

Data de publicação: 28 de Junho de 2019

## **Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) comparada à Radioterapia Conformacional Tridimensional no tratamento de câncer de próstata localizado em relação à toxicidade geniturinária e gastrointestinal – Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.**

Adriano Anzai; Armelin Utino; Haroldo Katayama; Ighor A. Z. Spir; Marcio A. Lemos; Mauricio Anhesini; Oswaldo S. Tiezzi; Patricia RN Spir; Pericles Otani; Wanderley M. Bernardo.

### **INTRODUÇÃO**

A Radioterapia (RT) tem desempenhado um papel central no tratamento de pacientes com câncer de próstata localizado. Historicamente, o tratamento com radiação passou por diferentes fases ao longo do tempo, com melhorias consideráveis em sua qualidade.

Atualmente, a RT utiliza-se da Tomografia Computadorizada/ Ressonância Magnética (TC / RM) e sofisticados softwares no planejamento para analisar a distribuição de dose ao alvo e Órgãos de Risco (OR). Essa interação entre o software de planejamento e a geração de imagens permitiu o Desenvolvimento da RT Conformada Tridimensional (3DCRT) e da RT de Intensidade Modulada (IMRT). Hoje, essas técnicas são amplamente divulgadas e disponíveis para uso diário mundialmente. Com o desenvolvimento dessas técnicas, a comunidade de RT testemunhou um grande avanço em termos de resultados oncológicos. Evidências indicam que o aumento da dose com 3DCRT melhora o Controle Bioquímico (BC) do câncer de próstata e sobrevida. Diversos estudos retrospectivos e prospectivos também demonstraram que a IMRT reduz a dose de radiação nos OR com taxas reduzidas de toxicidade aguda e tardia, mesmo com doses mais altas.

A Sociedade Brasileira de Radioterapia, por meio de diretriz AMB, recomendou o uso da IMRT, principalmente, pela sua redução nos efeitos adversos e muitos serviços nacionais já adotam seu uso na prática, tendo sido substituída a 3DCRT. Além disso, atualmente, os estudos têm se dedicado particularmente na avaliação do escalonamento de doses de radioterapia. Então, por que avaliar neste momento tema já pacificado e implementado?

O objetivo desta avaliação é identificar e registrar, baseando-se em ensaios clínicos randomizados,

qual a qualidade de evidência disponível para sustentar menores efeitos adversos da IMRT em comparação à 3DCRT no tratamento de pacientes com câncer de próstata localizado, bem como qual o tamanho e precisão desse efeito para que o sistema de saúde que já implementou o método terapêutico possa comparar e compreender seus resultados obtidos.

## MÉTODO

Na metodologia expressaremos a questão clínica, a pergunta estruturada (PICO), critérios de elegibilidade dos estudos, fontes de informação consultadas, estratégias de busca utilizadas, método de avaliação crítica (risco de vieses) e de qualidade da evidência, dados a serem extraídos, medidas a serem utilizadas para expressar resultados e o método de análise.

## QUESTÃO CLÍNICA

No tratamento do câncer prostático localizado, a IMRT reduz o risco de eventos adversos (genitourinários e gastrointestinais) em comparação à 3DCRT?

## PERGUNTA ESTRUTURADA

- P:** (população): pacientes portadores de câncer de próstata localizado;  
**I:** (intervenção): Radioterapia Intensidade Modulada (IMRT);  
**C:** (comparação): Radioterapia Conformacional Tridimensional (3DCRT);  
**O:** (“outcome”): Toxicidade Geniturinária (GU) e Gastrointestinal (GI).

## CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- Componentes do PICO;
- Ensaios clínicos randomizados (ECRs);
- Sem restrição de período e idioma;
- Texto completo ou resumo com os dados necessários;
- Desfechos expressos em número absoluto de eventos.

# Revisão SISTEMÁTICA

## **FONTES DE INFORMAÇÃO CONSULTADAS**

Medline via pubmed, busca manual.

## **ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA**

(Prostatic Neoplasms OR Prostatic Neoplasm OR Prostate Neoplasms OR Prostate Neoplasm OR Prostate Cancer OR Prostate Cancers OR Prostatic Cancer OR Prostatic Cancers) AND (Radiotherapy, Intensity Modulated OR Intensity-Modulated, Radiotherapies OR Intensity-Modulated Radiotherapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapies OR Intensity Modulated Arc Therapy OR Intensity Modulated Arc Therapies) AND (Radiotherapy, Conformal OR Conformal Radiotherapy OR Conformal Radiotherapies) AND Random\*

## **RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA**

Para ECRs serão avaliados os seguintes itens: questão focal, randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas, análise por intenção de tratamento (ITT), definição dos desfechos, cálculo amostral, escore JADAD.

## **DADOS EXTRAÍDOS**

Autor, ano de publicação, desenho de estudo, características e número dos pacientes, intervenção, comparação, desfechos (toxicidade gastrointestinal e toxicidade geniturinária), tempo de seguimento.

## **MEDIDAS DE RESULTADOS**

Para variáveis categóricas utilizaremos números absolutos, porcentagem, risco absoluto, redução ou aumento do risco, Número Necessário para Tratar (NNT) ou de Dano (NNH), intervalo de confiança de 95% (IC95%). Para variáveis contínuas utilizaremos média ou mediana, desvio padrão e diferença entre médias.

## **ANÁLISE DE RESULTADOS**

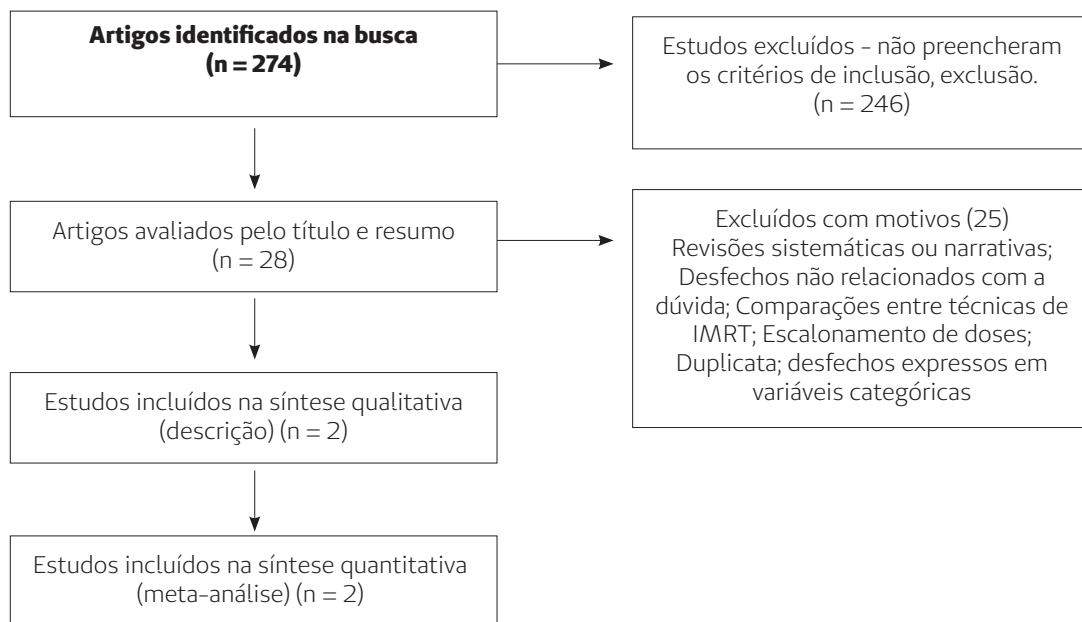
Se houver possibilidade de agregar os resultados de um ou mais estudos incluídos com relação a um ou mais desfechos comuns, será realizada a meta-análise por meio do software RevMan 5.3

(Cochrane)<sup>1</sup>. A qualidade da evidência será avaliada por meio do software GRADEpro<sup>2</sup>.

## RESULTADOS

Os resultados apresentados serão: diagrama de recuperação e seleção dos estudos (figura 1), características dos estudos, risco de vieses (tabela 1), resultados por desfechos (figuras 2 a 4), qualidade da evidência (tabela 2) e síntese da evidência.

### FIGURA 1: DIAGRAMA DE FLUXO



## CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Na análise qualitativa e quantitativa foram incluídos apenas 2 ensaios clínicos randomizados<sup>3,4</sup> (excluído 1 duplicata<sup>5</sup> com desfechos funcionais medidos após 2 anos). Estes expressaram em medidas absolutas (número de pacientes) o risco de eventos adversos de interesse, e, portanto, tiveram seus riscos de vieses avaliados (tabela 1), bem como seus resultados agregados e meta-analisados. O total de pacientes de câncer de próstata localizado estudado foi de 978 sendo de 366 submetidos a IMRT. As doses variaram de 70 Gy a 79.2 Gy e o tempo de seguimento entre 6 e 12 meses.

## RISCO DE VIESES – TABELA 1

Nenhum dos 2 estudos incluídos foi duplo cego ou descreveu o método de randomização e de alocação dos pacientes. Apenas um deles descreveu perdas, apresentou características prognósticas semelhantes em ambos grupos, analisou por intenção de tratamento e calculou a amostra. Ambos os estudos expressaram os resultados em relação aos desfechos de interesse (toxicidade geniturinária e gastrointestinal) e não tiveram interrupção precoce. Por essas razões, o risco de vieses global foi considerado alto ou grave, reduzindo a qualidade da evidência para moderada.

Vies	Autor e ano	
	Via GA 2016	Micha Is Ki JM 2013
Randomização		
Alocação vendada		
Duplo cego		
Perdas		
Prognósticos		
Desfecho		
AIT		
Cálculo amostral		
Interrupção precoce		
Jadad	2	1

**Ausência do risco**

**Dúvida do risco**

**Presença de risco**

Tabela 1: Risco de vieses.

## ANÁLISE DE RESULTADOS POR DESFECHO

**FIGURA 2. TOXICIDADE GENITURINÁRIA E/OU GASTROINTESTINAL GRAU ≥ 2**

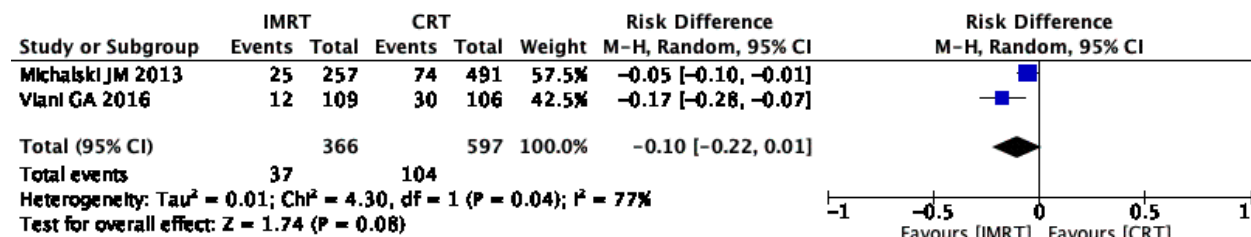


Figura 2: Toxicidade GI/GU ≥ 2

Nesta análise foram considerados 963 pacientes (IMRT: 366; CRT: 597), e a ocorrência de 37 e 104 eventos de toxicidade geniturinária e/ou gastrointestinal grau ≥ 2, com a IMRT e CRT, respectivamente. A IMRT reduz o risco em 10%, variando de redução de 22% a aumento de 1% (diferença não significativa).

**FIGURA 3. TOXICIDADE GASTROINTESTINAL GRAU ≥ 2**

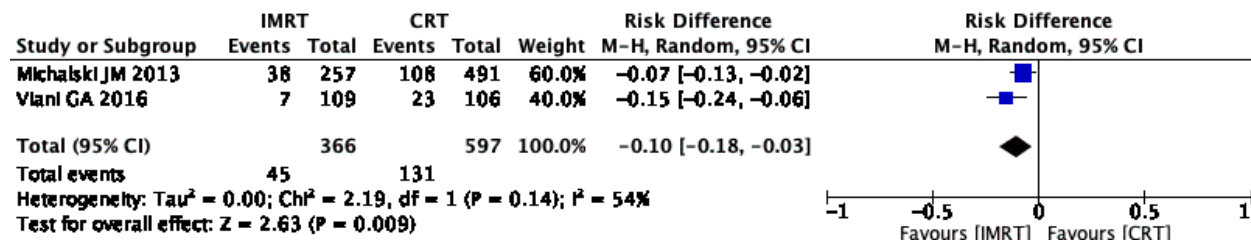


Figura 3: Toxicidade GI ≥ 2

Nesta análise foram considerados 963 pacientes (IMRT: 366; CRT: 597), e a ocorrência de 45 e 131 eventos de toxicidade gastrointestinal grau ≥ 2, com a IMRT e CRT, respectivamente. A IMRT reduz o risco em 10%, variando de redução de 3% a 18% (diferença significativa).

**FIGURA 4 - TOXICIDADE GENITURINÁRIA GRAU ≥ 2**

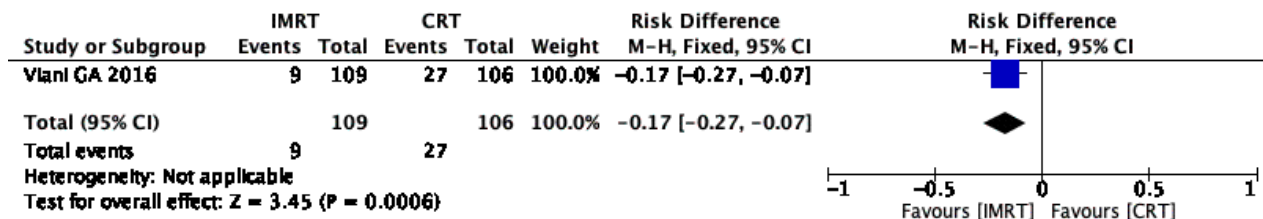


Figura 4: toxicidade GU ≥ 2

Nesta análise foram considerados 215 pacientes (IMRT: 109; CRT: 106), e a ocorrência de 9 e 27 eventos de toxicidade geniturinária grau ≥ 2, com a IMRT e CRT, respectivamente. A IMRT reduz o risco em 17%, variando de redução de 7% a 27% (diferença significativa).

## QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência relativa a cada desfecho foi avaliada pelo GRADE (vide tabela 2), sendo para:

- Toxicidade geniturinária e/ou gastrointestinal grau ≥ 2 – Muito baixa
- Toxicidade gastrointestinal grau ≥ 2 – Baixa
- Toxicidade geniturinária grau ≥ 2 – Moderada

## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes com câncer de próstata localizado o tratamento com a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) em Comparação com a Conformacional (CRT) produz os seguintes efeitos em relação à toxicidade:

1. Redução não significativa de 10% (IC95% 20% a -1%) na análise cumulativa de toxicidade gastrointestinal e/ou geniturinária grau ≥ 2;
2. Redução significativa de 10% (IC95% 3% a 18% - NNT: 10) na análise isolada de toxicidade gastrointestinal grau ≥ 2;
3. Redução significativa de 17% (IC95% 7% a 27% - NNT: 6) na análise isolada de toxicidade geniturinária grau ≥ 2.

## REFERÊNCIAS

1. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
2. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [gradepr.org](http://gradepr.org).
3. Michalski JM, Yan Y, Watkins–Bruner D, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 932–8. PMID: 24113055.
4. Viani GA, Viana BS, Martin JE, et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer* 2016; 122: 2004–11. PMID: 27028170
5. Bruner DW, Hunt D, Michalski JM, et al. Preliminary patient-reported outcomes analysis of 3-dimensional radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126 prostate cancer trial. *Cancer* 2015; 121: 2422–30. PMID: 25847819.

## RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Bibliografia: Michalski JM 2013; Viani GA 2016

Avaliação de certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (studies) Follow-up	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito Relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com CRT	Com IMRT		Risco com CRT	Diferença de risco com IMRT
<b>TOXICIDADE GI/GU ≥ 2</b>											
963 (2 ECRs)	grave <sup>a</sup>	muito grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	104/597 (17.4%)	37/366 (10.1%)	não estimável	174 por 1.000	174 menos por 1.000 (174 menos para 174 menos)



# Revisão SISTEMÁTICA

Avaliação de certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (studies) Follow-up	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito Relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com CRT	Com IMRT		Risco com CRT	Diferença de risco com IMRT
<b>TOXICIDADE GI ≥ 2</b>											
963 (2 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	131/597 (21.9%)	45/366 (12.3%)	não estimável	219 por 1.000	219 menos por 1.000 (219 menos para 219 menos)
<b>TOXICIDADE GU ≥ 2</b>											
215 (1 ECR)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	27/106 (25.5%)	9/109 (8.3%)	não estimável	255 por 1.000	255 menos por 1.000 (255 menos para 255 menos)

CI: Confidence interval

### Explicações

a. Nenhum dos 2 estudos incluídos foi duplo cego, ou descreveu o método de randomização e de alocação dos pacientes. Apenas um deles descreveu perdas, apresentou características prognósticas semelhantes em ambos grupos, analisou por intenção de tratamento e calculou a amostra.

b. HETEROGENEIDADE > 75%

c. HETEROGENEIDADE > 50%