

Radioterapia de Intensidade Modulada
(IMRT) para Tumores de Cabeça e
Pescoço

Agosto/2015



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	1
2.	A DOENÇA	2
3.	A TECNOLOGIA	4
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	9
4.1	Evidência Clínica	11
4.2	Avaliação econômica	21
4.3	Análise de impacto orçamentário	27
5.	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	28
6.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	28
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	29
9.	REFERÊNCIAS	30



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Radioterapia por Intensidade Modulada (IMRT)

Indicação: Tumores de Cabeça e Pescoço

Demandante: Sociedade Brasileira de Radioterapia

Contexto: O tumor de cabeça e pescoço é um grupo heterogêneo de doenças incluindo tumores com diversos tipos histológicos, de cavidade oral, faringe, laringe, narinas, seios paranasais, tireoide, glândulas salivares. A radioterapia tem como importante efeito adverso a lesão de estruturas nobres como glândulas submandibulares e parótidas.

Pergunta: A técnica de radioterapia por IMRT é mais eficaz e segura do que as modalidades de radioterapia convencional (2D) ou tridimensional (3D)?

Evidências científicas: os estudos apresentam baixa qualidade, demonstrando superioridade apenas em relação a xerostomia observada pelo médico. Existe dúvida em relação ao risco de neoplasias secundárias, com provável aumento do risco. A implementação apresenta dificuldades como adaptação do ambiente, treinamento da equipe e maior duração de cada sessão.

Avaliação econômica: elevado valor estimado de ICER R\$ 574.087,00/QALY

Avaliação de Impacto Orçamentário: anual R\$ 67.152.510,00 e em 5 anos R\$ 335.762.550,00

Discussão: As vantagens são incertas, o procedimento é mais longo e existe risco de incremento em neoplasias secundárias, sem impacto favorável em sobrevida. Da mesma forma, os dados econômicos sugerem ser ainda um procedimento pouco custo-efetivo e de elevado impacto orçamentário.

Recomendação da Conitec: A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.



2. A DOENÇA

O tumor de cabeça e pescoço (TCP) é um grupo heterogêneo de doenças incluindo tumores com diversos tipos histológicos, de cavidade oral, faringe, laringe, narinas, seios paranasais, tireoide, glândulas salivares. Os tumores de tireoide não estão incluídos neste parecer por não possuírem indicação de radioterapia.(1)

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para 2014, 15.290 novos casos de câncer de cavidade oral e 7.640 de laringe.(2)

O fator de risco mais importante é o tabagismo, com efeito sinérgico com o alcoolismo. Outros fatores implicados são as infecções pelo HPV, exposição prévia a radiação, deficiência de vitaminas, doença periodontal e imunossupressão.(3)

O tipo histológico mais frequente é o carcinoma de células escamosas, sendo responsável por cerca de 90% das lesões de cavidade oral e laringe(2), com frequência precedido por lesões pré-neoplásicas como a leucoplaquia.

O prognóstico dos TCP depende do sítio e do estadiamento conforme a classificação TNM (extensão do tumor, envolvimento de linfonodos e metástases a distância) conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1. Estimativa de sobrevida em tumores de cabeça e pescoço Fonte: Instituto nacional do câncer- prognóstico do câncer de boca-2015

Sítio primário	Sobrevida em cinco anos Percentual / Estádio			
	I	II	III	IV
Língua	35-85	26-77	10-50	0-26
Assoalho da boca	58-75	40-64	21-43	0-15
Rebordo gengival	73	41	17	0-10
Mucosa jugal	77-83	44-65	20-27	0-18
Área retromolar	70	57,8	46,5	0-10
Palato duro	60-80	40-60	20-40	0-30

Fonte: Instituto Nacional do Câncer(2)



Para os estádios mais precoces é recomendada a cirurgia, acompanhada ou não do esvaziamento ganglionar. Para estádios mais avançados (T3N0M0 ou T1,2 ou T3N1M0) a radioterapia (associada ou não à quimioterapia) é recomendada como complemento ao procedimento cirúrgico. Para pacientes com metástases a distância (M1) ou com invasão de tecidos ao redor (T4) e considerados inoperáveis a radioterapia paliativa pode ser indicada. A radioterapia isolada também pode ser uma opção a cirurgia em tumores de difícil acesso.(4)

A Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde do Brasil divulgou, em 2015, a Diretriz sobre diagnóstico e tratamento do TCP(4) O cuidado do paciente com TCP deve incluir equipe multidisciplinar com oncologistas, odontólogos, radioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas e fisioterapeutas visando a plena reabilitação após um tratamento que com frequência vem acompanhado por sequelas, frente ao fato que as glândulas salivares são especialmente sensíveis a toxicidade pela RT. Além das glândulas salivares, a musculatura de deglutição, fonação e articulação temporo-mandibular podem ser afetadas pela RT, em especial apresentando destruição do tecido ósseo (osteonecrose).

A qualidade de vida do portador de TCP é afetada principalmente por(3):

- Aparência (desfiguração da face) associada a necessidade de cirurgias para extração do tumor primário.
- Disfagia: Em média, 50% dos pacientes sofre de disfagia em 6 e 12 meses após o tratamento, com 15% tendo disfagia moderada a grave(2). O tratamento com RT aumenta a incidência e a gravidade da disfagia. A disfagia está ligada à presença do tumor, à cirurgia e à xerostomia; afetando a ingesta alimentar do paciente.
- Linfodema (acúmulo de fluido linfático em espaços intersticiais) secundário ao tratamento é um efeito tardio comum em pacientes com TCP
- Xerostomia (queixa subjetiva de boca seca) é um dos efeitos adversos mais frequentes experienciados por pacientes que recebem radioterapia para tratamento de TCP. Tem sido observada uma relação inversa entre a xerostomia e qualidade de vida. Ela tem mais impacto sobre a qualidade de vida do que a hipossalivação (mensuração objetiva da redução do fluxo salivar). A associação entre a xerostomia e fluxo salivar continua sendo uma área de controvérsia. A xerostomia pode levar a cáries, alterações do paladar, perda dentária e desnutrição.



A Sociedade Brasileira de Radioterapia em documento de 2014(3) defende o seu uso baseado em:

- Segurança, destacando redução de xerostomia, disfagia, neuropatia, fibrose de subcutâneo, trismo, radiodermite, perda auditiva, manutenção do fluxo salivar
- Melhora na qualidade de vida
- Melhor distribuição da dose a ser administrada
- Custo-efetividade
- Possível melhora no controle da doença e sobrevida global

3. A TECNOLOGIA

A radioterapia das lesões de cabeça e pescoço inclui várias possibilidades técnica. Neste parecer, de acordo com a proposta do demandante, serão discutidas a radioterapia convencional (2D), 3D e a IMRT.

Radioterapia Convencional 2D e 3D(2)

É denominada radioterapia a modalidade de tratamento onde uma carga de energia é dirigida para matar células malignas em uma área específica (alvo). A radiação causa danos ao DNA levando à morte celular, atingindo as células neoplásicas e também as células normais. As células normais têm mais mecanismos de reparo dos danos, embora exista uma dose limite que a célula normal consiga se recuperar dos danos. Assim, o uso terapêutico da radiação e as doses propostas devem observar o balanço entre o risco de complicações em tecidos normais e a probabilidade de controle do tumor(1).

Radioterapia convencional (ou 2D) é aquela que é executada por meio da delimitação do volume de tratamento a partir de radiografias simples. A delimitação dessa área é possível graças ao conhecimento aprimorado de anatomia topográfica desenvolvido pelo médico radiologista, sendo, portanto, expertise dependente. Já a radioterapia conformacional (conformada, tridimensional ou 3D) foi desenvolvida para que o planejamento fosse realizado a partir de exames de imagem do paciente e que permitissem a visualização do volume alvo e dos tecidos normais. A imagem é exportada para um sistema de planejamento (computador) que define o local e o



volume dessas estruturas e realiza o planejamento da entrega de doses através de diferentes portas de entradas, conhecidas como campos de tratamento(1).

Assim, o desenvolvimento dessa técnica permitiu que os tratamentos fossem individualizados, as doses prescritas de radiação aumentadas sem acarretar maiores complicações e, comparativamente à técnica convencional, com muito mais segurança, uma vez que se visualizam as estruturas anatômicas que estão sendo tratadas. Além disso, o sistema computadorizado de tratamento cria gráficos com a quantidade de radiação liberada em cada estrutura definida. Assim, é possível se avaliar a chance de complicação e a sua eficácia. (figura 1) (5).

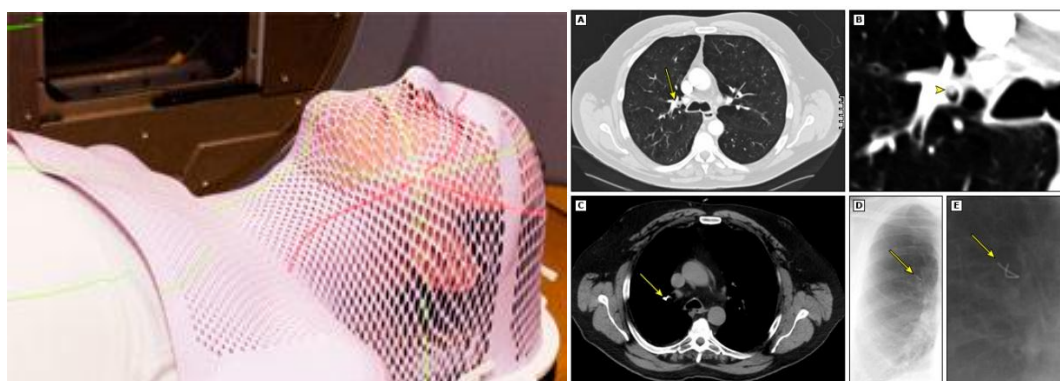


Figura 1. Imobilização do paciente e marcadores internos para RT fonte: Mitin (4)

IMRT

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é definida como toda técnica que modula a intensidade da radiação de cada campo de tratamento por meio de diferentes formatos de subcampos (colocação de alguma forma de filtro na frente do feixe), levando-se em consideração as estruturas anatômicas que esse feixe vai atravessar. Essa técnica permite uma distribuição de dose altamente conformada como, por exemplo, em formato não convexo, com alta concentração de dose, permitindo altas doses no volume alvo e diminuição importante de dose nos tecidos normais adjacentes.(5)

A técnica, comercialmente disponível desde 1992, não tem demonstrado impacto na sobrevida. Tem como objetivo principal a redução da toxicidade.



Conforme informações coletadas no serviço de radioterapia do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a IMRT não é um equipamento ou acessório, mas sim uma técnica de tratamento que exige vários módulos para poder ser aplicada:

- 1- O acelerador que vai tratar com a técnica de IMRT precisa ter um colimador multi laminas (MLC) com funcionamento dinâmico.
- 2- O sistema de planejamento precisa possibilitar o cálculo com plano inverso.
- 3- O sistema de gerenciamento precisa estar disponível para que o tratamento seja seguro.
- 4- O sistema de controle de qualidade tem que ser capaz, no mínimo, de medir dose absoluta e relativa destes planejamentos dinâmicos, isto em adição ao controle de qualidade da máquina.

Uma sistema de radioterapia que tenha todos estes itens também pode tratar com técnicas 2D e 3D. Ou seja, para se tratar com IMRT temos que aprimorar vários itens e essas diversas configurações irão afetar a complexidade e o custo do processo:

- 1- O colimador multi laminas (MLC) pode ser configurado com 80, 120 ou até 160 laminas dando maior definição ao tratamento.
- 2- O sistema de planejamento com cálculo inverso também pode ser *slide window, step and shut* e até VMAT que é o tratamento de IMRT em arco.
- 3- O sistema de gerenciamento pode incluir imagens ou não. (IGRT)
- 4- O sistema de controle de qualidade pode incluir um PORTAL DOSIMETRO que mede todo o resultado de uma única vez, garantindo um controle mais rápido e melhor. Também deve suportar imagens conforme configuração dos itens anteriores (IGRT).

Além disso, a utilização da IMRT necessita de instalação de equipamentos e modificações no ambiente inclusive com aumento da blindagem (5).

A técnica IMRT tem sido descrita para tumores da região da cabeça e pescoço, assim como do sistema nervoso central. Isso, porque as estruturas afetadas estão muito próximas de estruturas saudáveis que devem ser protegidas. A técnica implica procedimentos adicionais como:



1. Confeção de molde individual para o paciente, a partir de uma tomografia computadorizada que tem a finalidade de simular o posicionamento do tratamento e ainda permitir a utilização de um filme para demarcar todas as estruturas envolvidas no processo de tratamento (também utilizado na RT 3D).
2. Após a marcação, as imagens vão para o departamento de física onde os profissionais daquela área vão encontrar a melhor disposição de campos de radiação para tratar o paciente sem causar danos nos tecidos sãos (também utilizado na RTC e 3D).
3. A duração de uma sessão de IMRT dura em média 30 minutos, mais longa que a radioterapia convencional que é de 15 minutos e que a 3D que dura 20 minutos.
4. O paciente é acomodado à mesa de tratamento e a posição é mantida por meio de moldes especiais, individuais (também utilizado na RTC e 3D).
5. A marcação é refeita a cada sessão e o tratamento completo dura em média 25 dias úteis (semelhante na RTC e 3D).
6. A sedação é necessária quando o tratamento é feito em crianças ou pessoas sem condições de colaborar no exame (também utilizado na RTC e 3D).
7. Requer um acelerador linear de partículas semelhante ao da RTC e da 3D.

Os requisitos para instalação de serviço de radioterapia por meio de IMRT são semelhantes aos da RTC: Médico especialista autorizado pela CNEN, Físico médico especialista autorizado pela CNEN, técnicos de radioterapia e autorização da ANVISA.

Em uma publicação de 2014, Oliveira e cols(6) relatam o uso do IMRT no SUS em um serviço universitário em São Paulo, em que 12% dos tratamentos radioterápicos utilizaram IMRT, em 2011, atingindo 20% em 2013. Nesse serviço 33% das indicações de IMRT eram para TCP.

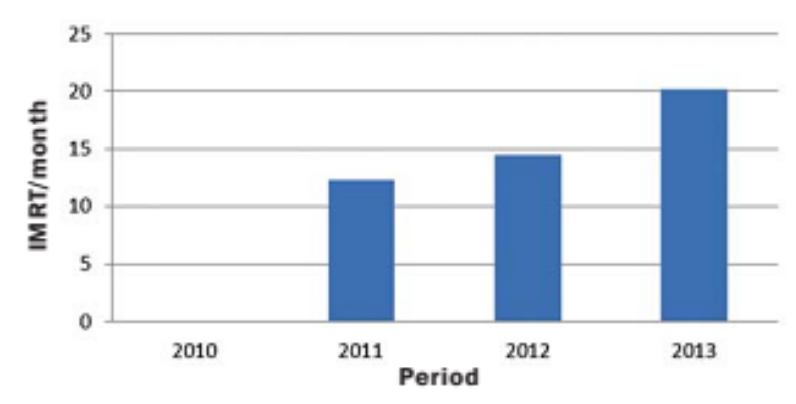


Figura 2 - Utilização crescente do IMRT em uma unidade universitária em São Paulo.

Fonte: Oliveira 2014(6)

O estudo em tela também discute o atraso do início do tratamento radioterápico associado a dificuldades de acesso, sendo estimado o tempo médio de espera em 113,4 dias após o diagnóstico.

A principal vantagem descrita para a IMRT é a redução da xerostomia(7), em especial pelo plano terapêutico poupar as parótidas (figura 4), objetivo almejado também com o planejamento da RTC e 3D. Pelo fato do IMRT introduzir uma “não-homogeneidade” entre o alvo e os tecidos normais, o plano de tratamento precisa ser cuidadosamente revisto e com estrito controle de qualidade do processo para que se obtenha o resultado pretendido (8).

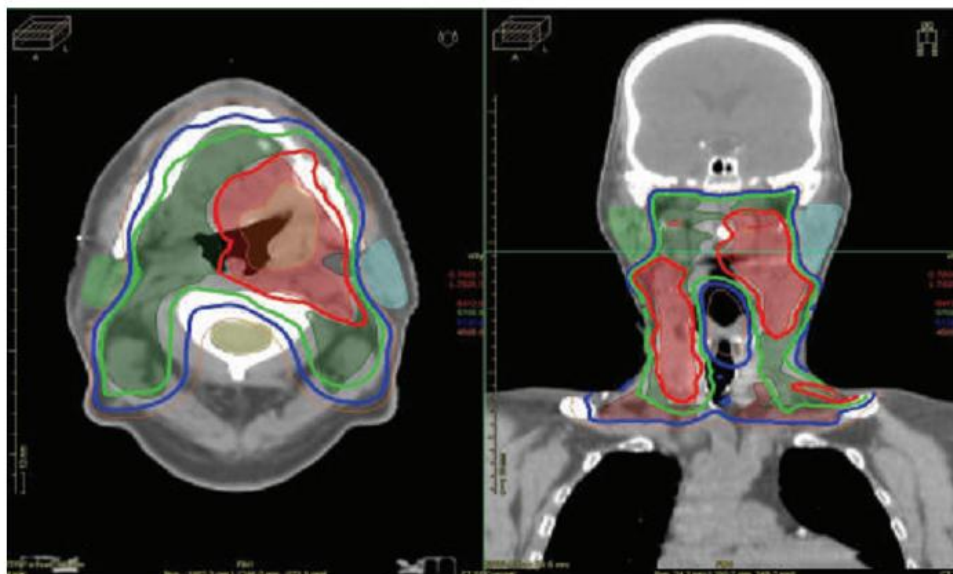


Figura 3 plano de IMRT poupando as parótidas(8)



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Sociedade Brasileira de Radioterapia

Data de solicitação: 11/02/2015

O objetivo deste relatório é descrever a análise crítica, realizada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) em parceria com Instituto Nacional de Cardiologia (INC/MS), das evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Radioterapia sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), para o tratamento de tumores de cabeça e pescoço, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde. O demandante apresentou evidências devidamente fundamentadas em uma busca estruturada nas bases de dados, direcionada à pergunta:

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

A definição das estratégias de busca e critérios de seleção das evidências foi construída a partir da estruturação da referida pergunta. Todavia, após análise crítica, considerou-se necessária ampliação dos critérios de seleção adotados pelo demandante quanto aos tipos de estudo, anteriormente restritos aos ensaios clínicos randomizados (fase III). Assim, a estratégia de busca e seleção das evidências foi refeita com base na pergunta estruturada ampliada (Quadro 1).

Tabela 1. Pergunta estruturada para a busca de evidências

População	Pacientes com de tumores de cabeça e pescoço
Intervenção	Radioterapia com a técnica de Intensidade Modulada (IMRT)
Comparadores	Radioterapia convencional (2D ou 3D)
Desfechos	Sobrevida, sobrevida livre de progressão, qualidade de vida (utilidades), eventos adversos.
Tipos de estudos	Ensaios clínicos, coortes, estudos transversais



Dessa forma, além de serem analisadas todas as evidências enviadas pelo demandante, foram realizadas buscas complementares de forma manual e na base de dados Medline (via Pubmed), adicionando a localização de dados de qualidade de vida e xerostomia. As referidas estratégias de busca se encontram descritas no Quadro 2.

Ao todo, o demandante identificou 69 resultados nas bases MEDLINE (n = 38), Cochrane Library (n = 10), LILACS (n = 20) e CRD (n = 1), todavia, selecionando apenas 6 referências da base MEDLINE. Já com a busca complementar, incluindo estratégia de busca mais ampla na base MEDLINE, foram recuperados 121 títulos e selecionados, após leitura do título e resumos, 21 textos completos. Em resumo, as principais dúvidas a serem respondidas são:

- IMRT reduz xerostomia? Se sim qual a magnitude do efeito?
- Xerostomia impacta na qualidade de vida?
- Qual a melhor forma de medir a xerostomia?
- Qual a perda de utilidades associada a xerostomia?

Quadro 2. Estratégias de busca de evidências

Fonte	Estratégia de busca
MEDLINE (via Pubmed)	(((((("xerostomia"[MeSH Terms] OR "xerostomia"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])) AND ("head"[MeSH Terms] OR "head"[All Fields])) AND ("neck"[MeSH Terms] OR "neck"[All Fields]) AND ("2005/07/11"[PDAT] : "2015/07/08"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms])) AND IMRT[All Fields]) AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms]))
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



4.1 Evidência Clínica

IMRT e xerostomia

Foram selecionados uma revisão sistemática com cinco estudos, um estudo de caso-controle aninhado, e um ensaio clínico randomizado. Com base nas limitações metodológicas, as evidências são de qualidade baixa, sendo advindas de estudos abertos e em sua maioria observacionais com diferenças basais entre os grupos de intervenção e controle. O Quadro 3 descreve os achados localizados em relação a xerostomia.



Quadro 3. Resumo das evidências sobre o uso de IMRT e xerostomia

Estudo	Delineamento	Resultados	Limitações
Marta(9) 2014 IMRT x 3D ou 2D	RS 5 estudos, IMRT 434 pacientes, controle (3D ou 2D)	HR = 0.76; 95% (CI: 0.66, 0.87); RR 0,36 (0,28-0,46) No ECR de Kam(10) melhora o fluxo salivar, mas não apresenta impacto em questionário de observação direta do paciente. No ECR de Nutting(7) (figura 5) a recorrência local foi maior no IMRT sem significância estatística com uma diferença absoluta arredondada de 3% (2D 80% sem recorrência e IMRT 78% IC -15 a 20)	Sobrevida e controle local semelhantes Co- intervenções variadas, apenas um ECR, modelo de efeitos fixos, utilizou várias escalas, perda diferencial grande entre intervenção e controle. Qualidade das evidencias baixa



Jabbari (11) 2005. IMRT x 2D	Quest XQ (PRO) e HNQOL caso-controle aninhado, pareado por características. Do paciente e gravidade do tumor. 30 pacientes IMRT e 10 pacientes 2D	Após declínio inicial xerostomia e QoL melhoram no IMRT, mas não na RT	Tamanho de amostra pequeno, questionário específico não extrai utilidades. Qualidade das evidências muito baixa
Rathod (12) 2013 IMRT x 3D	ECR 28 pacientes 3D e 32 na IMRT, EORTC, EORTC HN, QLC-C30	Sem impacto na QoL global, IMRT melhor em domínios funcional, emocional e contatos sociais. vantagens mais tardias (após 3 meses)	Pequenas diferenças em boca seca sem diferença significativa. Amostra pequena, questionário específico não extrai utilidades. Qualidade das evidências baixa



Xerostomia e qualidade de vida

Foram selecionados quatro estudos, descritos no Quadro 4. As evidências são originadas de estudos de baixa qualidade, com alto risco de viés. Todos demonstram que a xerostomia impacta na qualidade de vida, em especial quando associada a distúrbios na deglutição.

Klein(13) descreve piora importante da xerostomia ao fim do ciclo radioterápico, caracterizando como evento adverso do tratamento. Lagendijk(14) atribui perda significativa de qualidade de vida nos pacientes com xerostomia e problemas de deglutição, mas destaca que os quadros mais leves (grau 1 na escala RTOG) não apresentam impacto e os grau 2 RTOG apresentam impacto leve. Tribius(15) elaborou modelo estatístico observando que a xerostomia foi a variável de maior impacto na qualidade de vida.



Quadro 4. Impacto da xerostomia na Qualidade de vida

Estudo	Delineamento	Desfechos	Resultados	Limitações
Klein (13) 2014	RS, 18 artigos com RT e QV	Piora significativa da xerostomia no fim da RT com impactos na QV	Vergeer- EORTC - Xerostomia em 67% 3D-RT e 41% dos tratados com IMRT Melhor nas dimensões global, cognitivo, social, dor, deglutição e “alimentação social”	Vários instrumentos, não randomizado, Evidência de qualidade baixa
Lagendijk 2008	Só 3D, questionário RTOG, 458 pacientes, coorte	2 dimensões com impacto significativo na QV: xerostomia e deglutição	Grau 1 RTOG sem impacto na QV, grau 2 pequeno impacto	Excluídos pacientes com metástases ou recorrência local Evidência de qualidade baixa



Tribius 2015,	só IMRT EORTC, HN35, QLQ-C30, série de casos. 145 pacientes	Pico da xerostomia no fim do tratamento.	Em modelo GLM xerostomia foi o preditor de maior impacto na QV	Propenso a viés, excluído metástases, Evidência de qualidade baixa
---------------	---	--	--	--



Xerostomia e perda de utilidade

O único artigo localizado que estimou perda de utilidades associadas à xerostomia foi Ramaekers(16) em uma avaliação transversal com os instrumentos RTOG descrito no quadro 6 e EQ 5D-3L; que estimou a média de utilidades conforme o grau de disfagia e xerostomia. Nos pacientes com xerostomia 0 e disfagia 0 (84 pacientes) a utilidade média foi 0,909; e em xerostomia 2 disfagia 3 (15 pacientes) observou 0,758 de utilidade média.

O estudo possui muitas limitações, em especial o pequeno número de pacientes avaliados e os valores de utilidade bem superiores aos encontrados no Brasil em que pacientes com mínimas alterações como depressão/ansiedade moderada (11112) tinham a média de utilidades de 0,801. Este estudo foi utilizado pelo demandante para construir a avaliação de custo utilidade, com adaptação para os valores do Brasil.

Avaliação da xerostomia

Frente a localização de estudos que apresentaram diversas formas de medir a xerostomia, com resultados divergentes, foi localizado um artigo que compara avaliações objetivas com mensuração do fluxo salivar, escalas aplicadas a médicos e pacientes, concluindo que a avaliação pelo médico e a mensuração do fluxo salivar superestimam o efeito da IMRT na prevenção da xerostomia, reduzindo a gravidade das sequelas da radioterapia; sendo mais adequado o uso de escalas aplicadas ao paciente.



Quadro 5. Escala RTOG para avaliar efeitos da radioterapia de cabeça e pescoço

Órgão/tecido	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Glândula Salivar	Sem alteração	Leve secura da boca Boa resposta à estimulação	Moderado secura da boca Resposta pobre à estimulação	Boca totalmente seca Sem resposta à estimulação	Fibrose	Morte diretamente relacionada aos efeitos tardios da radiação
Esofago	Sem alteração	Fibrose leve Leve dificuldade de deglutição para sólidos Sem dor ao engolir	Não é possível ingerir alimentos sólidos normalmente Consegue engolir alimentos semi-sólidos A dilatação pode ser indicada	Fibrose grave Capaz de engolir somente líquidos Pode ter dor ao engolir Dilatação é necessária	Necrose, perfuração ou fístula	

Segurança

Apesar da redução de toxicidade alegada, no IMRT o tratamento é mais prolongado, e a exposição por mais tempo dos tecidos saudáveis à radiação pode gerar efeitos biológicos indesejáveis, em especial em jovens onde há risco de aparecimento de neoplasias secundárias. No estudo de Kry(17) observou-se que o risco de neoplasias secundárias em irradiação de tireoide, variou de 0,6 a 3,4 (RA) e risco relativo de 0,9 a 4,9; conforme o equipamento (6 a 18 MV). Hall(18) estimou que em irradiações de próstata em 10 anos 1 em cada 70 pacientes pode apresentar um tumor secundário, sendo o risco diretamente ligado a megavoltagem, destacando



que em tumores de colo uterino, o risco relativo de desenvolver câncer secundário de bexiga seria mais elevado do que em sobreviventes da Bomba Atômica do Japão (Figura 4).

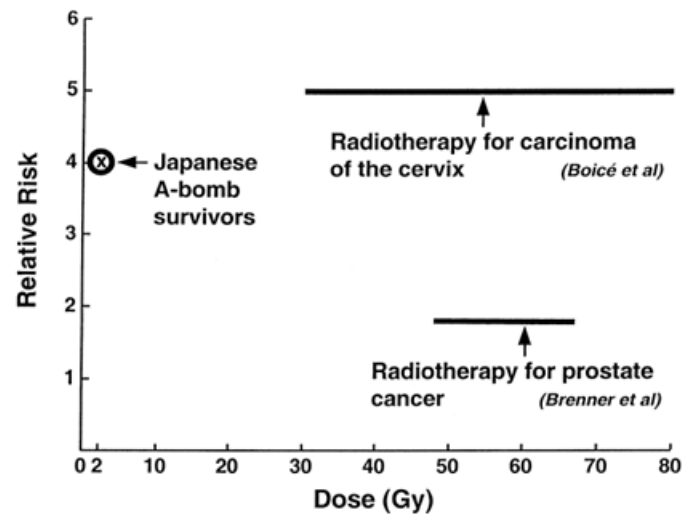


Figura 4. Risco relativo de desenvolvimento de cancer de bexiga induzido pela radiação- extraído de Hall 2003(18)

Existem dúvidas também em relação a possibilidade de perda de eficácia causada pela heterogeneidade da dose no segmento irradiado, necessitando de um controle de qualidade cuidadoso. No ensaio clínico randomizado Parsport(7) que incluiu 94 pacientes, a recorrência loco-regional foi maior no IMRT, embora sem significância estatística conforme figura 5 (HR 1,53 0,63-3,70). O mesmo fenômeno foi observado em Gupta.

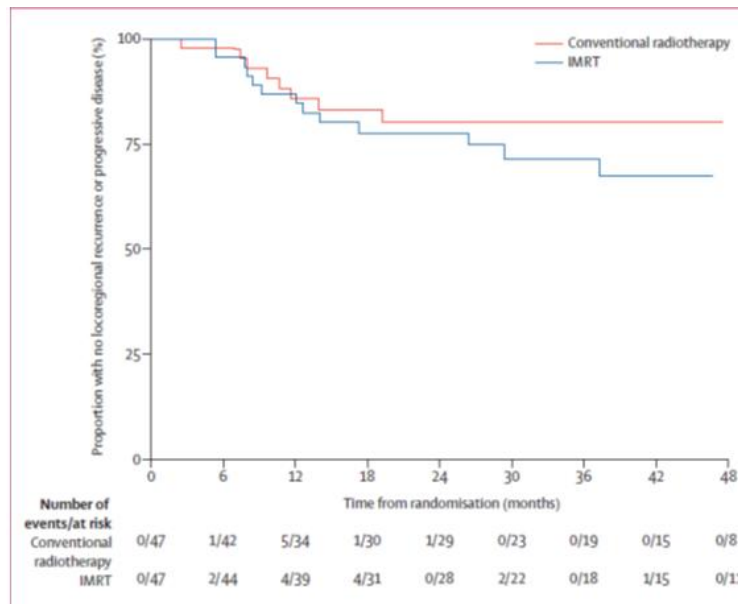


Figura 5 Extraído do estudo Parsport(7) Recorrências estimadas pelo modelo de Cox.

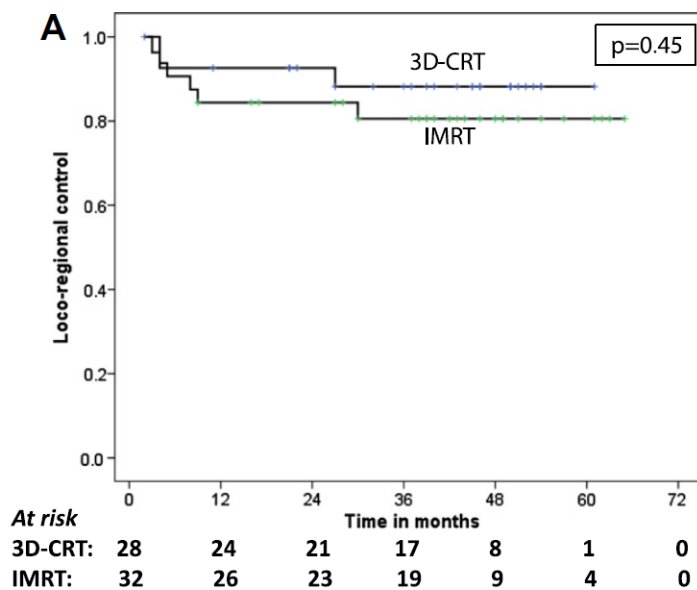


Figura 6: Extraído do estudo Gupta (24) Recorrências loco regionais estimadas pelo modelo de Cox



4.2 Avaliação econômica

Segundo o demandante, no cenário base, os pacientes tratados por IMRT/RT3D, foram acompanhados por um período de dois anos, sendo uma razão de R\$ 31.579,09 de ganhos em ano de vida e qualidade ajustada. Todavia, a validade do modelo apresentado pelo demandante foi considerada baixa pelos seguintes motivos:

- Não seguiu as recomendações das diretrizes do Ministério da Saúde;
- Não descreveu os custos de implantação da técnica;
- A cadeia de Markov incluiu um estado de perda de seguimento, considerado contra-intuitivo e de difícil quantificação de custos e desfechos;
- Se baseia em dados da literatura em que graus de xerostomia foram graduados pelo pesquisador, que está ciente, no momento da graduação, de qual técnica foi utilizada pelo paciente (viés de informação), e não em informações fornecidas pelo paciente;
- As estimativas incluem um comparador inadequado, uma vez que na tabela do SUS a RT 3D só se compatibiliza com os cânceres de cérebro e próstata. Ao aumentar o custo do comparador o valor do ICER é reduzido. É importante destacar que o comparador padrão dos ensaios clínicos é a radioterapia 3D, reconhecidamente superior a 2D, tornando improvável a localização de novos estudos com este comparador.

Dessa forma, a avaliação foi totalmente refeita, utilizando apenas o valor proposto para a incorporação de R\$ 10.000,00; embora o valor praticado no setor privado seja mais elevado (em torno de R\$20.000,00) e os custos de instalação e manutenção sejam de difícil estimativa, uma vez que os equipamentos habitualmente são doados pelo SUS e a técnica IMRT pode ser realizada com vários tipos de acessórios e softwares. O custo para aquisição de uma máquina nova simples que realize esse tipo de tratamento é de aproximadamente US\$ 2,5 milhão (comunicação pessoal Empresa Varian). As características do novo estudo econômico estão apresentadas no Quadro 6.



Quadro 6. Características da avaliação econômica adotada

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Tecnologia/intervenção	IMRT	Adequado
Comparador	Radioterapia convencional	O comparador ideal deveria ser a RT 3D, se disponível para TCP no SUS
População-alvo	Pacientes com tumor de cabeça e pescoço	Adequado
Desfecho	Qualidade de vida	Estimada por redução de xerostomia
Horizonte temporal adequado	Um ano	Escassez de informações
Duração de cada ciclo	Não se aplica	Não se aplica
Taxa de desconto	Não se aplica	Não se aplica
Perspectiva	SUS	Adequado
Modelo	Árvore de decisão	Adequado
Tipos de custos	Diretos	Adequado
Busca por evidência	Medline via Pubmed	Adequado
Origem dos dados econômicos	Demandante, SIGTAP e DATASUS	Adequado
Origem dos dados de efetividade	EUROQOL Brasil (pesos), Vergeer(19) e Ramarkers(16)	Adequado
Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 574.087,00/QALY	Adequado
Análise de sensibilidade	Probabilística	Adequado



Em relação à manutenção é acrescentado um percentual no contrato já existente, acréscimo em R\$ 20.000,00 por mês ou 2 a 4% do valor da máquina por mês (estimado por informação pessoal na UNB). Some-se a isso a construção de um bunker para instalação do equipamento (habitualmente financiadas pelo Ministério da Saúde) e o custo de pessoal especializado, médicos, físicos e técnicos.

O estudo de Ramaekers foi utilizado para calcular a perda de qualidade de vida pela xerostomia, entretanto por ser realizado em uma população diferente da brasileira foi realizado uma adaptação baseado nos valores de EuroQoL extraídos para a nossa população. No estudo foi observado que mesmo em pacientes com xerostomia grau 0 existia alguns pacientes com disfagia grau I, entretanto há dois problemas na estimativa de qualidade de vida. O primeiro que a estimativa de qualidade de vida é por demais elevada nos pacientes com xerostomia grau 0 aproximando-se da perfeita saúde, o que é inverossímil. Segundo que o desvio-padrão apresentado no estudo permitiria que alguns pacientes com câncer tivessem saúde mais que perfeita (utilidade > 1).

Para estimar a qualidade de vida de um paciente com câncer de cabeça e pescoço com xerostomia grau 0 consideramos que 82,4% dos pacientes não terão disfagia mas certamente apresentam algum desconforto mesmo que não tenham dor. Estes pacientes serão expressos com o código 11112 e aqueles que com grau I de disfagia (17,6%) serão expressos com o código 11122, com utilidade de 0,801 e 0,737. A média ponderada desta utilidade foi de 0,790 para população brasileira, desta forma é possível calcular um fator de conversão que seria 0,880.

Calculando as médias ponderadas e aplicando este fator obtemos as seguintes utilidades, para xerostomia graus 0, I e II, $0,790 \pm 0,119$; $0,760 \pm 0,088$ e $0,696 \pm 0,096$. Os graus III e IV de xerostomia não foram considerados por não terem representação no artigo. O resultado da análise de custo-efetividade está demonstrado na Figura 7.

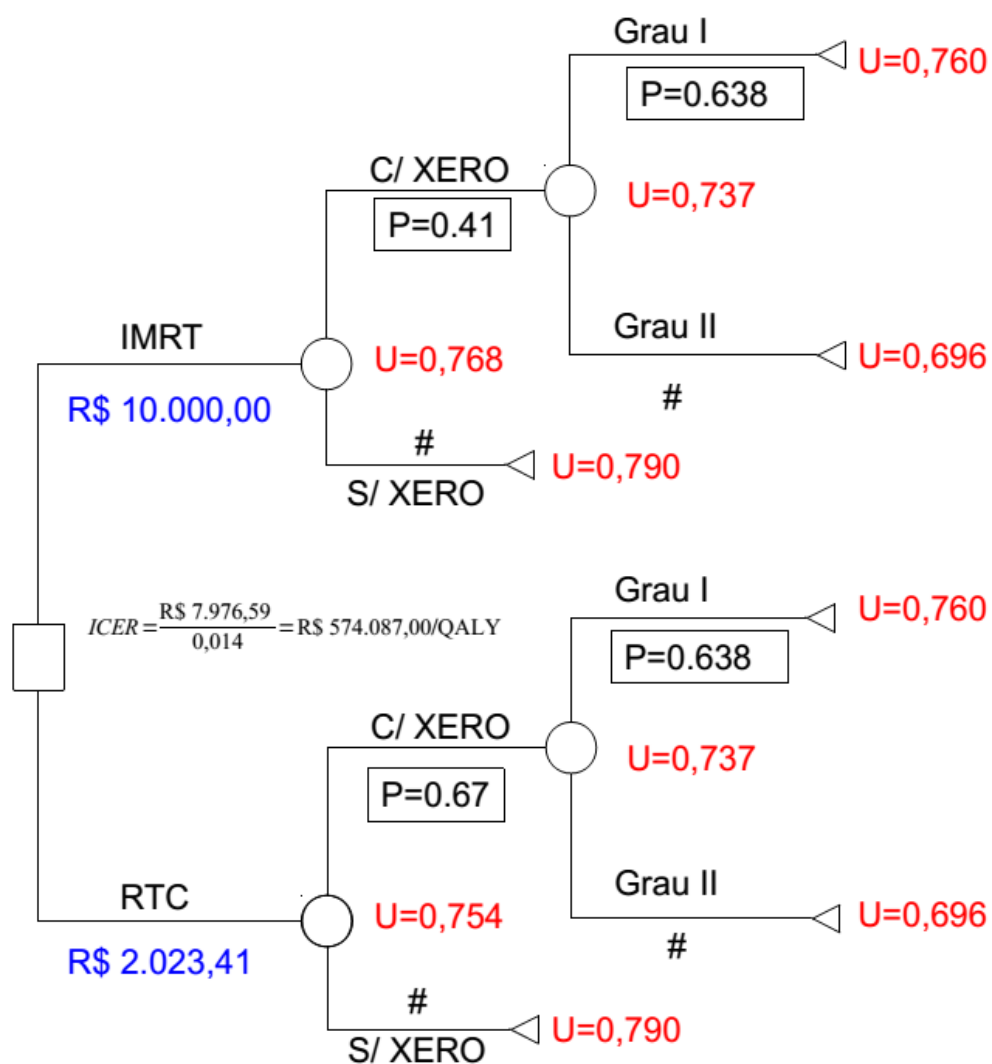


Figura 7. Árvore de decisão IMRT e radioterapia convencional (RTC)

Foi realizada análise de sensibilidade probabilística utilizando software R com 10.000 simulações, utilizando os dados do Quadro 7. Seus resultados estão descritos Figura 8 e no Quadro 8.



Quadro 7. Dados Utilizados na Análise de Sensibilidade probabilística

Variável	Distribuição	Referências	Observação
Utilidade Xerostomia G 0	Normal(0,790, 0.119 ²)	Ramaekers e EuroQoL Brasil	Truncada entre -1 e 1 pois são os limites de utilidade.
Utilidade Xerostomia G I	Normal(0,760, 0.088 ²)	Ramaekers e EuroQoL Brasil	Truncada entre -1 e 1 pois são os limites de utilidade.
Utilidade Xerostomia G II	Normal(0,696, 0.096 ²)	Ramaekers e EuroQoL Brasil	Truncada entre -1 e 1 pois são os limites de utilidade.
Probabilidade de Xerostomia na RT convencional	Beta (82, 40)	Verger	
Probabilidade de Xerostomia na IMRT convencional	Beta (29, 42)	Verger	
Probabilidade de Xerostomia G I	Beta(180, 102)	Ramaekers	
Probabilidade de Xerostomia G II	Beta(102, 180)	Ramaekers	
Valor do Radioterapia Convencional	$865 + \text{Exp}(8.632533 \times 10^{-04})$	Modelo do demandante e APAC do ano de 2014	

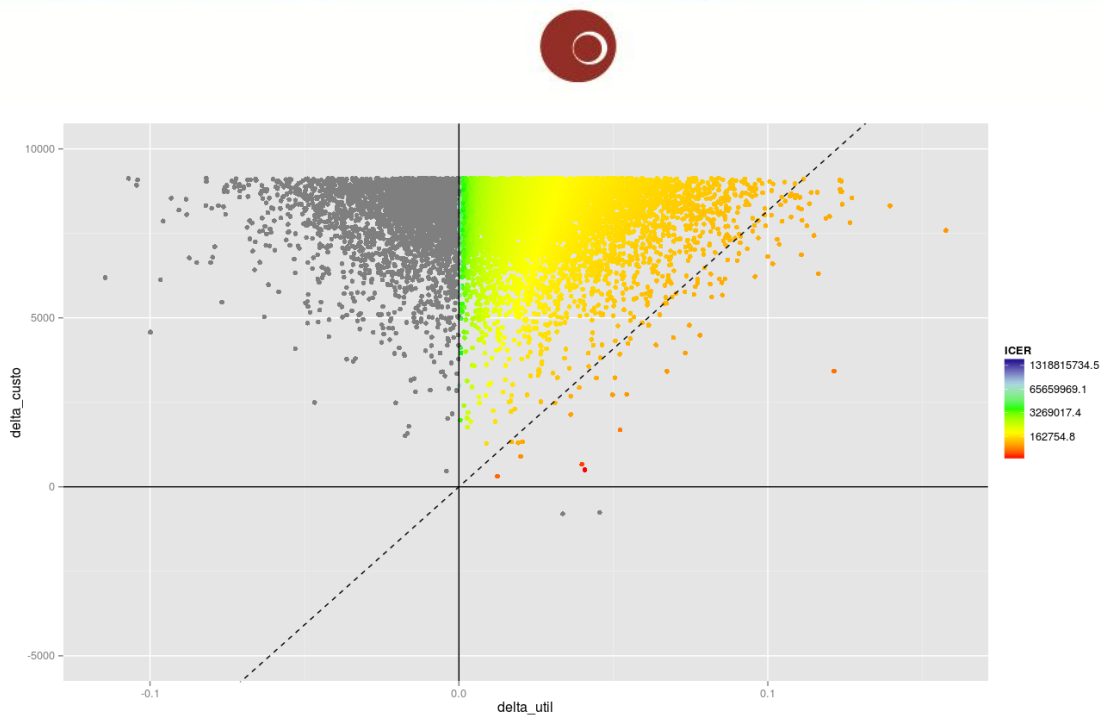


Figura 8 Plano de custo-efetividade incluindo análise de sensibilidade probabilística

Quadro 8 - Resultados da Análise de Sensibilidade probabilística

Quadrante	Simulações (n)	Porcentagem
I – Abaixo de limiar 3 pibs per capita)	97	0.97%
I – Acima de limiar	6.709	67,09%
II	2	0.02%
III – Abaixo de limiar	0	0
III – Acima de limiar	0	0
IV	3.192	31,92%
Total	10.000	100,00%



4.3 Análise de impacto orçamentário

O demandante estimou o impacto orçamentário em um total de R\$ 65.600.000,00 em 5 anos. A estimativa do impacto orçamentário incluiu comparador inadequado, uma vez que na tabela do SUS a RT 3D só se compatibiliza com os cânceres de cérebro e próstata. Os custos utilizados pelo demandante foram comparados com a avaliação crítica, alcançando um total de R\$ 335,762,550.00 (Quadro 9).

Quadro 9. Dados da análise de impacto orçamentário

Item	Valor (estimado pelo demandante)	Valor (estimado pela análise crítica)
Radioterapia	3605	1112
Planejamento Complexo	480	0 ^a
Verificação Imagem	480	480
Blocos de colimação	260	260
Mascara	65	65
Consultas revisão	60	60
Valor de reembolso RT3D	R\$ 4.950,00	R\$ 1.977,00
Procedimentos em 2014 (APC)	2.600	8.370 ^b
Custo IMRT	R\$ 10.000,00	R\$ 10.000,00
Impacto incremental (unitário)	R\$ 5050,00	R\$ 8023,00
Impacto incremental em 1 ano	R\$ 13.130.000,00	R\$ 67.152.510,00
Impacto incremental em 5 anos	R\$ 65.650.000,00	R\$ 335,762,550.00 ^c

Nota: a Procedimento não autorizado para TCP; b Demandante estimou número elevado de campos. Optou-se, na análise crítica, por utilizar a média de pagamentos da base APAC ano 2014. c População fixa, sem computar aumento de casos ou de acesso.

Contudo, é importante destacar que o real impacto da incorporação não pode ser estimado, uma vez que implica em várias modificações em equipamentos, software e até na blindagem das salas, estimado por Santos e cols como 14% maior(5)



5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Em revisão de aspectos éticos realizada por Renard-Oldrini (20) sobre IMRT em cenários de recursos escassos, argumenta-se que a beneficência pode justificar o uso da IMRT a depender das circunstâncias. Do ponto de vista da não-maleficência, justifica-se a tentativa de diminuir a toxicidade com IMRT. Os pontos de vista da Justiça e da autonomia foram questionados nesta avaliação. Como conclusão o artigo propôs, em cenários de poucos recursos, criar uma organização hierárquica dos critérios de seleção, utilizando o volume exposto e a proximidade de órgãos críticos, alto risco de xerostomia e a expectativa de vida.

6. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O IMRT foi incorporado pelo *Cancer Care Ontario* Canadá (21). Já a ASSR (Italia)(22) concluiu em 2014 que a evidência ainda era escassa. O sítio eletrônico do NICE (Inglaterra) destaca outras formas de tratamento para os TCP como quimioterapia isolada ou cirurgias com laser. A Blue Cross, em documento de efetividade comparativa(23) descreveu redução da xerostomia no IMRT quando comparado ao 2D.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos localizados sobre a tecnologia em questão apresentam vantagens em relação a redução de eventos adversos, em especial a xerostomia. A importância real deste benefício fica incerta frente à baixa qualidade dos estudos e às diferentes formas de medida dos desfechos usadas nos estudos.

O benefício em termos de utilidades é ainda mais incerto pela falta de dados nacionais, além da pela baixa qualidade dos estudos localizados.

A segurança da tecnologia tem sido questionada frente ao risco de neoplasias secundárias, principalmente em pacientes mais jovens.

A avaliação econômica refeita estima uma RCEI de R\$ 574.087,00/QALY, o que pode ser considerado potencialmente pouco custo-efetivo em cenários de escassez de recurso, como o cenário brasileiro.



O impacto orçamentário pode alcançar um total de R\$ 335,762,550.00 e mesmo podendo ser subestimado, por não considerar todas as estruturas necessárias para a efetiva implantação da tecnologia, como a adaptação de ambientes e compra de equipamentos ou aplicativos, além de problemas de curva de aprendizado, havendo a necessidade de treinamento de técnicos não incluídos na estimativa de custos.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, os membros da CONITEC presentes, em sua 40ª reunião ordinária, consideraram que os estudos sobre IMRT na radioterapia dos tumores de cabeça e pescoço apresentavam baixa qualidade o que gera incerteza na demonstração do benefício sobre a redução de xerostomia, desfecho que também é incerto quanto ao seu impacto clínico. Paralelamente, a eficácia e a segurança da radioterapia por meio da IMRT tem sido questionada, seja devido a maior chance de recidivas no mesmo local do tumor tratado, seja na ocorrência de novos tumores em sítios diversos, o que pode tornar incertos os desfechos potenciais na prática clínica. Da mesma forma, os dados econômicos apresentados sugerem ser este um procedimento ainda pouco custo-efetivo e de elevado impacto orçamentário. Por fim, a discussão levantou pontos sobre o custo de oportunidade a serem avaliados previamente à incorporação da tecnologia no IMRT no SUS.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.



9. REFERÊNCIAS

1. Hara WK, S.A. General principles of radiation therapy for head and neck cancer. UpToDate. 2015.
2. (INCA) INdCJdAGdS. Sítio Eletrônico INCA 2015 [cited 2015 8 DE OUTUBRO DE 2015]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/>.
3. Poon CS, K.M. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. UpToDate2015.
4. Saúde SdAà. PORTARIA No- 516, DE 17 DE JUNHO DE 2015 - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. Ministério da Saúde Brasil, 2015.
5. Radioterapia.. SBd. Técnicas de Radioterapia e Recomendações2015 8 de outubro de 2015. Available from: <http://www.sbradioterapia.com.br/#wrap=tecnicas-radioterapia.php>.
1. GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence 2015 [cited 2015 September 4]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Poon CS, K.M. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. UpToDate2015.
3. SBRT SBdR. Tratamento de tumores da cabeça e pescoço com radioterapia de intensidade modulada. 2014.
4. Mitin T. Radiation therapy techniques in cancer treatment. Uptodate. 2015.
5. Santos MRS, T.B.; Garcia,P.L. The financial impact of the incorporation of IMRT and RapidArc™ techniques on shielding calculation of a linear accelerator. Revista Brasileira de Física Médica. 2013;7(2):61-4.
6. de Oliveira HF, Trevisan FA, Bighetti VM, Guimaraes Fda S, Amaral LL, Barbi GL, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) for patients of the Brazilian unified health system (SUS): an analysis of 508 treatments two years after the technique implementation. Radiologia brasileira. 2014 Nov-Dec;47(6):355-60. PubMed PMID: 25741118. Pubmed Central PMCID: PMC4341373. Epub 2015/03/06. eng.
7. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2011 Feb;12(2):127-36. PubMed PMID: 21236730. Pubmed Central PMCID: PMC3033533. Epub 2011/01/18. eng.
8. Hara WK, S.A. General principles of radiation therapy for head and neck cancer. UpToDate. 2015.
9. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2014 Jan;110(1):9-15. PubMed PMID: 24332675. Epub 2013/12/18. eng.
10. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007 Nov 1;25(31):4873-9. PubMed PMID: 17971582. Epub 2007/11/01. eng.
11. Jabbari S, Kim HM, Feng M, Lin A, Tsien C, Elshaikh M, et al. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005 Nov 1;63(3):725-31. PubMed PMID: 16199308. Epub 2005/10/04. eng.



12. Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar 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 oncology*. 2013 Jun;49(6):634-42. PubMed PMID: 23562564. Epub 2013/04/09. eng.
13. Klein J, Livergant J, Ringash J. Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy: a systematic review. *Oral oncology*. 2014 Apr;50(4):254-62. PubMed PMID: 24559650. Epub 2014/02/25. eng.
14. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Aug 1;26(22):3770-6. PubMed PMID: 18669465. Epub 2008/08/02. eng.
15. Tribius S, Raguse M, Voigt C, Munscher A, Grobe A, Petersen C, et al. Residual deficits in quality of life one year after intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer: Results of a prospective study. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2015 Jun;191(6):501-10. PubMed PMID: 25747264. Epub 2015/03/10. eng.
16. Ramaekers BL, Joore MA, Grutters JP, van den Ende P, Jong J, Houben R, et al. The impact of late treatment-toxicity on generic health-related quality of life in head and neck cancer patients after radiotherapy. *Oral oncology*. 2011 Aug;47(8):768-74. PubMed PMID: 21683647. Epub 2011/06/21. eng.
17. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005 Jul 15;62(4):1195-203. PubMed PMID: 15990025. Epub 2005/07/02. eng.
18. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003 May 1;56(1):83-8. PubMed PMID: 12694826. Epub 2003/04/16. eng.
19. Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009 May 1;74(1):1-8. PubMed PMID: 19111400. Epub 2008/12/30. eng.
20. Renard-Oldrini S, Zielinski A, Mecellem H, Graff P, Marchesi V, Peiffert D. [Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancers: ethics and patients selection]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2013 Feb;17(1):1-9. PubMed PMID: 23219137. Epub 2012/12/12. Radiotherapie conformationnelle avec modulation d'intensite dans les cancers de la sphere ORL : ethique et selection des patients. fre.
21. B. O'Sullivan RBR, P. Warde, . The Role of IMRT in Head & Neck Cancer 2011 6 sep 2015. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=86987>.
22. Ballini L CF, Guidi G, Giovannini T, Minozzi S, Negro A, Pertile P, Pirini G, Stivanello E, Trisolini R. Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT (Image Guided Radiation Therapy/IntensityModulated Radiation Therapy) CRD2014 [6 sep 2015]. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32014001376>.
23. Ratko TA DG, de Souza JA, Belinson SE, Aronson N. Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer Update. Comparative Effectiveness Review No. 144. Blue Cross and Blue Shield Association Evidence-based Practice Center Chicago, IL, 2014.



24. Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012 Sep;104(3):343-8. PubMed PMID: 22853852.