não foram contemplados nesta análise.

4.8 Estrutura do modelo

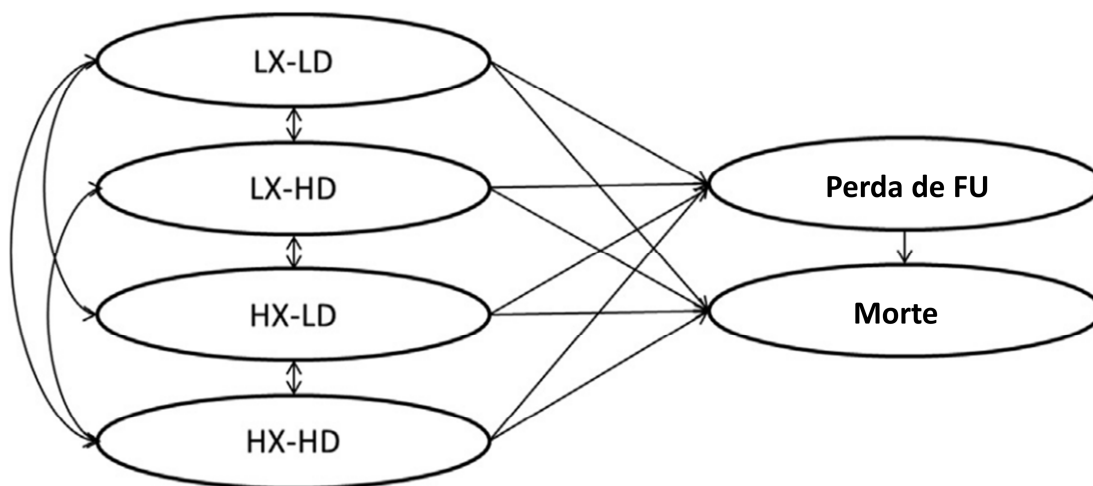
O tipo de análise selecionada foi à análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo objetiva comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde relacionados a qualidade de vida do paciente pós-intervenção radioterápica sofrendo de xerostomia e disfagia, como efeito adverso à terapia, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço com a utilização de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) versus o tratamento de radioterapia conformada tridimensional (RT3D).

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de Markov, com ciclos semestrais, que acompanhou os pacientes com câncer de cabeça e pescoço ao longo do curso natural da doença por um horizonte de tempo de 2 ou 15 anos.

A escolha da estrutura do modelo procurou seguir estrutura similar a já adotada em Kohler R e colaboradores³⁸, onde pacientes tratados com IMRT ou RT3D foram acompanhados ao longo do tempo. De acordo com os achados do estudo PARSPORT⁹ o uso da IMRT traz benefícios ao

paciente por entregar uma dose de radiação mais conformada, que tende a se restringir a área especificada, preservando os tecidos adjacentes. Desta forma, no tratamento do câncer de cabeça e pescoço, existe uma tendência a preservação das glândulas parótidas e da musculatura constritora da faringe à altas doses de radiação. Sendo assim, o uso da IMRT reduz a ocorrência de xerostomia e disfagia, consequentemente melhorando a qualidade de vida do paciente.

A estrutura deste modelo buscou evidenciar estes fatores como demonstra a Figura 9.



LX-LD: Xerostomia leve-disfagia leve; **LX-HD:** xerostomia leve-disfagia severa; **HX-LD:** xerostomia severa-disfagia leve; **HX-HD:** xerostomia severa-disfagia severa; **FU:** Follow-up.

Figura 9. Estrutura do modelo

O modelo baseia-se em 6 estados de saúde, sendo 4 combinações de diferentes severidades de disfagia e xerostomia (LX-LD, LX-HD, HX-LD e HX-HD), perda de follow-up e morte.

Os pacientes iniciam sendo distribuídos pelos 4 estados de saúde representando as diferentes combinações de severidade de xerostomia/disfagia e podem evoluir livremente entre os estados de saúde mencionados. Pacientes com perda de seguimento ou que chegam ao fim da vida permanecem nestes estados de saúde até o fim da simulação.

4.8.1 Premissas do modelo

Para a análise do objeto deste estudo, foram formuladas algumas premissas básicas e pressupostos que são fundamentais nos resultados obtidos. Estas condições, se não atendidas, podem alterar as conclusões do estudo representando fatores limitantes no uso do relatório, as quais foram detalhadas na Figura 10.

Figura 10. Premissas do modelo

PREMISSAS	
▪	Xerostomia e disfagia foram dicotomizadas em severa (grau maior ou igual a 2) e leve (grau 0-1), de acordo com dados do estudo PARSPORT, e combinadas criando 4 estados de saúde (LX-LD, LX-HD, HX-LD e HX-HD)
▪	Considerou-se a equivalência de eficácia dos tratamentos em relação à sobrevida geral e livre de progressão.
▪	Após o segundo ano, os pacientes permanecem no mesmo estado de saúde até o fim da vida.
▪	Estimou-se que 24% dos pacientes morreriam ao final de 2 anos de acordo com dados dos estudo PARSPORT.
▪	Considerou-se apenas o custo de tratamento radioterápico. Custos com eventos relacionados a disfagia/xerostomia não puderam ser computados. Desta forma, não foram incluídos no modelo.

4.9 Dados de eficácia

4.9.1 Perfil do paciente

A avaliação de uma tecnologia em saúde necessita da definição da população que será beneficiada pela mesma. As diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde recomendam que a mesma seja detalhadamente descrita e, caso haja diferença entre a população descrita nos estudos clínicos e a população para a qual a tecnologia será indicada, estas sejam devidamente discriminadas.

O estudo PARSPORT9 incluiu pacientes provenientes de 6 centros radioterápicos do Reino Unido, sendo os critérios de inclusão: câncer de orofaringe ou hipofaringe confirmado histologicamente em pacientes destinados ao tratamento radioterápico primário ou pós-operatório, sem o uso de quimioterapia concomitante. As características da população estão descritas na Figura 11.

Apesar do estudo PARSPORT, base para o modelo econômico, focar exclusivamente em pacientes com lesões situadas na orofaringe e hipofaringe foram encontradas evidências similares na literatura relacionadas a redução de xerostomia e disfagia em sítios como nasofaringe³² e laringe²⁷. Desta forma, a evidência científica encontrada em revisão de literatura e quantificada em ganhos clínico-econômicos através da modelagem econômica suporta a decisão da submissão para incorporação do procedimento radioterápico de intensidade modulada a população com câncer de cabeça e pescoço de células escamosas em geral.

Figura 11. Características da população

	Conventional radiotherapy (n=47)	IMRT (n=47)
Mean age at randomisation (years)	57.3 (10.2; 37.5–82.8)	59.5 (9.2; 44.1–77.1)
Number of women	12 (26%)	14 (30%)
WHO performance status		
0	42 (89%)	41 (87%)
1	5 (11%)	6 (13%)
Tumour site		
Oropharynx	40 (85%)	40 (85%)
Hypopharynx	7 (15%)	7 (15%)
Tumour stage		
T1	6 (13%)	6 (13%)
T2	27 (57%)	22 (47%)
T3	11 (23%)	16 (34%)
T4	3 (6%)	3 (6%)
Nodal stage		
N0	16 (34%)	23 (49%)
N1	9 (19%)	15 (32%)
N2a	7 (15%)	2 (4%)
N2b	10 (21%)	6 (13%)
N2c	1 (2%)	0
N2 (unknown)	1 (2%)	1 (2%)
N3	3 (6%)	0
AJCC ⁺ stage		
1 and 2	8 (17%)	15 (32%)
3 and 4	39 (83%)	32 (68%)
Neoadjuvant chemotherapy		
Yes	19 (40%)	20 (43%)
No	28 (60%)	27 (57%)
Type of radiotherapy		
Primary	32 (68%)	39 (83%)
Postoperative	15 (32%)	8 (17%)
Radiotherapy dose (Gy)		
Median dose to primary tumour and involved nodes	65.0 (65.0–65.0; 44)	65.0 (65.0–65.0; 47)
Median dose to elective nodes	50.0 (50.0–50.1; 43)	54.0 (54.0–54.1; 47)
Mean contralateral parotid dose [†]	61.0 (54.6–63.8; 43)	25.4 (23.2–28.0; 46)
Mean ipsilateral parotid dose [‡]	61.0 (57.0–64.4; 43)	47.6 (39.9–54.5; 46)

*AJCC - American Joint Committee on Câncer— grupos com base em dados coletados de estadiamento TNM.

4.9.2 Dados de eficácia terapêutica.

Os dados de eficácia do modelo foram baseados nos resultados do estudo PARSPORT9 e do estudo de Kohler e colaboradores³⁸ e adaptados a ciclos semestrais. O estudo avaliou duas alternativas de tratamento de radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, sendo elas a IMRT e radioterapia convencional (grupo controle). Um total de 94 pacientes foram randomizados aleatoriamente entre os grupos IMRT e RT3D (proporção 1: 1). O objetivo primário do estudo foi avaliar a proporção de pacientes com xerostomia grau 2 ou pior em 12 meses avaliada pela escala LENT SOMA (Late Effects of Normal Tissue) e pela escala RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), sendo a análise por intenção de tratamento (ITT).

A Figura 12 e Figura 13 demonstram os pacientes que reportaram eventos de grau 2 ou superior (xerostomia severa) de acordo com o escore LENT SOMA e escore RTOG, respectivamente.

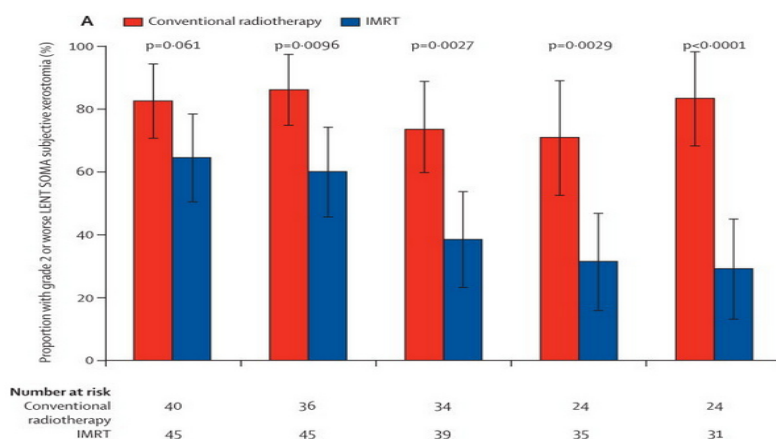


Figura 12. Proporção de pacientes que relataram xerostomia de grau 2 ou superior de acordo com a escala LENT SOMA.

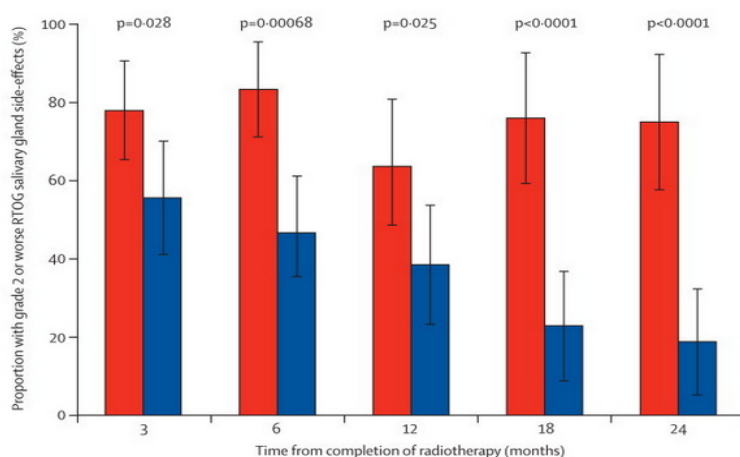


Figura 13. Proporção de pacientes que relataram xerostomia de grau 2 ou superior de acordo com a escala RTOG.

A incidência de xerostomia grau 2 ou pior foi significativamente mais baixa no grupo IMRT do que no grupo controle: 38% (IC95%, 23-55) versus 74% (IC95%, 56-87), $p=0,0027$. O único evento adverso agudo relatado grau 2 ou pior que diferiu entre os dois grupos de tratamento foi fadiga, que foi mais prevalente no grupo IMRT: 74% (IC99%, 55-89) versus 41% (IC99%, 23-61), $p=0,0015$. Aos 24 meses, a xerostomia grau 2 ou pior foi significativamente menos comum no grupo IMRT versus o grupo controle: 29% (IC95%, 14-48) versus 83% (IC95%, 63-95), $p<0,0001$.

Vale notar que as diferenças se tornam cada vez mais acentuadas com o passar do tempo após a radioterapia, sugerindo que a xerostomia induzida por radiação causada em pacientes submetidos a IMRT é menos severa e de caráter transitório quando comparada aquela induzida pela terapia convencional.

4.10 Dados de utilidade

Dados de utilidade ou utilities são utilizados para se quantificar a qualidade de vida de um paciente relacionado ao peso de se carregar uma doença. Um utility igual à zero representa a morte, enquanto um utility igual a um representa o paciente em estado de saúde plena. Portanto os utilities foram utilizados para ponderar a sobrevida global do paciente pelo tempo de vida vivido com qualidade. Foram utilizados utilities por estado de saúde em que se encontra o paciente, sendo os valores combinados para disfagia e xerostomia. Os dados foram obtidos de um estudo de qualidade de vida, usando o questionário EQ-5D, que acompanhou 396 pacientes sofrendo com câncer de cabeça e pescoço³⁹. Os dados de utilities podem ser visualizados na Figura 14.

Figura 14. Dados de Utilities.

Estado de Saúde	Dados de Utility
LX-LD	0,8797
LX-HD	0,8030
HX-LD	0,8265
HX-HD	0,7616
Perda de Follow-Up	0,8177

4.11 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados ao tratamento radioterápico.

O comparativo de tratamento considerou as seguintes radioterapias:

- IMRT - Radioterapia de intensidade modulada.
- RT3D - Radioterapia conformada tridimensional

4.11.1 Dados de custo IMRT

Os custos de IMRT foram levantados de acordo com a opinião de especialistas membros da Sociedade Brasileira de Radioterapia. O custo da IMRT foi determinado como um pacote, ou seja, o reembolso é feito por tratamento, no custo total de R\$ 10.000,00. Neste custo considerou-se, o mínimo para que este serviço de saúde possa atender de maneira adequada a população e manter os elevados custos de aquisição e manutenção do equipamento de IMRT, sendo o detalhamento do que contempla o custo demonstrado na Figura 15. Vale lembrar que o valor proposto para incorporação do procedimento ao Sistema Único de Saúde é substancialmente inferior aquele praticado no sistema privado, onde os valores praticados chegam facilmente a casa dos R\$ 20 mil.

Figura 15. Custo do tratamento com IMRT

Itens de Custo	Quantidade Utilizada
Planejamento técnico	1
Tipo de planejamento	Complexo
Simulação de tratamento	1
Cheque filmes	18
Máscara / moldes	1
Trabalho médico (planejamento)	2 horas
Trabalho Físico (planejamento)	4 horas
Tempo de máquina/aplicação	20 minutos
Dias úteis de tratamento	30
Controle de qualidade	1 hora
Consultas de revisão	6

4.11.2 Dados de custo RT3D

A quantidade de itens unitários necessários para o tratamento com a RT3D foram levantados de acordo com a opinião de especialistas membros da Sociedade Brasileira de Radioterapia e precificados através do valor de reembolso, conforme a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM40 do SUS. O custo médio de tratamento com a RT3D no Sistema Único de Saúde foi de R\$ 4.950,00, como demonstrado na Figura 16. As incertezas relacionadas a quantificação deste custo foram, posteriormente, testadas em análise de sensibilidade.

Figura 16. Custo do tratamento com RT3D

Descrição	Unidades	Custo Unitário	Custo total	Código SIGTAP ⁴⁰
Número de campos (Média)	103	R\$ 35,00	R\$ 3.605,00	03.04.01.029-4
Planejamento complexo	2	R\$ 480,00	R\$ 480,00	03.04.01.031-6
Verificação por imagem	16	R\$ 30,00	R\$ 480,00	03.04.01.008-1
Blocos de Colimação	5	R\$ 52,00	R\$ 260,00	03.04.01.030-8
Máscara / Imobilização	1	R\$ 65,00	R\$ 65,00	03.04.01.015-4
Consultas de revisão	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	03.01.01.007-2
CUSTO TOTAL			R\$ 4.950,00	

4.12 Resultado

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo.

O desfecho principal analisado foi o de anos de vida ajustados à qualidade (QALY). Portanto, uma razão de custo-efetividade (RCEI) foi calculada indicando o total de recursos necessários para que se salve um ano de vida do paciente vivido com qualidade.

Para a análise de custo-efetividade foram analisados dois cenários. No primeiro, caso base, os pacientes foram acompanhados por um período de dois anos, sendo este o mesmo período utilizado pelo estudo PARSPORT9. No segundo cenário, cenário alternativo, foram acompanhados pacientes por um período *lifetime* (equivalente a 15 anos).

4.12.1 Cenário Base da análise

Este cenário acompanhou os pacientes tratados por IMRT/RT3D por um horizonte de tempo de 2 anos. Os resultados estão apresentados na **Figura 17**.

Figura 17. Resultados de custo-efetividade (QALY): Horizonte = 2 anos

	IMRT	RT3D	Incremental
Custo Total	R\$ 10.000,00	R\$ 4.950,00	R\$ 5.050
QALY	2,03	1,87	0,16
LY			
RCEI			
(R\$ / ano de vida ajustado a qualidade ganhos)			R\$ 31.579,09

Considerando-se a análise em um horizonte de tempo de 2 anos, de acordo com aquele analisado no estudo PARSPORT9, o uso de IMRT no tratamento radioterápico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço foi custo-efetivo adotando-se o limite máximo de disposição a pagar, proposto pela OMS, de 3 vezes o PIB per capita nacional, equivalente a R\$ 72.195.

4.12.2 Cenário alternativo

Este cenário acompanhou os pacientes tratados por IMRT/RT3D por um horizonte de tempo *lifetime*. Desta forma, adotou-se a premissa de que após 2 anos do tratamento, os pacientes permanecem nos estados de saúde em que se encontram, isto é, não há mais alteração em seu quadro clínico. Os resultados de custo-efetividade sob o horizonte *lifetime* podem ser visualizados na Figura 18.

Figura 18. Resultados de custo-efetividade (QALY): Horizonte = *Lifetime*

	IMRT	RT3D	Incremental
Custo Total	R\$ 10.000,00	R\$ 4.950,00	R\$ 5.050
QALY	7,53	6,37	1,16
LY			
RCEI (R\$ / ano de vida ajustado a qualidade ganhos)			R\$ 4.341,38

Considerando-se a análise em um horizonte de tempo de toda a vida, o uso de IMRT no tratamento radioterápico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço foi custo-efetivo adotando-se o limite de disposição a pagar, proposto pela OMS, de uma vez o PIB per capita nacional, equivalente a R\$ 24.065,00. Este resultado evidencia o achado clínico que mostra que, com o passar do tempo após o procedimento radioterápico, os ganhos em efetividade se acentuam, reduzindo, assim, a razão de custo-efetividade incremental.

4.13 Análise de sensibilidade univariada.

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

Análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para valores limite e os resultados obtidos para o custo por ano de vida salvo com qualidade foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise.

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e seus respectivos valores no cenário base e valores limite estão apresentados na Figura 19.

Figura 19. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada

Parâmetros avaliados	Descrição	Cenário base	Mínimo	Máximo
Custo RT3D	Custo de Radioterapia conformada tridimensional	R\$ 4.950,00	R\$ 4.455,00	R\$ 5.445,00
p_morte2anosEstudo	Probabilidade de morte do estudo PARSPORT em 2 anos	0,2400	0,2160	0,2640
u_HXHD	Utility de xerostomia severa-disfagia severa	0,3808	0,3808	0,3923
u_HXLD	Utility de xerostomia severa-disfagia leve	0,4133	0,4097	0,4203
u_LFU	Utility de Follow-up	0,4089	0,3863	0,4315
u_LXHD	Utility de xerostomia leve-disfagia severa	0,4015	0,3991	0,4013
u_LXLD	Utility de Xerostomia leve-disfagia leve	0,4399	0,4187	0,4753

LX-LD: Xerostomia leve-disfagia leve; **LX-HD:** xerostomia leve-disfagia severa; **HX-LD:** xerostomia severa-disfagia leve; **HX-HD:** xerostomia severa-disfagia severa; **LFU:** Follow-up.

Considerando a variação dos parâmetros relacionados acima, foi avaliado o impacto sobre o desfecho custo por ano de vida salvo ajustado a qualidade. No cenário base, o custo incremental por ano de vida salvo com o uso de IMRT em relação ao tratamento com RT3D foi de R\$ 31.579,09. Os resultados das análises de sensibilidade univariada mostraram que as variáveis com maior impacto sobre os resultados foram:

- **Utility LXLD** - Variando o utility LXLD para o limite superior definido para a análise, obtém-se um aumento da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ 36.917,57. Já no sentido contrário, definindo o utility LXLD igual ao limite inferior definido na análise, obtém-se uma diminuição da razão de custo-efetividade incremental igual R\$ 25.418,28.
- **Custo RT3D** - Variando o custo de RT3D para o superior definido para a análise, obtém-se uma diminuição da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ 28.483,28. Já no sentido contrário, definindo o custo de RT3D igual ao limite inferior definido na análise, obtém-se um aumento da razão de custo-efetividade incremental igual R\$ 34.674,46
- **Utility HXLD** - Variando o utility HXLD para o limite superior definido para a análise, obtém-se um aumento da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ 33.404,97. Já no sentido contrário, definindo o utility HXLD igual ao limite inferior definido na análise, obtém-se uma diminuição da razão de custo-efetividade incremental igual R\$ 30.733,20.

- **Utility HXHD** - Variando o utility HXLD para o limite superior definido para a análise, obtém-se uma diminuição da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ 30.731,96. Já no sentido contrário, a RCEI permanece a mesma do cenário base, igual a R\$ 31.579,09.
- **Utility LFU** - Variando o utility LFU para o limite superior definido para a análise, obtém-se uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual, R\$ 31.267,56. Já no sentido contrário, definindo o utility LFU igual ao limite inferior definido na análise, obtém-se uma diminuição da razão de custo-efetividade incremental igual R\$ 31.579,08, igual a do cenário base da análise.

Os demais parâmetros apresentaram menor impacto sobre os resultados, como apresentado graficamente no Diagrama de Tornado da Figura 20. Em todos os cenários a razão de custo-efetividade incremental se manteve abaixo do limite de três vezes o PIB per capita. Sendo assim, a variação dos parâmetros dentro dos limites pré-estabelecidos não alterou significativamente os resultados da análise.

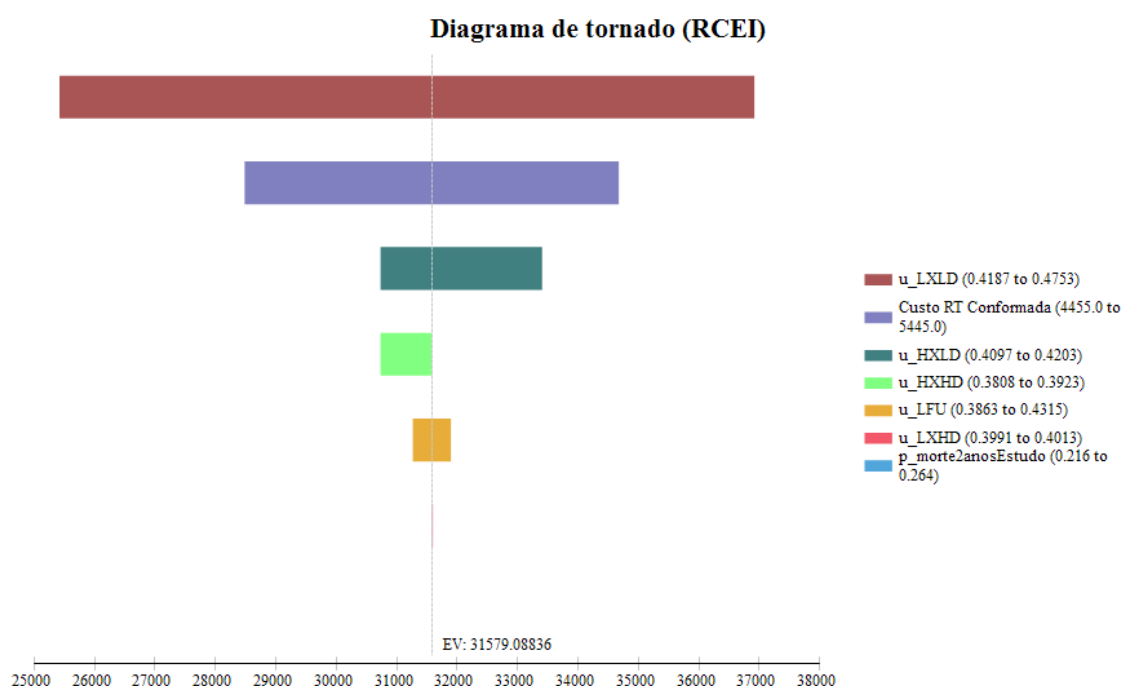


Figura 20. Diagrama de Tornado – Análise de sensibilidade univariada sobre o desfecho “Custo por ano de vida salvo”

4.14 Análise de sensibilidade Probabilística

Assim como a análise de sensibilidade univariada, a análise de sensibilidade probabilística representa elemento importante na avaliação de um modelo econômico. Ao contrário de seu par univariado, a análise de sensibilidade probabilística varia os diversos parâmetros do

modelo simultaneamente. A cada nova iteração, um coorte simulado de pacientes vai sendo criado, cada qual, com suas características próprias de forma a refletir variação entre pacientes vista no mundo real. Cada um destes pacientes que integram o coorte simulado tem sua própria variação de custo e efetividade, gerando, assim, uma RCEI para cada um deles.

A partir destes dados é possível avaliar, através da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo e, através da análise das curvas de aceitabilidade, qual a probabilidade do procedimento estar dentro de um limite de disposição a pagar pré-definido.

A Figura 21 apresenta os parâmetros selecionados para a análise de sensibilidade probabilística, a distribuição de probabilidade mais adequada ao tipo de variável e os parâmetros utilizados para a geração das variáveis aleatórias na perspectiva do SUS.

Figura 21. Parâmetros para Análise de Sensibilidade Probabilística – Perspectiva hospitalar

Variável	Distribuição	Média	DP
Custo RT3D	Gamma	R\$ 4.950,00	R\$ 495
p_mort2anosEstudo	Beta	0,24	0,427
u_HXHD	Beta	0,3808	0,03808
u_HXLD	Beta	0,4133	0,04133
u_LFU	Beta	0,4089	0,04089
u_LXHD	Beta	0,4015	0,04015
u_LXLD	Beta	0,4399	0,04399

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações. Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística (PSA) estão apresentados na Figura 16 para o desfecho “Anos de vida salvos ajustados a qualidade” para a comparação de IMRT com RT3D no horizonte de tempo de 2 anos.

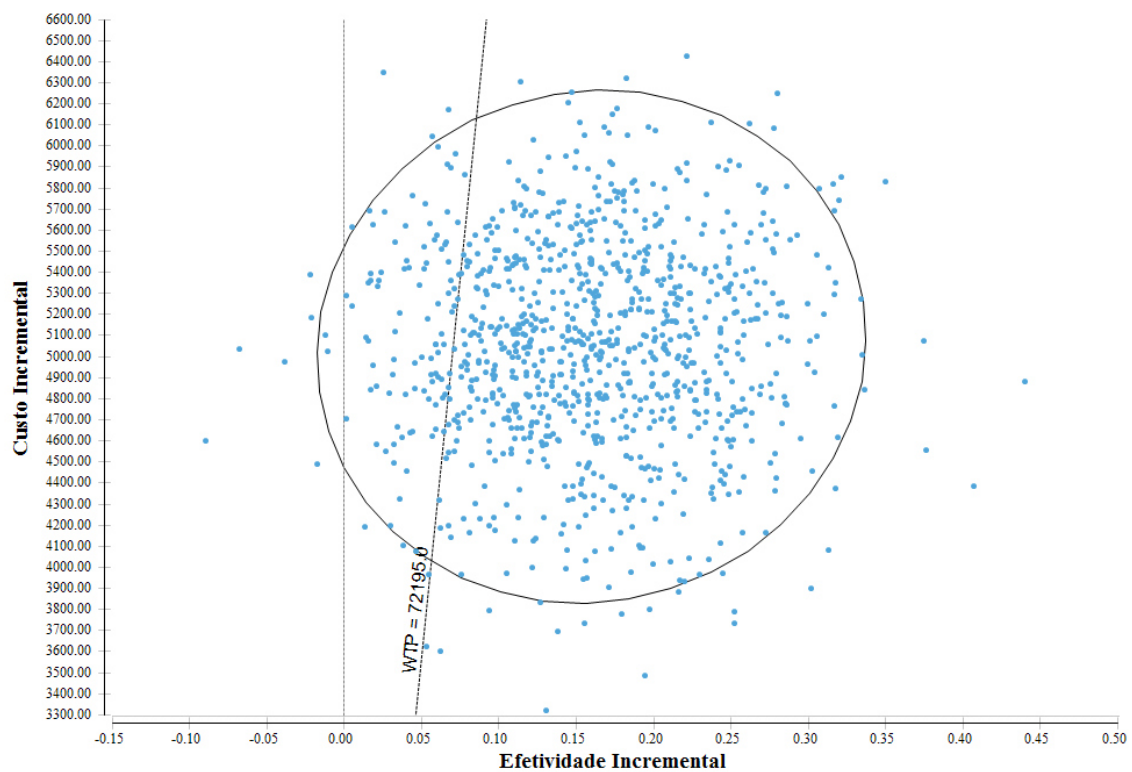


Figura 22. Resultado da análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 99,1% dos resultados permaneceram no quadrante I representando resultados com uma maior efetividade incremental e um custo incremental maior. Além disso, aproximadamente 90% das iterações ficaram abaixo do limite de disposição a pagar de R\$ 72.195,00.

A curva de aceitabilidade representa a probabilidade de um evento ser custo-efetivo de acordo com a disposição a pagar do financiador do sistema de saúde e está representada na Figura 23 para a comparação entre IMRT e RT3D no horizonte de tempo de 2 anos.

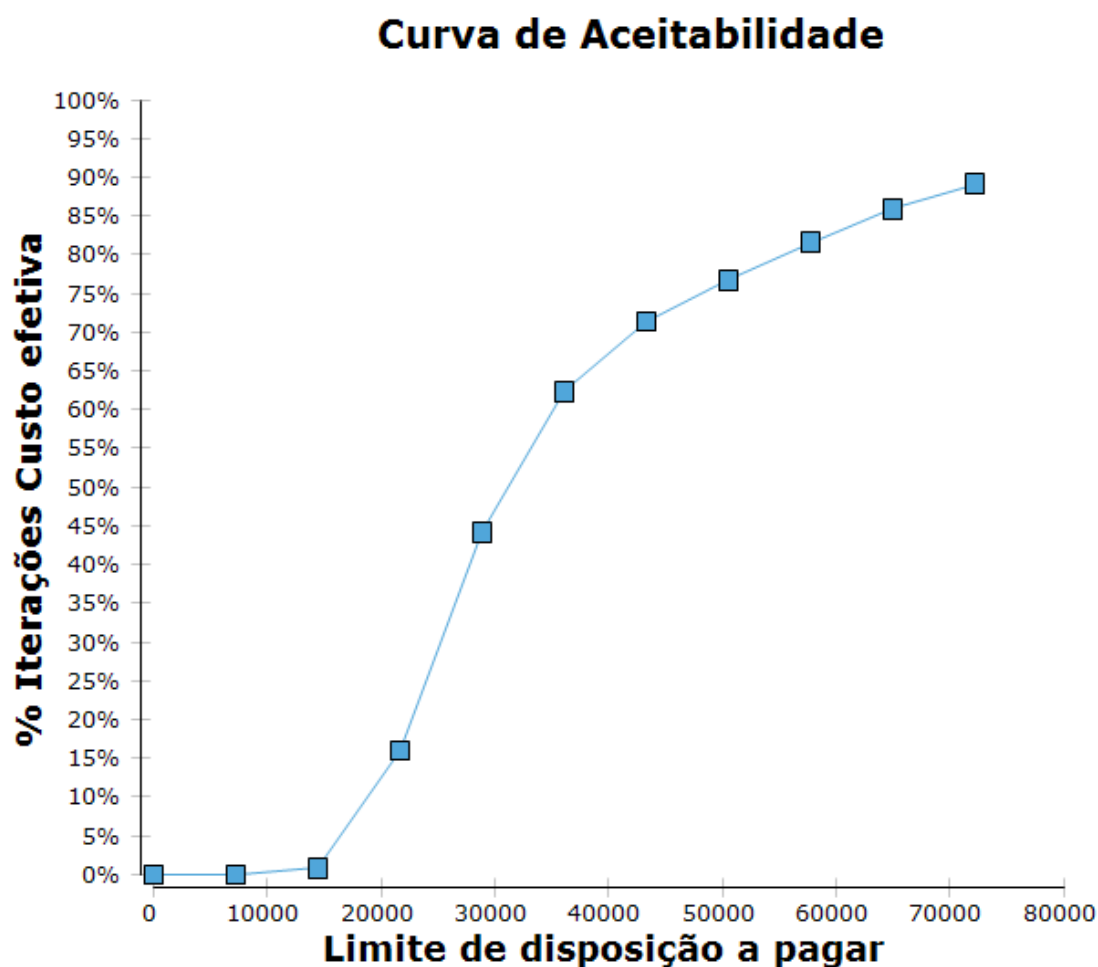


Figura 23. Curva de aceitabilidade – Desfecho: Anos de vida salvos

Pode se perceber que, a partir de R\$ 105.000,00, 95% das iterações se encontraram dentro do limite de disposição a pagar.

5 Impacto Orçamentário

As análises econômicas em saúde, como por exemplo as análises de custo-efetividade, são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados, porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi elaborada uma análise de impacto orçamentário, onde o financiador poderá estimar a partir do número de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, qual será a necessidade de comprometimento de recursos para viabilizar a incorporação do tratamento de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) no Sistema Único de Saúde.

Para a elaboração do impacto orçamentário é necessária uma definição da população elegível ao tratamento. A determinação de novos pacientes com câncer de cabeça e pescoço se baseou nos dados publicados pelo INCA, sendo este total de 13 mil novos casos por ano no Brasil⁴¹. Destes pacientes 60% (7.800) realizarão radioterapia⁴² em pelo menos uma fase do tratamento, segundo a portaria 741 da SAS/MS.

Dos casos que necessitarão de radioterapia, em torno de 1/3 (33%) estarão em condições de serem tratados com IMRT, uma vez que essa técnica não é indicada para casos muito avançados, o que infelizmente é frequente no Brasil, nem nos casos de câncer de laringe inicial. Temos então, uma previsão de aproximadamente 2.600 pacientes com câncer de cabeça e pescoço no Brasil, por ano, que poderão ser tratados e beneficiados com a técnica de IMRT.

O valor de reembolso médio de tratamento, na perspectiva do SUS, para viabilidade do tratamento com IMRT em câncer de cabeça e pescoço por paciente corresponde a R\$ 10.000,00 e o valor médio de reembolso da RT3D corresponde a R\$ 4.950,00.

A partir do exposto acima é possível calcular o impacto orçamentário da incorporação de IMRT ao Sistema Único de Saúde, conforme apresentado na Figura 24.

Figura 24. Impacto Orçamentário incremental

	2015	2016	2017	2018	2019	Total
RT de Intensidade Modulada	R\$26.000.000	R\$26.000.000	R\$26.000.000	R\$26.000.000	R\$26.000.000	R\$130.000.000
RT conformada em 3D	R\$12.870.000	R\$12.870.000	R\$12.870.000	R\$12.870.000	R\$12.870.000	R\$ 64.350.000
Incremental	R\$13.130.000	R\$13.130.000	R\$13.130.000	R\$13.130.000	R\$13.130.000	R\$ 65.650.000

A análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação da radioterapia de intensidade modulada trará um impacto de aproximadamente R\$ 13 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado de aproximadamente R\$ 65,6 milhões em 5 anos.

6 Conclusão

Um modelo de Markov com base na evolução do paciente através dos estados de saúde referentes ao grau de intensidade da ocorrência de xerostomia e disfagia, em pacientes tratados com radioterapia foi criado e analisado. A partir de dados de eficácia da literatura e de custos obtidos a partir da tabela de procedimentos Órteses e Próteses do SUS (Sigtap) foi possível parametrizar o modelo econômico.

A análise de custo-efetividade realizada apontou para a capacidade, já comprovada na literatura clínica, da redução de eventos adversos como xerostomia e disfagia com o uso da IMRT em pacientes com câncer de cabeça e pescoço quando comparada a RT3D.

Tanto na análise de curto prazo (2 anos), como na análise de toda a vida (*lifetime*), o uso da IMRT foi considerada custo-efetiva quando comparada a RT3D. Sendo este efeito acentuado com o passar do tempo em relação ao procedimento radioterápico inicial.

A análise de impacto orçamentário estimou qual será a necessidade máxima de comprometimento de recursos para viabilizar a incorporação do tratamento com IMRT ao Sistema Único de Saúde. Estimou-se um impacto de R\$ 13 milhões no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 65,6 milhões em 5 anos. Contudo a tecnologia IMRT demonstrou ser superior ao seu comparador RT3D, demonstrando um impacto favorável em relação à qualidade de vida e melhora nos índices de controle local da doença, além de um resultado econômico considerado custo-efetivo em ambos os cenários propostos, adotando-se o limite máximo de disposição a pagar, proposto pela OMS, de 3 vezes o PIB per capita nacional, equivalente a R\$ 72.195.

7 Referências bibliográficas

- ¹ National Cancer Institute - Head and Neck Cancers.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/head-and-neck> - acessado 04/10/2014
- ² Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. Incidência de Câncer no Brasil - Estimativa 2014. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24012014.pdf> - acessado 04/10/2014
- ³ Mehanna H, Paleri V, West CM, Nutting C. Head and neck cancer - Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ*. 2010 Sep 20;341:c4684.
- ⁴ World Health Organization - International Agency for Research in Cancer (IARC) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx - acessado 04/10/2014
- ⁵ Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimating the optimal radiotherapy utilization for carcinoma of the central nervous system, thyroid carcinoma, and carcinoma of unknown primary origin from evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2006;106(2):453-465.
- ⁶ International Atomic Energy Agency (IAEA). Transition from 2-D Radiotherapy to 3-D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy. 2008. http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/TE_1588_web.pdf - acessado 04/10/2014
- ⁷ Bucci C, Xia P, Lee N et al. Intensity modulated radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60:S317-S318.
- ⁸ Ezzell GA, Galvin JM, Low D et al. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee," *Medical Physics*. 2003;30(8):2089-2115.
- ⁹ Nutting C, Dearnaley DP, Webb S. Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. *Br J Radiol*. 2000;73(869):459-469.
- ¹⁰ Eisbruch A. Intensity-modulated radiation therapy: a clinical perspective. *Seminars in Radiation Oncology*. 2002;12(3):197-198.
- ¹¹ Chui CS, Spirou SV. Inverse planning algorithms for external beam radiation therapy. *Medical Dosimetry*. 2001;26(2):189-197.
- ¹² Lee NY, de Arruda FF, Puri DR et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 15;66(4):966-74.
- ¹³ Clavel S, Nguyen DH, Fortin B et al. Simultaneous integrated boost using intensity-modulated radiotherapy compared with conventional radiotherapy in patients treated with concurrent carboplatin and 5-fluorouracil for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):582-9.

-
- ¹⁴ Fang FM, Chien CY, Tsai WL et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy - a longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(2):356-364.
- ¹⁵ Chen MA, Li BQ, Jennelle RL et al. Late esophageal toxicity after radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck.* 2010;32(2):178-183.
- ¹⁶ 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(2):127-136.
- ¹⁷ Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy," *J Clin Oncol.* 2008; 26(22):3770-3776.
- ¹⁸ de Graeff A et al. A prospective study on quality of life of patients with cancer of the oral cavity or oropharynx treated with surgery with or without radiotherapy. *Oral Oncol.* 1999;35(1):27-32.
- ¹⁹ Hammerlid E, Taft C. Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. *Br J Cancer.* 2001;84(2):149-156.
- ²⁰ Hammerlid E et al. Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer - a longitudinal study. *Head Neck.* 2001;23(2):113-125.
- ²¹ Chao KS et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Mar 15;49(4):907-16.
- ²² Lambrecht M, Nevens D, Nuyts S. Intensity-modulated radiotherapy versus parotid-sparing 3D conformal radiotherapy. Effect on outcome and toxicity in locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol.* 2013 Mar;189(3):223-9.
- ²³ Samson DJ, Ratko TA, Rothenberg BM, Brown HM, Bonnell CJ, Ziegler KM, Aronson N. Comparative Effectiveness and Safety of Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer. Comparative Effectiveness Review No. 20. (Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0026.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, May 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45242/pdf/TOC.pdf> - acessado 04/10/2014
- ²⁴ Vergeer MR et al. Intensity modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 May 1;74(1):1-8.
- ²⁵ Chen WC et al. Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotherapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity. *Oral Oncol.* 2009 Jun;45(6):505-10.

-
- ²⁶ Rades D et al. Prognostic factors in head-and-neck cancer patients treated with surgery followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT), 3D-conformal radiotherapy, or conventional radiotherapy. *Oral Oncol.* 2007 Jul;43(6):535-43.
- ²⁷ Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukhar A, Dinshaw K, Prabhash K, Chaturvedi P, D'Cruz A. 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 Sep;104(3):343-8.
- ²⁸ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers Version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf - acessado 04/10/2014 (acesso sujeito a login e senha)
- ²⁹ Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT). Tratamento de tumores da cabeça e pescoço com radioterapia de intensidade modulada. <http://www.sbradioterapia.com.br/pdfs/tratamento-de-tumores-da-cabeca-e-pescoco-com-radioterapia-de-intensidade-modulada.pdf> - acessado 04/10/2014
- ³⁰ Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> - acessado 04/10/2014
- ³¹ Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, Leung WK. 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 Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Nov 15;66(4):981-91.
- ³² Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, Lai M, Ho R, Cheung KY, Yu BK, Chiu SK, Choi PH, Teo PM, Kwan WH, Chan AT. 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.
- ³³ Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, Han J, Wu G. 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 Sep;104(3):286-93.
- ³⁴ Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukhar A, Agarwal J. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study. *Oral Oncol.* 2013 Jun;49(6):634-42.
- ³⁵ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1-12.

³⁶ Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, da Silva JL, Correa SF, Vita Abreu CE, Riera R. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110(1):9-15.

³⁷ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/AVALIACAOECONOMICA.pdf> - acessado 14/07/2014

³⁸ Kohler RE et al. Two-year and lifetime cost-effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Nov 15;87(4):683-9.

³⁹ Ramaekers BBLT. The impact of late treatment-toxicity on generic health-related quality of life in head and neck cancer patients after radiotherapy. *Oral Oncol* 2011;47:768-774.

⁴⁰ Tabela de Procedimentos, Órteses e Próteses do SUS (SIGTAP). Ministério da Saúde. Disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br>.

⁴¹ Instituto Nacional de Câncer (INCA). Incidência de Câncer no Brasil. Estimativas 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.

⁴² Portaria SAS/MS nº 741, 19 de dezembro de 2005. Regulamenta a assistência de alta complexidade na Rede de Atenção Oncológica. *Diário Oficial Uniao* . 19 dez 2005.