

Radioterapia adaptativa no cancro de cabeça e pescoço: revisão sistemática

Marco Caetano¹, Cátia Feliz², Rute Cavaquinho²

1. Departamento das Ciências e Tecnologias das Radiações e Biossinais da Saúde, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal. marco.caetano@estesl.ipl.pt
2. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal.

RESUMO: Introdução e Objetivos – Ao longo do tratamento de cancro de cabeça e pescoço (CCP) com radioterapia externa (RTE) é possível ocorrer várias alterações anatómicas. A *Adaptive Radiotherapy* (ART), consiste numa técnica emergente que contraria as alterações na anatomia do doente e do volume alvo (VA) durante o decurso de tratamentos de RTE através da criação de planos dosimétricos adaptados. Porém, não existem protocolos para a sua implementação. É objetivo estudar o papel/benefício da ART, quais os doentes que podem beneficiar desta técnica e o momento ideal para a sua realização. **Método** – Revisão da literatura foi baseada na metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA). Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE, Scopus e na B-on, no intervalo de tempo de janeiro de 2016 a janeiro de 2021. Foram identificados 252 artigos. Após exclusão dos duplicados e a adaptação aos critérios de exclusão e inclusão, são incluídos no estudo 10 artigos. **Resultados e Discussão** – Através da ART foi possível diminuir a xerostomia na maioria dos estudos. Outros efeitos secundários foram referidos, mas com conclusões mais heterogéneas. Relativamente ao controlo da doença não existiram diferenças significativas. Em geral, o protocolo quimio-radioterapia (QRT) mostrou ser um preditor para a necessidade de ART, tal como tumor primário da nasofaringe e estágio avançado. **Conclusão** – Apesar de não se observar diferenças no controlo da doença, alguns efeitos secundários diminuíram devido à ART. Não foi possível identificar o momento ideal para ART, devido à heterogeneidade dos resultados.

Palavras-chave: Cancro de cabeça e pescoço; Radioterapia adaptativa; Preditores para ART; Estratégias para ART.

Adaptive radiotherapy in anatomical changes in head and neck cancer: a systematic review

ABSTRACT: Introduction and Objectives – During the treatment of head and neck cancer (HNC) with external radiotherapy (ERT) it is possible to occur several anatomical changes. Adaptive radiotherapy (ART) is an emerging technique that prevents changes in patient anatomy and target volume (TV) during ERT treatments by designing adapted dosimetric plans. However, there are no protocols for its implementation. This study aims to study the role/benefit of ART, which patients can benefit from this technique and the ideal time for ART. **Methods** – The literature review was based on the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) methodology. A search was conducted in MEDLINE, Scopus, and the B-on article aggregator website, in the time from January 2016 to January 2021. Two hundred and fifty-two articles were identified. After the exclusion of duplicates and fitting to the exclusion and inclusion criteria, 10 articles are included in the study. **Results and Discussion** – Through ART, it was possible to decrease xerostomia in most studies. Other side effects were mentioned, but with more heterogeneous conclusions. Concerning disease control, there were no significant differences. In general, chemoradiotherapy (QRT) was a predictor of the need for ART, as were primary tumors of the nasopharynx and advanced stage. **Conclusion** – Although no differences in disease control were observed, some side effects decreased due to ART. It was not possible to identify the ideal time for ART due to the heterogeneity of results.

Keywords: Head and neck cancer; Adaptive radiotherapy; Predictors for ART; Strategies for ART.

Introdução

O cancro de cabeça e pescoço (CCP) tem como opções terapêuticas a cirurgia (CR), a radioterapia (RT), a quimioterapia (QT) ou a combinação destas modalidades¹. Ao longo do tratamento de CCP com radioterapia externa (RTE) podem ocorrer várias alterações anatómicas, incluindo variações no tamanho, na geometria e localização tanto do tumor e áreas ganglionares, como nos tecidos normais. Nomeadamente em alterações pós-operatórias, deslocação ou modificação do tamanho de estruturas normais, como as glândulas parótidas (GP), dos volumes alvos (VA) durante o tratamento e, por fim, edema e perda de peso, podem conduzir a alteração do contorno externo do doente²⁻⁵.

As alterações mencionadas podem originar implicações na precisão e exatidão na administração da dose prescrita, resultando numa subdosagem e conseqüente risco de menor controlo loco-regional. Por outro lado, a sobredosagem pode causar maior toxicidade nos *organs at risk* (OAR), surgindo uma maior percentagem de efeitos secundários como a xerostomia, odinofagia, disfagia e mielite⁵⁻⁸.

Para mitigar os efeitos dosimétricos dessas alterações será benéfico realizar *adaptive radiotherapy* (ART), modalidade que consiste na monitorização e avaliação de possíveis alterações anatómicas identificadas e valorizadas na radioterapia guiada por imagem (RGI) ao longo das sessões de tratamento^{4,8-9}.

A ART pode ser dividida em duas categorias: ART adaptada à anatomia (A-ART) e ART adaptada à resposta (R-ART). A A-ART é o processo de replaneamento que tem por base mudanças estruturais e espaciais que ocorrem durante o tratamento, com a intenção de reduzir a sobredosagem de estruturas sensíveis, como as parótidas, melhorar a homogeneidade de dose e preservar a cobertura dos VAs. Paralelamente, a R-ART é o processo de replaneamento tendo por base a resposta ao tratamento identificado por imagem de tomografia computadorizada (TC), tomografia da emissão de positrão (TEP) e/ou por ressonância magnética (RM). A intenção da R-ART é aumentar a dose de radioterapia para doença persistente ou reduzir a dose em volume com boa resposta, preconizando um aumento do controlo tumoral e/ou redução da toxicidade nos OARs¹⁰.

Caso haja necessidade da adaptação do plano dosimétrico inicial à anatomia do doente poderá ser necessária a realização de uma nova TC de planeamento e realização de um novo planeamento dosimétrico adaptado às alterações das estruturas anatómicas, otimizando a distribuição de dose à anatomia modificada^{1,11-12}. A ART tem especialmente impacto em CCP, devido à complexidade desta zona, pois existem numerosos OAR de maior radiosensibilidade que se encontram próximos ou em contacto com os VA^{3,6,13}.

A inexistência de protocolos para a implementação da ART, da falta de consenso, do momento ideal para a sua realização, dos critérios para seleção dos doentes, entre outros, tem tornado este processo desafiante^{2,14-15}. É crucial a elaboração de *guidelines*, uma vez que a realização de um replaneamento adaptativo pode aumentar os custos em 30% a 40%⁸.

O objetivo principal desta revisão consiste em identificar o papel da ART no tratamento de RTE de cabeça e pescoço.

Mais especificamente, identificar os possíveis benefícios da implementação da ART, que doentes podem beneficiar da sua utilização e o(s) momento(s) ideal(ais) para a realização do replaneamento.

Método

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, cuja bibliografia foi selecionada seguindo a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA)¹⁶.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Scopus e na B-on, em língua inglesa para obtenção de uma maior quantidade e variedade de informação. Esta pesquisa foi direcionada para o intervalo de tempo entre janeiro de 2016 e janeiro de 2021.

Nas bases de dados MEDLINE e Scopus foram articuladas, com o marcador booleano AND, as palavras de pesquisa nas seguintes combinações: *adaptive radiotherapy, head and neck e cancer*; de seguida, ART e *head and neck cancer*; e, por fim, ART, *adaptive radiotherapy, head and neck e cancer*, incluídas no título e resumo. Na plataforma B-On foram pesquisadas as palavras: *adaptive radiotherapy e head and neck*, conjugadas com o marcador booleano AND; e adicionado o marcador NOT com *MRI, magnetic resonance, MRI scan, PET, PET-CT e pediatric child, children, infant*, sendo que este último foi pesquisado para todo o texto. O resultado da pesquisa está representado no fluxograma (cf. Figura 1).

Foram escolhidos critérios de inclusão e exclusão por forma a tornar a pesquisa mais concisa, de acordo com os objetivos propostos. Pretende-se restringir a pesquisa para estudos que utilizem ART em CCP e utilização exclusiva da TC como método de imagem para replaneamento, sendo estes os critérios de inclusão. Foram determinados, como critérios de exclusão, estudos em doentes pediátricos e/ou com utilização de outros métodos de imagem, por exemplo, ressonância magnética (RM), *positron emission tomography* (PET) e *positron emission tomography – computed tomography* (PET-CT) para replaneamento. Foram também excluídos todos os artigos cuja amostra fosse inferior a 30 doentes, artigos de revisão e revisões sistemáticas.

Resultados e Discussão

Através da pesquisa nos diferentes recursos de informação foram identificados 187 artigos. Após a eliminação dos duplicados mantiveram-se 112 artigos, que foram objeto de leitura do título e resumo. Destes 112 artigos, 96 foram excluídos devido à aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Dos 16 artigos lidos na íntegra, quatro foram excluídos por não abordarem qualquer um dos objetivos do estudo e dois foram excluídos por utilizarem PET e/ou RM para replaneamento. No total foram incluídos 10 artigos na presente revisão.

As características dos artigos incluídos no estudo estão descritas na Tabela 1.

As alterações anatómicas podem ocorrer ao nível de volumes alvo e/ou tecidos saudáveis^{10-11,17-19}. Kataria *et al.* mencionam que tanto o tumor primário quanto os gânglios

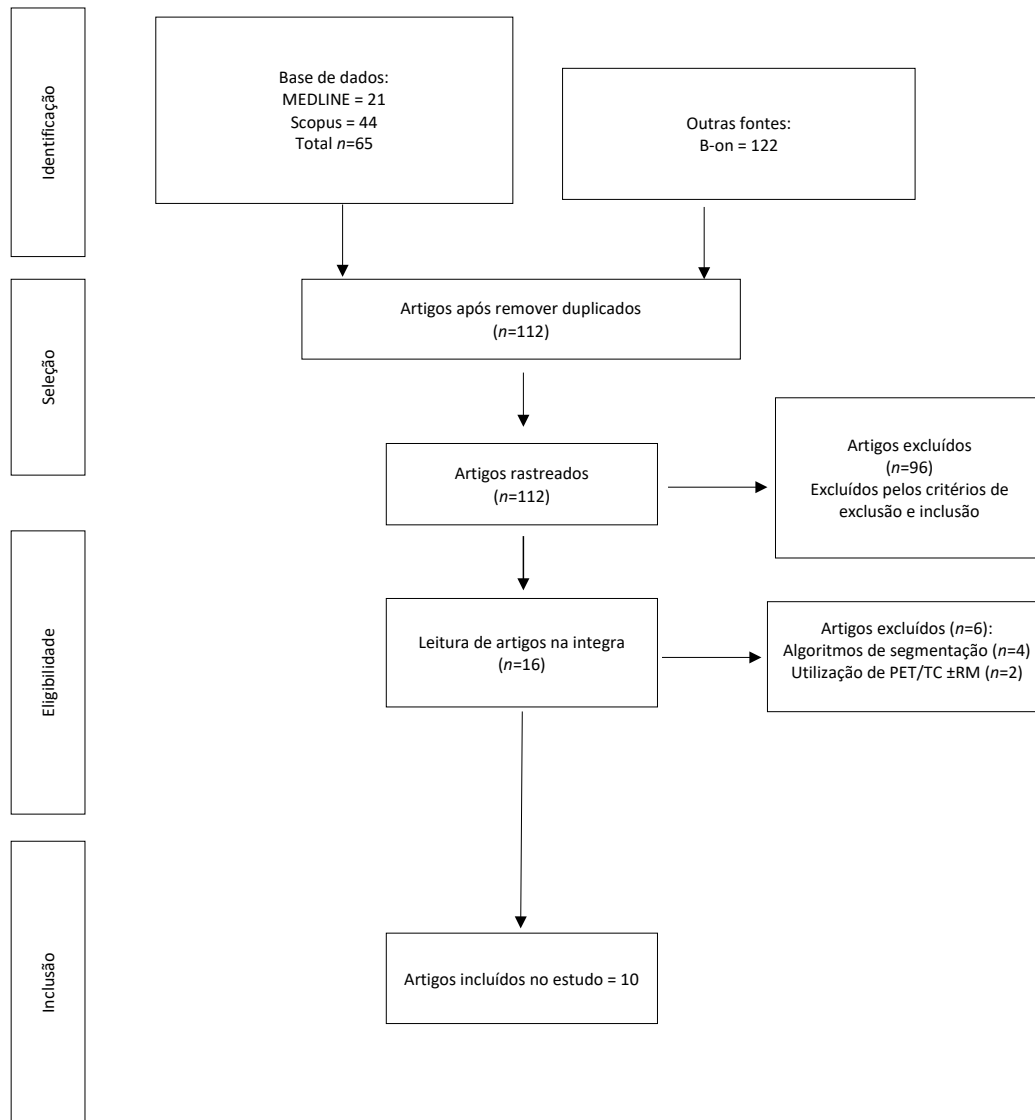


Figura 1. Fluxograma PRISMA sobre o processo de seleção dos artigos.

envolvidos reduziram em média 1,6% por dia²⁰. Por outro lado, Van Beek *et al.* referem um aumento ou mudança de localização do volume alvo, o que pode ser explicado por crescimento do tumor ou edema²¹.

A literatura menciona que um dos OAR que sofre maiores alterações ao longo do tratamento com RTE são as GP^{11,15,17,22}. Verificam-se maiores diferenças nas doses planeada e administrada relativamente às GP, mas também diminuição de volume, em média 23,7±8,8%²². No entanto, Heukelom *et al.* não referem diferenças na dose média das GP¹¹.

Belshaw *et al.* focaram-se no efeito das alterações na medula espinhal, sendo que 81% dos doentes sofreram variações de dose de 0,7±2,2 Gy ($p<0,05$); contudo, apenas 9,7% dos doentes replanearam devido a variações de aproximadamente 7 Gy²³.

Vários estudos defendem que a implementação da ART permite superar as consequências das alterações que ocorrem ao longo do tratamento de RTE^{9,11-12,24}.

No estudo de Maheshwari *et al.*, a utilização da ART diminuiu em 3 Gy a dose máxima na medula espinhal e evitou-se a exposição das GP a altas doses, o que se traduziu na diminuição de xerostomia. Verificaram-se reduções de dose de 4 Gy na GP homolateral e de 1,9 Gy na contralateral e a xerostomia de grau 3 foi estatisticamente menor aos seis meses ($p=0,0149$) quando se comparou o grupo de RT sequencial com a ART. Apesar de se encontrarem bons resultados para este efeito adverso, o mesmo não acontece na estomatite ($p=0,48$), reações cutâneas ($p=0,79$) e disfagia ($p=0,99$), em que não foram apresentadas diferenças entre os dois grupos¹².

Tabela 1. Características dos artigos incluídos na revisão sistemática

Autor, Ano e país	Tipo de estudo	Amostra	Medidas/ Instrumentos	Resultados
Surucu <i>et al.</i> (2016) ¹³ EUA	Retrospectivo	48 doentes – todos realizam ART(1)	Utilização de dois métodos de análise algorítmica para previsão da ART	Precisão de 88% na utilização dos métodos de análise algorítmica. O tipo de QT4, a idade, padrão de crescimento do tumor, localização, KPS5 e HPV6 foram os parâmetros mais relevantes na previsão da ART.
Kataria <i>et al.</i> (2016) ²⁰ Índia	Ensaio clínico	36 doentes – todos realizam ART	Após 23ª fração realiza-se uma nova TC de planeamento ²	A diminuição da xerostomia pode estar associada à utilização da ART, uma vez que permite redução do volume que recebeia 10 e 15 Gy para ambas as parótidas.
Brouwer <i>et al.</i> (2016) ³⁶ Holanda	Retrospectivo	Grupo A: 113 doentes Grupo B: 43 doentes que realizam ART	A decisão de replaneamento foi tomada consoante a necessidade ao longo do tratamento	Em análise multivariável, o único fator significativo associado à alteração da dose recebida pelas GP7 foi a dose média planeada nas mesmas. Ficou demonstrado que o fator de seleção ideal seria a dose média de 22,2 Gy nas GP.
Guidi <i>et al.</i> (2016) ¹⁹ Itália	Retrospectivo	90 doentes	Foi utilizado um algoritmo de registo deformável para quantificar as variações morfo-dosimétricas	Nas primeiras três semanas, 13,3% dos doentes beneficiam da ART, na quarta semana 55,2% e nas últimas duas 59,3%. A sensibilidade do algoritmo foi de 73%±1 dia. O momento mais favorável para replaneamento foi entre as sessões 17ª e 21ª.
Chen <i>et al.</i> (2018) ¹⁴ EUA	Ensaio clínico	198 doentes, dos quais 79 realizam ART	A decisão de replaneamento foi tomada consoante a necessidade ao longo do tratamento	A incidência de toxicidade cutânea de grau 3+ foi de 15% e 35% no grupo com e sem ART, respetivamente. Não foram demonstradas diferenças significativas nos OS8 e PFS9 entre os dois grupos.
Van Beek <i>et al.</i> (2019) ¹¹ Holanda	Retrospectivo	388 doentes, dos quais 33 realizam ART	Foi utilizado o traffic light protocol como apoio à decisão que classifica as alterações anatómicas em quatro níveis	Um em 10 doentes realizou replaneamento entre a 2ª e 4ª semanas, com maior frequência em doentes com QT. O traffic light protocol permitiu diminuir carga de trabalho.
Heukelom <i>et al.</i> (2019) ¹⁷ Holanda	Retrospectivo	52 doentes, dos quais 13 realizam ART	A decisão de replaneamento foi tomada consoante a necessidade ao longo do tratamento	Foi identificado o critério ideal para replaneamento à 10ª sessão, caso o limite de 5% seja ultrapassado no NTCP10. Esta abordagem teve um valor preditivo de 86%.
Belshaw <i>et al.</i> (2019) ²³ Irlanda	Retrospectivo	31 doentes, dos quais 3 realizam ART	Foi calculada a dose da medula no CBCT e no dTC3 e comparada com o planeamento inicial	81% dos doentes sofreram um aumento da dose na medula espinal de 0,7±2,2 G. Esta estratégia pode ser utilizada para o replaneamento, mas apenas 9,7% dos doentes necessitam de ART devido à dose na medula.
Figen <i>et al.</i> (2020) ³⁵ Reino Unido	Retrospectivo	290 doentes, dos quais 31 realizam ART	A decisão de replaneamento foi tomada consoante a necessidade ao longo do tratamento	11% dos doentes necessitam de replaneamento na fração 15ª. Localização da lesão, como o tumor primário da nasofaringe com esquema QRT11, está associada a altas taxas de replaneamento. Contudo, não foi possível definir o momento ideal para replaneamento, sugerindo-se uma abordagem individualizada.
Maheshwari <i>et al.</i> (2020) ¹² Índia	Ensaio clínico	60 doentes, dos quais 30 realizam ART	Nova TC de planeamento entre a 16ª e 20ª sessões de tratamento	Aos 6 meses, a incidência de xerostomia de grau 3 foi de 30% e 50% nos grupos com e sem ART, respetivamente. Nos restantes efeitos adversos não foram identificadas diferenças significativas.

Legenda: ART = Adaptive radiotherapy; TC = Tomografia computadorizada; dTC = TC de planeamento deformada para a anatomia do CBCT; QT = Quimioterapia; KPS = Karnofsky Performance Status; HPV = Human papillomavirus; GP = Glândulas parótidas; OS = Overall survival; PFS = Progression-free survival; NTCP = Normal tissue complication probability; QRT = Protocolo concomitante de QT e RT.

Chen *et al.* demonstraram diferenças na toxicidade aguda cutânea entre os grupos tratados com e sem ART, 15 e 35% ($p=0,01$) e na incidência de mucosite de grau 3+ com 15 e 29% ($p=0,03$), respetivamente, o que revela que a ART contribuiu para a diminuição dos efeitos secundários. Não foram apresentadas diferenças significativas na xerostomia ($p=0,66$), esofagite ($p=0,69$), neuropatia ($p=0,72$) e otite de grau 3+ ($p=0,74$) nem na incidência de ulcerações ($p=0,11$)¹⁴.

Kataria *et al.* concluíram que a diminuição da xerostomia pode estar associada à utilização da ART, uma vez que permitiu uma redução significativa no volume que recebia 10 e 15 Gy nas GP²⁰. Heukelom *et al.* referem que não existiram diferenças estatisticamente significativas para *normal tissue complication probability* (NTCP) entre as doses planeada e administrada relativamente à disfagia ($p=0,12$), xerostomia aos seis meses ($p=0,26$) e disfunção das GP ($p=0,88$)¹¹.

Chen *et al.* demonstraram que, após dois anos, a sobrevida global foi de 83 e 85% ($p=0,39$) e a sobrevida livre de doença de 75 e 78% ($p=0,48$) para os grupos com e sem ART, respetivamente. Os resultados quanto ao controlo loco-regional a dois anos também não foram estatisticamente significativos, com 84 e 81% nos grupos com e sem ART, respetivamente ($p=0,52$)¹⁴. No estudo de Maheshwari *et al.* obteve-se o controlo da doença em 77 e 67% dos doentes nos grupos de controlo e grupo com ART, respetivamente¹². Chen *et al.* concluíram que, embora as diferenças no controlo da doença não sejam significativas, foi demonstrada uma diminuição dos efeitos secundários. Assim, a utilização da ART pode melhorar a qualidade de vida dos doentes¹⁴. A implementação técnica da ART tem vários recursos associados, desta forma é importante criar estratégias que facilitem a sua implementação como, por exemplo, a seleção dos doentes^{7,15,17-19}.

Figen *et al.* mencionam que os doentes que realizam quimio-radioterapia (QRT) têm significativamente maior taxa de replaneamento comparando com RT exclusiva, 71% versus 49% ($p=0,034$)²⁵. Em concordância, Van Beek *et al.* concluíram que doentes com esquemas terapêuticos de QRT apresentam um maior risco de identificar alterações anatómicas que resultam num replaneamento ($p=0,000$). Relativamente ao tipo de QT utilizada, replanearam 26% e 14% dos doentes que foram tratados com cisplatina e cetuximab, respetivamente ($p=0,38$)²¹. Figen *et al.* encontram outros fatores de risco, como estadio avançado, nomeadamente T3-4 e N2-3, e tumores primários da nasofaringe ($p=0,013$). Este estudo conclui que é mais provável que os doentes que realizem RTE definitiva replaneiem do que doentes que realizem RT pós-operatória ($p=0,058$). Não existiram diferenças significativas relativamente ao género e idade ($p=0,489$), *Karnofsky Performance Status* (KPS) ($p=0,131$), gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) ($p=0,075$), sonda nasogástrica ($p=0,586$) e QT neoadjuvante ($p=0,179$)²⁵. Também Chen *et al.* não apresentaram diferenças entre os grupos com e sem ART, relativamente à idade, género e KPS ($p>0,05$)¹⁴.

No estudo de Figen *et al.* não existiram diferenças entre a localização do tumor primário, estadiamento e utilização de QT neoadjuvante ($p>0,05$)²⁵.

No estudo de Van Beek *et al.* nenhum dos 46 doentes tratados com intenção paliativa realizaram ART e apenas 2%

dos doentes que realizaram RTE pós-operatória necessitaram de replaneamento. Foi utilizado o *traffic light protocol* como apoio à decisão, que classifica as alterações anatómicas em níveis de ação; permitiu um ganho de tempo de 280% no fluxo de trabalho e uma redução do possível erro humano devido às repetições²¹.

Belshaw *et al.* estudaram uma possível referência para replaneamento através da dose na medula espinhal, tendo em conta a comparação da dose calculada com o planeamento inicial no *cone beam computer tomography* (CBCT) e na TC de planeamento deformada para a anatomia do CBCT. O método utilizado permitiu diminuir a realização de TC de planeamento desnecessária; no entanto, só três doentes realizaram ART devido à dose na medula espinhal. Estes resultados sugerem a utilização do método com outro OAR como referência, sendo as GPs os OARs referidos. Por outro lado, o artigo sugere que a perda de peso não pode ser utilizada como referência para detetar alterações da dose na medula espinhal²³. Também Figen *et al.* defendem que, até ao momento, não existe consenso sobre a que ponto as alterações no contorno externo influenciam o tratamento de RTE. Foi estudada a influência desse fator, sendo que 14,5% dos doentes perderam mais de 10% do peso corporal, dos quais 16,7% precisariam de replaneamento ($p=0,175$)²⁵.

Brouwer *et al.*, após análise multivariável, demonstraram que a dose média planeada nas GP foi o único fator significativo associado à alteração de dose recebida. Foi demonstrado que o fator de seleção ideal seria a dose média $\geq 22,2$ Gy nas GP, pois poderá existir um aumento ≥ 3 Gy. Segundo o NTCP, 3 Gy pode resultar em diferenças de 3-10% de xerostomia. Através deste método foram selecionados 80% dos doentes para ART, obtendo-se uma *performance* razoável; ainda assim, os autores recomendam mais estudos²⁶.

Guidi *et al.* utilizaram um algoritmo de registo deformável para quantificar as variações morfo-dosimétricas. Esta ferramenta conseguiu prever a necessidade de ART com uma sensibilidade de 73%¹⁹. À semelhança de Guidi *et al.*, Surucu *et al.* desenvolveram dois métodos de análise algorítmica para a previsão da redução do volume tumoral, utilizando parâmetros pré-terapêuticos. A precisão do método atingiu os 88% e verificou-se que o tipo de QT, a idade do doente, o padrão de crescimento do tumor, a localização, KPS e *human papillomavirus* (HPV) foram os parâmetros mais relevantes. Demonstraram que na administração de cisplatina em doentes ≥ 47 anos é mais propensa a existência de alterações no volume tumoral no CCP da orofaringe. O replaneamento com administração de cetuximab é influenciado pelo padrão do crescimento tumoral; caso seja endofítico é muito provável que ocorram alterações no volume tumoral¹³. Ambos os estudos concluíram que estes métodos podiam ser utilizados futuramente^{13,19}.

Heukelom *et al.* quantificaram a diferença entre as doses planeada e recebida e avaliaram as consequências através do NTCP com o intuito de explorar esta abordagem como estratégia de seleção para ART. Foi encontrado o critério ideal para ART ao realizar TC na 10ª fração, caso o limite de 5% seja ultrapassado no NTCP. Esta abordagem teve um valor preditivo positivo de 0,86 e foi possível demonstrar que o critério foi

superior na seleção de doentes para ART comparativamente com a decisão clínica isolada¹¹.

O momento ideal para o replaneamento foi estudado por vários autores. Surucu *et al.* demonstraram que a maioria dos replaneamentos ocorreram na quarta semana, com dose média de 37,8 Gy¹³. Van Beek *et al.*, em concordância, referiram que o replaneamento foi realizado maioritariamente entre a segunda e a quarta semanas. Este estudo recomenda a aquisição de imagens de verificação 3D pelo menos uma vez por semana, com ou sem *traffic light protocol*. Para instituições com recursos limitados aconselham uma nova TC na quarta semana para avaliar possíveis alterações, especialmente para doentes em tratamento com QRT21. Guidi *et al.* referem que 13,3% dos doentes beneficiariam de replaneamento nas primeiras três semanas, 55,2% na 4ª e 59,3% nas últimas duas. A ferramenta conseguiu prever a fração ideal para replanear com desvio-padrão de ± 1 dia, sendo que o momento mais favorável pareceu ocorrer entre as frações 17 e 21, pois foi quando a maioria das variações ocorreram¹⁹. Figen *et al.* indicaram que em média o replaneamento ocorreu na 15ª fração e, em específico, na 21ª fração em doentes de cancro da nasofaringe. No entanto, não foi possível definir um momento ideal, em geral, pela heterogeneidade dos doentes em estudo e das razões para replaneamento²⁵.

Conclusão

No tratamento de doentes com cancro de cabeça e pescoço existe a probabilidade de haver alterações volumétricas e espaciais na anatomia inicialmente planeada. A ART tem o papel de adaptar o planeamento às alterações anatómicas, mantendo a cobertura dos volumes alvos de tratamento e diminuindo a sobredosagem nos OARs^{10-11,15}. Em teoria, a ART pode melhorar a relação terapêutica num local de doença cujas estruturas anatómicas normais estão intrinsecamente entrelaçadas com volumes alvo de tratamento. Como consequência pode ocorrer a diminuição dos efeitos secundários agudos e tardios¹⁷.

Atualmente não existe consenso sobre a forma mais apropriada de incorporar a ART na prática clínica. Nota-se uma grande heterogeneidade nos *timings* ideais para o replaneamento com nova TC. Porém, a ART implica diversos recursos humanos e logísticos, o que pode dificultar a sua implementação generalizada nos serviços de radioterapia. Foi objetivo deste estudo analisar quais eram os possíveis doentes que poderiam beneficiar da ART. Foi também exequível identificar possíveis preditores que contribuem para uma maior alteração da anatomia, como sejam doentes que realizam esquemas concomitantes de QRT, tumor primário da nasofaringe e estadios avançados. Doentes com as características mencionadas serão os que mais beneficiarão da ART^{2-3,26}.

Outra das estratégias foi determinar o momento mais favorável para realização da ART. Neste caso não foi possível chegar a uma conclusão, pois apesar dos estudos referirem determinadas semanas ou frações como favoráveis, nenhum conseguiu provar um momento ideal que se possa generalizar para todos os doentes. A justificação pode dever-se pela heterogeneidade dos doentes em estudo e das razões

para o replaneamento^{2,11,13}. Mesmo com esta limitação, os autores desenvolveram protocolos que permitiram uma decisão de replaneamento mais individualizada e, ao mesmo tempo, diminuir o fluxo de trabalho e melhorar a gestão de recursos^{17,21,24}.

Para a realização deste estudo foram sentidas algumas limitações. Os estudos analisados foram maioritariamente retrospectivos, com amostras pequenas, características heterogéneas dos doentes e da doença, variabilidade interobservador na decisão do replaneamento, falta de análise estatística robusta e possível enviesamento na seleção de doentes. Desta forma, será pertinente a realização de mais estudos, primariamente para identificar qual a abordagem mais vantajosa para prosseguir para a definição objetiva de *guidelines* internacionais.

Contributo dos autores. Conceptualização, MC; metodologia, MC, CF e RC; análise de dados, CF e RC; investigação, CF e RC; redação do draft original, CF e RC; validação, MC; revisão e validação do texto final, MC, CF e RC; supervisão, MC.

Referências bibliográficas

1. Mahmoud O, Reis IM, Samuels MM, Elsayyad N, Bossart E, Both J, et al. Prospective pilot study comparing the need for adaptive radiotherapy in unresected Bulky disease and in postoperative patients with head and neck cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2017;16(6):1014-21.
2. Chitapanarux I, Chomprasert K, Nobnaop W, Wanwilairat S, Tharavichitkul E, Jakrabhandu S, et al. A dosimetric comparison of two-phase adaptive intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal cancer. *J Radiat Res.* 2015;56(3):529-38.
3. Surucu M, Shah KK, Roeske JC, Choi M, Small Jr W, Emami B. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2017;16(2):218-23.
4. Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, Chen Y, Zhang Y, Lewin J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):986-93.
5. Li X, Zhang Y, Shi Y, Wu S, Xiao Y, Gu X, et al. Comprehensive evaluation of ten deformable image registration algorithms for contour propagation between CT and cone-beam CT images in adaptive head & neck radiotherapy. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175906.
6. Huang H, Lu H, Feng G, Jiang H, Chen J, Cheng J, et al. Determining appropriate timing of adaptive radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma during intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2015;10:192.
7. Li X, Zhang YY, Shi YH, Zhou LH, Zhen X. Evaluation of deformable image registration for contour propagation between CT and cone-beam CT images in adaptive head and neck radiotherapy. *Technol Health Care.* 2016;24 Suppl 2:S747-55.
8. Brown E, Owen R, Harden F, Mengersen K, Oestreich K, Houghton W, et al. Head and neck adaptive radiotherapy: predicting the time to replan. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12(4):460-7.

9. Noble DJ, Yeap PL, Seah SY, Harrison K, Shelley LE, Roman-chikova M, et al. Anatomical change during radiotherapy for head and neck cancer, and its effect on delivered dose to the spinal cord. *Radiother Oncol.* 2019;130:32-8.
10. Morgan HE, Sher DJ. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Cancers Head Neck.* 2020;5:1.
11. Heukelom J, Fuller CD. Head and neck cancer adaptive radiation therapy (ART): conceptual considerations for the informed clinician. *Semin Radiat Oncol.* 2019;29(3):258-73.
12. Maheshwari G, Dhanawat A, Kumar HS, Sharma N, Jakhar SL. Clinical and dosimetric impact of adaptive intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head-and-neck cancer. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(3):600-4.
13. Surucu M, Shah KK, Mescioglu I, Roeske JC, Small Jr W, Choi M, et al. Decision trees predicting tumor shrinkage for head and neck cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2016;15(1):139-45.
14. Chen AM, Yoshizaki T, Hsu S, Mikaeilian A, Cao M. Image-guided adaptive radiotherapy improves acute toxicity during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *J Radiat Oncol.* 2018;7:139-45.
15. Zhang P, Simon A, Rigaud B, Castelli J, Ospina Arango JD, Nassef M, et al. Optimal adaptive IMRT strategy to spare the parotid glands in oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):41-7.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
17. Heukelom J, Kantor ME, Mohamed AS, Elhalawani H, Kocak-Uzel E, Lin T, et al. Differences between planned and delivered dose for head and neck cancer, and their consequences for normal tissue complication probability and treatment adaptation. *Radiother Oncol.* 2020;142:100-6.
18. Mali SB. Adaptive radiotherapy for head neck cancer. *J Maxillofac Oral Surg.* 2016;15(4):549-54.
19. Guidi G, Maffei N, Meduri B, D'Angelo E, Mistretta GM, Ceroni P, et al. A machine learning tool for re-planning and adaptive RT: a multicenter cohort investigation. *Phys Med.* 2016;32(12):1659-66.
20. Kataria T, Gupta D, Goyal S, Bisht SS, Basu T, Abhishek A, et al. Clinical outcomes of adaptive radiotherapy in head and neck cancers. *Br J Radiol.* 2016;89(1062):20160085.
21. Van Beek S, Jonker M, Hamming-Vrieze O, Al-Mamgani A, Navran A, Remeijer P, et al. Protocolised way to cope with anatomical changes in head & neck cancer during the course of radiotherapy. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* 2019;12:34-40.
22. Zhang L, Wang Z, Shi C, Long T, Xu XG. The impact of robustness of deformable image registration on contour propagation and dose accumulation for head and neck adaptive radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2018;19(4):185-94.
23. Belshaw L, Agnew CE, Irvine DM, Rooney KP, McGarry CK. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer reduces the requirement for rescans during treatment due to spinal cord dose. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):189.
24. Esteyrie V, Gleyzolle B, Lusque A, Graff P, Modesto A, Rives M, et al. The GIRAFE phase II trial on MVCT-based 'volumes of the day' and 'dose of the day' addresses when and how to implement adaptive radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2019;16:34-9.
25. Figen M, Öksüz DÇ, Duman E, Prestwich R, Dyker K, Cardale K, et al. Radiotherapy for head and neck cancer: evaluation of triggered adaptive replanning in routine practice. *Front Oncol.* 2020;10:579917.
26. Brouwer CL, Steenbakkens RJ, van der Schaaf A, Sopacua CT, van Dijk LV, Kierkels RG, et al. Selection of head and neck cancer patients for adaptive radiotherapy to decrease xerostomia. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):36-40.

Conflito de interesses

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

Artigo submetido em 14.12.2021 e aprovado em 22.02.2023