

TUMORES PRIMÁRIOS DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL



sumário

TUMORES PRIMÁRIOS DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL - TRATAMENTO COM RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA	3
MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA.....	4
DÚVIDAS CLÍNICAS:	5
GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:	6
OBJETIVO.....	6
CONFLITO DE INTERESSE	6
INTRODUÇÃO	7
REFERÊNCIAS	21
ANEXO I.....	26

TUMORES PRIMÁRIOS DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL - TRATAMENTO COM RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA

Autoria: Sociedade Brasileira de Radioterapia

Participantes: Weltman E, Marta GN, Hanna AS, Gadia R

Elaboração final: 04 de março de 2014.

MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente **câncer primário do sistema nervoso central**, **I** de intervenção **tratamento com radioterapia de intensidade modulada**, **C** de comparação com **radioterapia** e **O** de desfecho **de segurança, a toxicidade e a efetividade**.

Através da elaboração de questões clínicas relevantes e relacionadas com a temática proposta, a partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline - Pubmed; Embase - Elsevier; Lilacs - Bireme; Cochrane Library. Foram selecionados 18 estudos para responder às dúvidas clínicas (**Anexo I**).

DÚVIDAS CLÍNICAS:

1. Há superioridade na distribuição de dose na irradiação de sistema nervoso central com radioterapia de intensidade modulada (IMRT) em relação à radioterapia convencional e conformada?
2. Há menor toxicidade no emprego da radioterapia com intensidade modulada (IMRT) em relação à radioterapia convencional ou conformada para tumores primários de sistema nervoso central?
3. Há impacto em qualidade de vida que justifique a utilização da radioterapia com intensidade modulada (IMRT) quando comparado à radioterapia conformada e convencional?
4. Há diferença de efetividade, controle local ou sobrevida global entre as técnicas de intensidade modulada (IMRT), radioterapia conformada e radioterapia convencional?

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência

C: Relatos de casos (estudos não controlados)

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

OBJETIVO

Avaliar a técnica de radioterapia mais adequada para o tratamento dos pacientes com tumores primários do sistema nervoso central (SNC).

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado

INTRODUÇÃO

Os tumores primários do Sistema Nervoso Central (SNC) correspondem um grupo diverso de neoplasias, originados de diferentes células. Várias maneiras são propostas para classificá-los, como a baseada em subtipos histológicos e/ou moleculares, ou ainda por sítios anatômicos.

Devido à eloquência e importância do SNC, o seu tratamento oncológico envolve estratégia multimodal, já que de maneira geral a neurocirurgia não é capaz de gerar margens livres. A radioterapia tem sua dose ideal limitada pela tolerância das estruturas sadias adjacentes e os tratamentos sistêmicos muitas vezes também tem sua ação limitada pela barreira hematoencefálica. O resultado e efetividade dos tratamentos envolve ao extremo a razão risco/benefício, já que toxicidades tardias podem ser deletérias e com impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.

Especificamente em relação à radioterapia, observou-se nas últimas décadas uma significativa evolução graças à utilização combinada de métodos de imagem e sistemas de planejamento com cálculo da distribuição da dose.

O primeiro método de imagem empregado foi a radiografia simples em que se visualiza a estrutura óssea do paciente e infere quais locais devem ser tratados e quais devem ser protegidos; a dose de tratamento é calculada de uma forma bastante simplista. Esta técnica é chamada de radioterapia convencional (bidimensional ou 2D).

Com a introdução da tomografia como método de imagem para o planejamento radioterápico, passou a ser possível determinar com maior precisão a área a ser tratada, uma vez que o tumor, as áreas de risco para recidiva e os órgãos em risco são definidos e visualizados volumetricamente. Os sistemas de planejamento passaram a demonstrar as distribuições das doses sobre as regiões irradiadas também de forma volumétrica. Essa maneira de planejamento de radioterapia é conhecida como técnica tridimensional conformada (3D). Além do programa de computador mostrar a distribuição da dose de radiação no interior do corpo do paciente, ele apresenta gráficos com a intensidade de dose ao longo de cada estrutura. Isso permite conhecer a informação da potencial toxicidade desses órgãos e se o tumor está sendo ou não adequadamente tratado.

A técnica conformada permitiu avaliar a dose nos locais irradiados, mas não propiciava maneiras de proteger os órgãos em risco da irradiação indesejada. Para solucionar este problema foi desenvolvida a técnica de modulação do feixe de radiação (IMRT). Esta permite que a dose prescrita possa se “moldar” à forma do local a ser irradiado, permitindo máxima proteção das áreas em que se deseja proteger.

EXTRAÇÃO DOS RESULTADOS

- 1- Há superioridade na distribuição de dose na irradiação de sistema nervoso central com radioterapia de intensidade modulada (IMRT) em relação à radioterapia convencional e conformada?**

Diversos estudos demonstraram a superioridade das técnicas conformada e IMRT sobre a convencional em relação à capacidade de melhor distribuir a dose no alvo e preservar as estruturas sadias adjacentes como, por exemplo, a cóclea e a medula espinal¹(**B**).

As vantagens dosimétricas da IMRT em relação às outras técnicas, como, menor irradiação com doses alta de tecido cerebral normal, capacidade de poupar estruturas como hipófise, tronco cerebral, nervo óptico, quiasma, globo ocular, lobo temporal e cóclea, são relevantes e podem levar a tratamentos muito menos mórbidos para os pacientes¹⁻⁹(**B**). Um estudo apontou que a IMRT reduz significativamente a dose em aparelho auditivo quando comparada com a radioterapia convencional (mediana da dose: 36,7 versus 54,2 Gy)¹⁰(**B**). De forma semelhante, outros autores mostraram superioridade da IMRT em relação a radioterapia conformada por diminuir a

dose máxima em medula, nervo óptico, olho e tronco cerebral em 16%, 7%, 15% e 7%, respectivamente ¹¹(**B**). Além disso, a IMRT pode cobrir melhor o volume alvo de tratamento com a dose de irradiação de escolha^{1,3}(**B**).

Recomendação:

Há superioridade das técnicas conformada e IMRT sobre a convencional em relação à capacidade de melhor distribuir a dose no alvo e preservar as estruturas sadias adjacentes. Há ainda vantagens dosimétricas da IMRT que podem levar a tratamentos menos mórbidos para os pacientes.

2- Há menor toxicidade no emprego da radioterapia com intensidade modulada (IMRT) em relação à radioterapia convencional ou conformada para tumores primários de sistema nervoso central?

Os riscos de sequelas secundárias à radioterapia do encéfalo e do neuroeixo estão relacionados a alterações causadas tanto no parênquima cerebral, como na medula espinal e nos nervos cranianos e periféricos. Estas alterações estão condicionadas a doses de tolerância, tanto do ponto de vista quantitativo como volumétrico e já foram bem estabelecidas em fóruns onde foram pesadas as melhores evidências clínicas disponíveis a partir dos relatos da literatura específica¹⁻¹⁷(**B**).

A radioterapia moderna é balizada pelo respeito à tolerância dos tecidos

normais à irradiação, almejando-se minimizar a probabilidade de complicações clínicas **(B)**. Nos tratamentos de tumores do SNC, o volume de encéfalo, tronco cerebral, medula espinal, pares cranianos e nervos periféricos recebendo doses elevadas de radioterapia são cuidadosamente observados no processo de planejamento. Neste sentido o uso de técnicas conformadas planejadas tridimensionalmente é fundamental para em primeiro lugar se saber como a dose vai se distribuir no alvo e nos tecidos normais adjacentes. A possibilidade de se distribuir a dose de maneira adequada depende da técnica utilizada e a IMRT é uma das ferramentas mais modernas neste sentido **(B)**.

Um dos objetivos de preservação da função em que mais se avançou nos últimos anos foi na audição através da proteção seletiva da cóclea com o emprego de IMRT. A área mais emblemática deste avanço foi na possibilidade

de preservar a audição em crianças com meduloblastoma que são submetidas à radioterapia. Relato de preservação da audição em curto¹⁰(B) e longo prazo¹(B) confirmaram esta hipótese , diminuindo a probabilidade surdez grau 3 ou 4 de 63% para 13% no primeiro estudo^{Error! Bookmark not defined.}(B) e para 18,2% no segundo^{Error! Bookmark not defined.}(B). Esta melhora na preservação da audição não impactou negativamente nem do controle da doença¹(B) nem no dano neurocognitivo¹(B).

A preservação da audição em pacientes com Schwannoma vestibular tratados com radioterapia pode também se beneficiar de técnicas como a IMRT e com localização estereotáctica¹(B).

O número de estudos que demonstraram a possibilidade de se realizar

tratamentos seguros em situações anatômicas desfavoráveis, respeitando as doses limitantes estabelecidas pelo QUANTEC quando se utiliza a técnica de IMRT é muito elevado. Da mesma forma, o uso de IMRT permite tratamentos mais intensivos pelo hipofracionamento ou reforço de dose concomitante e a reirradiação em casos de recidiva¹⁻²⁵(**B**).

Recomendação:

Há menor toxicidade no emprego da radioterapia com intensidade modulada (IMRT) em relação à radioterapia convencional ou conformada para tumores primários de sistema nervoso central, permitindo distribuir a dose de maneira adequada, melhorando inclusive a preservação da audição.

3- Há impacto em qualidade de vida que justifique a utilização da radioterapia com intensidade modulada (IMRT) quando comparado à radioterapia conformada e convencional?

A qualidade de vida é um desfecho de quantificação complexa e com várias incertezas, partindo desde a dificuldade de sua definição e passando pela subjetividade de sua mensuração¹(B). Usualmente a presença de toxicidade tardia relacionada ao tratamento, como cegueira, surdez, pneumonite, comprometimento neurocognitivo e a incidência de segunda neoplasia podem entrar na equação, porém o impacto que cada sequela gera no paciente é de difícil entendimento.

Consequentemente, o prognóstico de cada entidade neoplásica

permitirá a observação destes eventos no seguimento clínico dos pacientes, já que na maioria das vezes a sua incidência ocorre tardiamente ao tratamento. Para exemplificar essa dificuldade, um estudo envolvendo crianças com meduloblastoma tratadas com cirurgia seguida de quimioterapia baseada em cisplatina concomitante à irradiação craniospinal, o uso de IMRT levou a menores índices de ototoxicidade¹⁰(**B**), mas esse ganho objetivo não se traduziu em melhoras nos índices de declínio em habilidade intelectual não verbal, habilidade visual/espacial, velocidade de processamento ou destreza motora fina¹(**B**).

Outro estudo envolvendo pacientes com ependimoma intracraniano mostrou, através de análises de QI (quociente de inteligência) e de funcionalidade (escala de comportamento adaptativo – VABS), que o uso de IMRT quando comparado à irradiação conformada levou a menor detrimento

destes indicadores em cinco anos de seguimento¹(**B**). De maneira semelhante, outros estudos demonstraram ganhos na preservação do QI e/ou funcionalidade neurocognitiva em função do uso de IMRT ante à irradiação conformada em pacientes com germinomas, gliomas de alto grau e craniofaringeomas¹⁻³(**B**).

Recomendação:

Considera-se qualidade de vida, em pacientes com tumores de sistema nervoso central, a presença de ototoxicidade tardia relacionada ao tratamento, comprometimento neurocognitivo e a incidência de segunda neoplasia; para tais índices, o tratamento com IMRT demonstra ser mais eficaz.

4- Há diferença de efetividade, controle local ou sobrevida global entre as técnicas de intensidade modulada (IMRT), radioterapia conformada e radioterapia convencional?

Uma grande preocupação relacionada ao uso da técnica de IMRT é o risco de falhas marginais ao tumor, já que com esta técnica tecidos saudáveis que estão ao redor do alvo de tratamento recebem menor quantidade de doses de irradiação quando comparada com as técnicas de radioterapia convencional e conformada.

Para alguns tipos de tumores do SNC taxas comparáveis de controle da doença foram encontradas^{1,19}(B). Em uma série de pacientes portadores de meningioma submetidos à IMRT e ressecção cirúrgica completa do tumor, a

taxa de controle local foi de 82%. Para os mesmos pacientes, a taxa de controle local histórica é de 75% a 80%¹(**B**). Já em uma série de crianças portadoras de glioma de baixo grau submetidas à IMRT a taxa de sobrevida global em 8 anos foi de 93,7% enquanto nas séries históricas esta taxa foi de 82% a 96%¹(**B**). Não existem estudos clínicos prospectivos comparando as taxas de controle da doença e sobrevida global entre as diferentes técnicas.

Recomendação:

A IMRT é a técnica que apresenta a melhor distribuição de dose de irradiação no SNC, com grande capacidade de proteger estruturas sadias, associada a uma menor taxa de complicações e toxicidade e apresenta taxas de controle local e sobrevida global semelhantes as técnicas convencional e conformada.

REFERÊNCIAS

1. Breen SL, Kehagioglou P, Usher C, Plowman PN. A comparison of conventional, conformal and intensity-modulated coplanar radiotherapy plans for posterior fossa treatment. *Br J Radiol.* 2004;77(921):768-74.
2. Chen MJ, Santos Ada S, Sakuraba RK, Lopes CP, Gonçalves VD, Weltman E, Ferrigno R, Cruz JC. Intensity-modulated and 3D-conformal radiotherapy for whole-ventricular irradiation as compared with conventional whole-brain irradiation in the management of localized central nervous system germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):608-14.
3. Sakanaka K, Mizowaki T, Hiraoka M. Dosimetric advantage of intensity-modulated radiotherapy for whole ventricles in the treatment of localized intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):e273-80.
4. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editor's introduction to QUANTEC: A users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76 (3 Suppl): S1 - S2

- 5.** Paulino AC, Lobo M, Teh BS, et al. Ototoxicity after intensity-modulated radiation therapy and cisplatin-based chemotherapy in children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:1445-1450.
- 6.** Paulino AC, Mazloom A, Teh BS, et al. Local control after craniospinal irradiation, intensity modulated boost, and chemotherapy in childhood medulloblastoma. *Cancer.* 2011;117(3):635-641.
- 7.** Jain N, Krull KR, Brouwers P, Chintagumpala MM, Woo SY. Neuropsychological outcome following intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(2):275-279.
- 8.** Thomas C, Di Maio Salvatore, Ma R, et al. Hearing preservation following fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: prognostic implications of cochlear dose. *J Neurosurg.* 2007;107(5):917-926
- 9.** Schroeder TM, Chintagumpala M, Okcu MF, Chiu JK, Teh BS, Woo SY, Paulino AC. Intensity-modulated radiation therapy in childhood ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(4):987-93.
- 10.** Brodin NP, Vogelius IR, Maraldo MV, af Rosenschold PM, Aznar MC, Kiil-Berthelsen A, Nilsson P, Bjork-Eriksson T, Specht L, Bentzen SM. Life Years

Lost—Comparing Potentially Fatal Late Complications After Radiotherapy for Pediatric Medulloblastoma on a Common Scale. *Cancer* 2012;118:5432-40.

11. Jain N, Krull KR, Brouwers P, Chintagumpala MM, Woo SY. Neuropsychological Outcome Following Intensity-Modulated Radiation Therapy for Pediatric Medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:275–279.

12. Netson KL, Conklin HM, Wu S, Xiong X, Merchant TE. A 5-Year Investigation of Children’s Adaptive Functioning Following Conformal Radiation Therapy for Localized Ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1): 217 – 223.

13. Qi XS, Stinauer M, Rogers B, Madden JR, Wilkening GN, Liu AK. Potential for Improved Intelligence Quotient Using Volumetric Modulated Arc Therapy Compared With Conventional 3-Dimensional Conformal Radiation for Whole-Ventricular Radiation in Children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84 (5): 1206–1211.

14. Amelio D, Lorentini S, Schwarz M, Amichetti A. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: A systematic review on clinical and technical issues. *Radiother Oncol* 2010;97(3):361–369.

- 15.** Merchant TE, Kun LE, Hua CH, Wu S, Xiong X. Disease Control After Reduced Volume Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy for Childhood Craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85 (4): e187-e192.
- 16.** Polkinghorn WR, Dunkel IJ, Souweidane MM et al. Disease control and ototoxicity using intensity-modulated radiation therapy tumor-bed boost for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):15-20.
- 17.** Schroeder TM, Chintagumpala M, Okcu MF et al. Intensity-modulated radiation therapy in childhood ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(4):987-993
- 18.** Paulino AC, Mazloom A, Terashima K et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in pediatric low-grade glioma. *Cancer*. 2013 Apr 30. doi: 10.1002/cncr.28118.
- 19.** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12. PMID: 2513979

20. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.Htm

ANEXO I

1. Pergunta Estruturada

P – portadores de câncer primário do sistema nervoso central
I – tratamento com radioterapia
C –
O – segurança, a toxicidade e a efetividade das técnicas de radioterapia

2. Estratégia de Busca de Evidência

2.1. PubMed-Medline (10/04/2013)

Estratégia de busca 1

(Glioma [Mesh] OR Gliomas OR Glial Cell Tumors OR Glial Cell Tumor OR Tumor, Glial Cell OR Tumors, Glial Cell OR Mixed Glioma OR Glioma, Mixed OR Gliomas, Mixed OR Mixed Gliomas OR Malignant Glioma OR Glioma, Malignant OR Gliomas, Malignant OR Malignant Gliomas) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated [Mesh] OR Intensity-Modulated Radiotherapies OR Intensity-Modulated Radiotherapy OR Radiotherapies, Intensity-Modulated OR Radiotherapy, Intensity Modulated OR IMRT OR Volumetric-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Volumetric-Modulated OR Arc Therapy, Volumetric-Modulated OR Therapies, Volumetric-Modulated Arc OR Therapy, Volumetric-Modulated Arc OR Volumetric Modulated Arc Therapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapies OR Intensity-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Intensity-Modulated OR Arc Therapy, Intensity-Modulated OR Intensity Modulated Arc Therapy OR Intensity-Modulated Arc Therapies OR Therapies, Intensity-Modulated Arc OR Therapy, Intensity-Modulated Arc OR Helical Tomotherapy OR Helical Tomotherapies OR Tomotherapies, Helical OR Tomotherapy, Helical) AND (Radiotherapy, Conformal [Mesh] OR Conformal Radiotherapies OR Radiotherapies, Conformal OR Conformal Radiotherapy OR

Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR Radiotherapy Dosage OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR "3D radiotherapy" OR "tridimensional radiotherapy" OR "3D RT" OR "3DRT" OR "3DCRT" OR "CRT" OR "3D-CRT") OR(Conventional radiotherapy OR "2D radiotherapy" OR "2D RT" OR "2DRT" OR "2D-CRT OR "standard radiotherapy" OR "two-dimensional radiotherapy")

Estratégia de busca 2

(Lymphoma [Mesh] OR Lymphomas OR Sarcoma, Germinoblastic OR Germinoblastic Sarcoma OR Germinoblastic Sarcomas OR Sarcomas, Germinoblastic OR Reticulolymphosarcoma OR Reticulolymphosarcomas OR Germinoblastoma OR Germinoblastomas OR Lymphoma, Malignant OR Lymphomas, Malignant OR Malignant Lymphoma OR Malignant Lymphomas) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated [Mesh] OR Intensity-Modulated Radiotherapies OR Intensity-Modulated Radiotherapy OR Radiotherapies, Intensity-Modulated OR Radiotherapy, Intensity Modulated OR IMRT OR Volumetric-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Volumetric-Modulated OR Arc Therapy, Volumetric-Modulated OR Therapies, Volumetric-Modulated Arc OR Therapy, Volumetric-Modulated Arc OR Volumetric Modulated Arc Therapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapies OR Intensity-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Intensity-Modulated OR Arc Therapy, Intensity-Modulated OR Intensity Modulated Arc Therapy OR Intensity-Modulated Arc Therapies OR Therapies, Intensity-Modulated Arc OR Therapy, Intensity-Modulated Arc OR Helical Tomotherapy OR Helical Tomotherapies OR Tomotherapies, Helical OR Tomotherapy, Helical) AND (Radiotherapy, Conformal [Mesh] OR Conformal Radiotherapies OR Radiotherapies, Conformal OR Conformal Radiotherapy OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR Radiotherapy Dosage OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR "3D radiotherapy" OR "tridimensional radiotherapy" OR "3D RT" OR "3DRT" OR "3DCRT" OR "CRT" OR "3D-CRT") OR (Conventional radiotherapy OR "2D radiotherapy" OR "2D RT" OR "2DRT" OR "2D-CRT OR "standard radiotherapy" OR "two-dimensional radiotherapy")

Estratégia de busca 3

(Ependymoma [Mesh] OR Ependymomas OR Anaplastic Ependymoma OR Anaplastic Ependymomas OR Ependymoma, Anaplastic OR Ependymomas, Anaplastic OR Ependymoma, Papillary OR Ependymomas, Papillary OR Papillary Ependymomas OR Papillary Ependymoma OR Cellular Ependymoma OR Clear Cell Ependymoma OR Ependymoma, Myxopapillary OR Ependymomas, Myxopapillary OR Myxopapillary Ependymoma OR Myxopapillary Ependymomas) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated [Mesh] OR Intensity-Modulated Radiotherapies OR Intensity-Modulated Radiotherapy OR Radiotherapies, Intensity-Modulated OR Radiotherapy, Intensity Modulated OR IMRT OR Volumetric-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Volumetric-Modulated OR Arc Therapy, Volumetric-Modulated OR Therapies, Volumetric-Modulated Arc OR Therapy, Volumetric-Modulated Arc OR Volumetric Modulated Arc Therapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapies OR Intensity-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Intensity-Modulated OR Arc Therapy, Intensity-Modulated OR Intensity Modulated Arc Therapy OR Intensity-Modulated Arc Therapies OR Therapies, Intensity-Modulated Arc OR Therapy, Intensity-Modulated Arc OR Helical Tomotherapy OR Helical Tomotherapies OR Tomotherapies, Helical OR Tomotherapy, Helical) AND (Radiotherapy, Conformal [Mesh] OR Conformal Radiotherapies OR Radiotherapies, Conformal OR Conformal Radiotherapy OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR Radiotherapy Dosage OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR "3D radiotherapy" OR "tridimensional radiotherapy" OR "3D RT" OR "3DRT" OR "3DCRT" OR "CRT" OR "3D-CRT") OR(Conventional radiotherapy OR "2D radiotherapy" OR "2D RT" OR "2DRT" OR "2D-CRT OR "standard radiotherapy" OR "two-dimensional radiotherapy")

Estratégia de busca 4

(Choroid Plexus Neoplasms [Mesh] OR Choroid Plexus Tumors OR Choroid Plexus Tumor OR Neoplasms, Choroid Plexus OR Choroid Plexus Neoplasm OR Neoplasm, Choroid Plexus OR Choroid Plexus Neoplasms, Primary OR Primary Choroid Plexus Neoplasms) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated [Mesh] OR Intensity-Modulated Radiotherapies OR Intensity-Modulated Radiotherapy OR Radiotherapies, Intensity-Modulated OR Radiotherapy, Intensity Modulated OR IMRT OR Volumetric-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Volumetric-Modulated OR Arc Therapy, Volumetric-Modulated OR Therapies, Volumetric-Modulated Arc OR Therapy, Volumetric-Modulated Arc OR Volumetric Modulated Arc Therapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapies OR Intensity-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Intensity-Modulated OR Arc Therapy, Intensity-Modulated OR Intensity Modulated Arc Therapy OR Intensity-Modulated Arc Therapies OR Therapies, Intensity-Modulated Arc OR Therapy, Intensity-Modulated Arc OR Helical Tomotherapy OR Helical Tomotherapies OR Tomotherapies, Helical OR Tomotherapy, Helical) AND (Radiotherapy, Conformal [Mesh] OR Conformal Radiotherapies OR Radiotherapies, Conformal OR Conformal Radiotherapy OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR Radiotherapy Dosage OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR "3D radiotherapy" OR "tridimensional radiotherapy" OR "3D RT" OR "3DRT" OR "3DCRT" OR "CRT" OR "3D-CRT") OR(Conventional radiotherapy OR "2D radiotherapy" OR "2D RT" OR "2DRT" OR "2D-CRT OR "standard radiotherapy" OR "two-dimensional radiotherapy")

Estratégia de busca 5

(Meningioma [Mesh] OR Meningiomas OR Angioblastic Meningioma OR Angioblastic Meningiomas OR Meningioma, Angioblastic OR Meningiomas, Angioblastic OR Cerebral Convexity Meningioma OR Cerebral Convexity Meningiomas OR Convexity Meningioma, Cerebral OR Convexity Meningiomas, Cerebral OR Meningioma, Cerebral Convexity OR Meningiomas, Cerebral Convexity OR Clear Cell Meningioma OR Clear Cell Meningiomas OR Meningioma, Clear Cell OR Meningiomas, Clear Cell OR Fibrous Meningioma OR Fibrous Meningiomas OR Meningioma, Fibrous OR Meningiomas, Fibrous OR Hemangioblastic Meningioma OR Hemangioblastic OR Meningiomas OR Meningioma, Hemangioblastic OR Meningiomas, Hemangioblastic OR Hemangiopericytic Meningioma OR Hemangiopericytic Meningiomas OR Meningioma, Hemangiopericytic OR Meningiomas, Hemangiopericytic OR Intracranial Meningioma OR Intracranial Meningiomas OR Meningioma, Intracranial OR Meningiomas, Intracranial OR Intraorbital Meningioma OR Intraorbital Meningiomas OR Meningioma, Intraorbital OR Meningiomas, Intraorbital OR Intraventricular Meningioma OR Intraventricular Meningiomas OR Meningioma, Intraventricular OR Meningiomas, Intraventricular OR Malignant Meningioma OR Malignant Meningiomas OR Meningioma, Malignant OR Meningiomas, Malignant

OR Meningiomas, Multiple OR Meningioma, Multiple OR Multiple Meningioma OR Multiple Meningiomas OR Meningiomatosis OR Meningiomas OR Meningotheliomatous Meningioma OR Meningioma, OR Meningotheliomatous OR Meningiomas, Meningotheliomatous OR Meningotheliomatous Meningiomas OR Microcystic Meningioma OR Meningioma, Microcystic OR Meningiomas, Microcystic OR Microcystic Meningiomas OR Olfactory Groove Meningioma OR Groove Meningiomas, Olfactory OR Meningioma, Olfactory Groove OR Meningiomas, Olfactory Groove OR Olfactory Groove Meningiomas OR Papillary Meningioma OR Meningioma, Papillary OR Meningiomas, Papillary OR Papillary Meningiomas OR Parasagittal Meningioma OR Meningioma, Parasagittal OR Meningiomas, OR Parasagittal OR Parasagittal Meningiomas OR Posterior Fossa OR Meningioma OR Meningioma, Posterior Fossa OR Meningiomas, OR Posterior Fossa OR Posterior Fossa Meningiomas OR Psammomatous Meningioma OR Meningioma, Psammomatous OR Meningiomas, Psammomatous OR Psammomatous Meningiomas OR Secretory Meningioma OR Meningioma, Secretory OR Meningiomas, Secretory OR Secretory Meningiomas OR Sphenoid OR Wing Meningioma OR Meningioma, Sphenoid Wing OR Meningiomas, Sphenoid Wing OR Sphenoid Wing Meningiomas OR Wing Meningioma, Sphenoid OR Wing Meningiomas, Sphenoid OR Spinal Meningioma OR Meningioma, Spinal OR Meningiomas, Spinal OR Spinal Meningiomas OR Transitional Meningioma OR Meningioma, Transitional OR Meningiomas, Transitional OR Transitional Meningiomas OR Xanthomatous Meningioma OR Meningioma, Xanthomatous OR

Meningiomas, Xanthomatous OR Xanthomatous Meningiomas OR Angiomatous Meningioma OR Angiomatous Meningiomas OR Meningioma, Angiomatous OR Meningiomas, Angiomatous OR Benign Meningioma OR Benign OR Meningiomas OR Meningioma, Benign OR Meningiomas, Benign) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated [Mesh] OR Intensity-Modulated Radiotherapies OR Intensity-Modulated Radiotherapy OR Radiotherapies, Intensity-Modulated OR Radiotherapy, Intensity Modulated OR IMRT OR Volumetric-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Volumetric-Modulated OR Arc Therapy, Volumetric-Modulated OR Therapies, Volumetric-Modulated Arc OR Therapy, Volumetric-Modulated Arc OR Volumetric Modulated Arc Therapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapies OR Intensity-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Intensity-Modulated OR Arc Therapy, Intensity-Modulated OR Intensity Modulated Arc Therapy OR Intensity-Modulated Arc Therapies OR Therapies, Intensity-Modulated Arc OR Therapy, Intensity-Modulated Arc OR Helical Tomotherapy OR Helical Tomotherapies OR Tomotherapies, Helical OR Tomotherapy, Helical) AND (Radiotherapy, Conformal [Mesh] OR Conformal Radiotherapies OR Radiotherapies, Conformal OR Conformal Radiotherapy OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR Radiotherapy Dosage OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR "3D radiotherapy" OR "tridimensional radiotherapy" OR "3D RT" OR "3DRT" OR "3DCRT" OR "CRT" OR "3D-CRT") OR(Conventional radiotherapy OR "2D radiotherapy" OR "2D RT" OR "2DRT" OR "2D-CRT OR "standard radiotherapy" OR "two-dimensional radiotherapy")

Estratégia de busca 6

(Neuroma, Acoustic [Mesh] OR Acoustic Neuromas OR Neuromas, Acoustic OR Acoustic Tumor OR Acoustic Tumors OR Tumor, Acoustic OR Tumors, Acoustic OR Neurilemmoma, Acoustic OR Acoustic Neurilemmoma OR Acoustic Neurilemmomas OR Neurilemmomas, Acoustic OR Vestibular Schwannoma OR Neurinoma of the Acoustic Nerve OR Neurinoma, Acoustic OR Acoustic Neurinoma OR Acoustic Neurinomas OR Neurinomas, Acoustic OR Schwannoma, Acoustic OR Acoustic Schwannoma OR Acoustic Schwannomas OR Schwannomas, Acoustic OR Schwannoma, Vestibular OR Schwannomas, Vestibular OR Vestibular Schwannomas OR Acoustic Neuroma OR Neurilemoma, Acoustic OR Acoustic Neurilemoma OR Acoustic Neurilemmas OR Neurilemmas, Acoustic OR Cerebellopontine Angle Acoustic Neuroma OR Acoustic Neuroma, Cerebellopontine Angle OR Neuroma, Acoustic, Unilateral OR Melanocytic Vestibular Schwannoma OR Melanocytic Vestibular Schwannomas OR Schwannoma, Melanocytic Vestibular OR Schwannomas, Melanocytic Vestibular OR Vestibular Schwannoma, Melanocytic OR Vestibular Schwannomas, Melanocytic OR Angle Tumor OR Cerebellopontine Angle Tumor) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated [Mesh] OR Intensity-Modulated Radiotherapies OR Intensity-Modulated Radiotherapy OR Radiotherapies, Intensity-Modulated OR Radiotherapy, Intensity Modulated OR IMRT OR Volumetric-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Volumetric-Modulated OR Arc Therapy, Volumetric-

Modulated OR Therapies, Volumetric-Modulated Arc OR Therapy, Volumetric-Modulated Arc OR Volumetric Modulated Arc Therapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapies OR Intensity-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Intensity-Modulated OR Arc Therapy, Intensity-Modulated OR Intensity Modulated Arc Therapy OR Intensity-Modulated Arc Therapies OR Therapies, Intensity-Modulated Arc OR Therapy, Intensity-Modulated Arc OR Helical Tomotherapy OR Helical Tomotherapies OR Tomotherapies, Helical OR Tomotherapy, Helical) AND (Radiotherapy, Conformal [Mesh] OR Conformal Radiotherapies OR Radiotherapies, Conformal OR Conformal Radiotherapy OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR Radiotherapy Dosage OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR "3D radiotherapy" OR "tridimensional radiotherapy" OR "3D RT" OR "3DRT" OR "3DCRT" OR "CRT" OR "3D-CRT") OR(Conventional radiotherapy OR "2D radiotherapy" OR "2D RT" OR "2DRT" OR "2D-CRT OR "standard radiotherapy" OR "two-dimensional radiotherapy")

Estratégia de busca 7

(Craniopharyngioma [Mesh] OR Craniopharyngiomas OR Neoplasm, Rathke's Cleft OR Neoplasm, Rathkes Cleft OR Rathke's Pouch Tumor OR Rathkes Pouch Tumor OR Tumor, Rathke's Pouch OR Rathke Pouch Tumor OR Tumor, Rathke Pouch OR Rathke's Cleft Neoplasm OR Rathkes Cleft Neoplasm OR Neoplasm, Rathke Cleft OR Rathke Cleft Neoplasm OR Craniopharyngioma, Papillary OR Craniopharyngiomas, Papillary OR Papillary Craniopharyngioma OR Papillary Craniopharyngiomas OR Craniopharyngioma, Child OR Child Craniopharyngioma OR Child Craniopharyngiomas OR Craniopharyngiomas, Child OR Craniopharyngioma, Adamantinous OR Adamantinous Craniopharyngioma OR Adamantinous Craniopharyngiomas OR Craniopharyngiomas, Adamantinous OR Craniopharyngioma, Adult OR Adult Craniopharyngioma OR Adult Craniopharyngiomas OR Craniopharyngiomas, Adult) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated [Mesh] OR Intensity-Modulated Radiotherapies OR Intensity-Modulated Radiotherapy OR Radiotherapies, Intensity-Modulated OR Radiotherapy, Intensity Modulated OR IMRT OR Volumetric-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Volumetric-Modulated OR Arc Therapy, Volumetric-Modulated OR Therapies, Volumetric-Modulated Arc OR Therapy, Volumetric-Modulated Arc OR Volumetric Modulated Arc Therapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapies OR Intensity-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Intensity-Modulated OR Arc Therapy, Intensity-Modulated OR Intensity Modulated Arc

Therapy OR Intensity-Modulated Arc Therapies OR Therapies, Intensity-Modulated Arc OR Therapy, Intensity-Modulated Arc OR Helical Tomotherapy OR Helical Tomotherapies OR Tomotherapies, Helical OR Tomotherapy, Helical) AND (Radiotherapy, Conformal [Mesh] OR Conformal Radiotherapies OR Radiotherapies, Conformal OR Conformal Radiotherapy OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR Radiotherapy Dosage OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR "3D radiotherapy" OR "tridimensional radiotherapy" OR "3D RT" OR "3DRT" OR "3DCRT" OR "CRT" OR "3D-CRT") OR(Conventional radiotherapy OR "2D radiotherapy" OR "2D RT" OR "2DRT" OR "2D-CRT OR "standard radiotherapy" OR "two-dimensional radiotherapy")

Estratégia de busca 8

(Pituitary Neoplasms [Mesh] OR Neoplasm, Pituitary OR Neoplasms, Pituitary OR Pituitary Neoplasm OR Pituitary Tumors OR Pituitary Tumor OR Tumor, Pituitary OR Tumors, Pituitary OR Pituitary Adenoma OR Adenoma, Pituitary OR Adenomas, Pituitary OR Pituitary Adenomas OR Pituitary Carcinoma OR Carcinoma, Pituitary OR Carcinomas, Pituitary OR Pituitary Carcinomas OR Cancer of the Pituitary OR Pituitary Cancer OR Cancer, Pituitary OR Cancers, Pituitary OR Cancer of Pituitary OR Pituitary Cancers) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated [Mesh] OR Intensity-Modulated Radiotherapies OR Intensity-

Modulated Radiotherapy OR Radiotherapies, Intensity-Modulated OR Radiotherapy, Intensity Modulated OR IMRT OR Volumetric-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Volumetric-Modulated OR Arc Therapy, Volumetric-Modulated OR Therapies, Volumetric-Modulated Arc OR Therapy, Volumetric-Modulated Arc OR Volumetric Modulated Arc Therapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapies OR Intensity-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Intensity-Modulated OR Arc Therapy, Intensity-Modulated OR Intensity Modulated Arc Therapy OR Intensity-Modulated Arc Therapies OR Therapies, Intensity-Modulated Arc OR Therapy, Intensity-Modulated Arc OR Helical Tomotherapy OR Helical Tomotherapies OR Tomotherapies, Helical OR Tomotherapy, Helical) AND (Radiotherapy, Conformal [Mesh] OR Conformal Radiotherapies OR Radiotherapies, Conformal OR Conformal Radiotherapy OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR Radiotherapy Dosage OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR "3D radiotherapy" OR "tridimensional radiotherapy" OR "3D RT" OR "3DRT" OR "3DCRT" OR "CRT" OR "3D-CRT") OR(Conventional radiotherapy OR "2D radiotherapy" OR "2D RT" OR "2DRT" OR "2D-CRT OR "standard radiotherapy" OR "two-dimensional radiotherapy")

Estratégia de busca 9

(Pinealoma [Mesh] OR Pinealomas OR Pineal Gland Tumor OR Pineal Gland Tumors OR Tumor, Pineal Gland OR Tumors, Pineal Gland OR Pineal Parenchymal Tumors OR Pineal Parenchymal Tumor OR Tumor, Pineal Parenchymal OR Tumors, Pineal Parenchymal OR Pineal Tumors OR Pineal Tumor OR Tumor, Pineal OR Tumors, Pineal OR Neoplasms, Pineal OR Neoplasm, Pineal OR Pineal Neoplasm OR Pineal Neoplasms OR Pineoblastoma OR Pineoblastomas OR Mixed Pineocytoma-Pineoblastoma OR Mixed Pineocytoma Pineoblastoma OR Mixed Pineocytoma-Pineoblastomas OR Pineocytoma-Pineoblastoma, Mixed OR Pineocytoma-Pineoblastomas, Mixed OR Pinealocytoma OR Pinealocytomas OR Pineocytoma OR Pineocytomas OR germinoma OR germinomas OR Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"[Mesh] OR Germ Cell and Embryonic Neoplasms OR Neoplasms, Germ Cell and Embryonic OR Germ Cell and Embryonal Neoplasms OR Cancer, Embryonal and Mixed OR Neoplasms, Germ Cell OR Germ Cell Tumor OR Germ Cell Tumors OR Tumor, Germ Cell OR Tumors, Germ Cell OR Germ Cell Neoplasms OR Neoplasms, Embryonal OR Embryonal Neoplasm OR Neoplasm, Embryonal OR Embryonal Neoplasms OR Neoplasms, Embryonal and Mixed OR Cancer, Embryonal OR Cancers, Embryonal OR Embryonal Cancer OR Embryonal Cancers OR Germ Cell Cancer OR Cancer, Germ Cell OR Cancers, Germ Cell OR Germ Cell Cancers) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated [Mesh] OR Intensity-Modulated

Radiotherapies OR Intensity-Modulated Radiotherapy OR Radiotherapies, Intensity-Modulated OR Radiotherapy, Intensity Modulated OR IMRT OR Volumetric-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Volumetric-Modulated OR Arc Therapy, Volumetric-Modulated OR Therapies, Volumetric-Modulated Arc OR Therapy, Volumetric-Modulated Arc OR Volumetric Modulated Arc Therapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapies OR Intensity-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Intensity-Modulated OR Arc Therapy, Intensity-Modulated OR Intensity Modulated Arc Therapy OR Intensity-Modulated Arc Therapies OR Therapies, Intensity-Modulated Arc OR Therapy, Intensity-Modulated Arc OR Helical Tomotherapy OR Helical Tomotherapies OR Tomotherapies, Helical OR Tomotherapy, Helical) AND (Radiotherapy, Conformal [Mesh] OR Conformal Radiotherapies OR Radiotherapies, Conformal OR Conformal Radiotherapy OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR Radiotherapy Dosage OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR "3D radiotherapy" OR "tridimensional radiotherapy" OR "3D RT" OR "3DRT" OR "3DCRT" OR "CRT" OR "3D-CRT") OR(Conventional radiotherapy OR "2D radiotherapy" OR "2D RT" OR "2DRT" OR "2D-CRT OR "standard radiotherapy" OR "two-dimensional radiotherapy")

Estratégia de busca 10

(Medulloblastoma [Mesh] OR Medulloblastomas OR Melanocytic Medulloblastoma OR Medulloblastoma, Melanocytic OR Medulloblastomas, Melanocytic OR Melanocytic Medulloblastomas OR Medulloblastoma, Childhood OR Childhood Medulloblastoma OR Childhood Medulloblastomas OR Medulloblastomas, Childhood OR Medullomyoblastoma OR Medullomyoblastomas OR Arachnoidal Cerebellar Sarcoma, Circumscribed OR Sarcoma, Cerebellar, Circumscribed Arachnoidal OR Medulloblastoma, Desmoplastic OR Desmoplastic Medulloblastoma OR Desmoplastic Medulloblastomas OR Medulloblastomas, Desmoplastic OR Medulloblastoma, Adult OR Adult Medulloblastoma OR Adult Medulloblastomas OR Medulloblastomas, Adult) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated [Mesh] OR Intensity-Modulated Radiotherapies OR Intensity-Modulated Radiotherapy OR Radiotherapies, Intensity-Modulated OR Radiotherapy, Intensity Modulated OR IMRT OR Volumetric-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Volumetric-Modulated OR Arc Therapy, Volumetric-Modulated OR Therapies, Volumetric-Modulated Arc OR Therapy, Volumetric-Modulated Arc OR Volumetric Modulated Arc Therapy OR Volumetric-Modulated Arc Therapies OR Intensity-Modulated Arc Therapy OR Arc Therapies, Intensity-Modulated OR Arc Therapy, Intensity-Modulated OR Intensity Modulated Arc Therapy OR Intensity-Modulated Arc Therapies OR Therapies, Intensity-Modulated Arc OR Therapy, Intensity-Modulated Arc OR Helical Tomotherapy OR Helical Tomotherapies OR Tomotherapies, Helical OR Tomotherapy, Helical) AND (Radiotherapy, Conformal

[Mesh] OR Conformal Radiotherapies OR Radiotherapies, Conformal OR Conformal Radiotherapy OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR Radiotherapy Dosage OR Radiotherapy Planning, Computer-Assisted OR "3D radiotherapy" OR "tridimensional radiotherapy" OR "3D RT" OR "3DRT" OR "3DCRT" OR "CRT" OR "3D-CRT") OR(Conventional radiotherapy OR "2D radiotherapy" OR "2D RT" OR "2DRT" OR "2D-CRT OR "standard radiotherapy" OR "two-dimensional radiotherapy")

3. Seleção dos estudos

Inicialmente selecionados pelo título, sequencialmente pelo resumo, e por fim através de seu texto completo, sendo este último submetido a avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos.

A população estudada foi composta por pacientes do sexo masculino e feminino, de todas as idades, portadores de câncer primário do sistema nervoso central independente do tipo histológico, do estadiamento, do contexto

de tratamento (neoadjuvante, radical ou adjuvante) e da presença de comorbidades.

3.1. Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, espanhola ou inglesa.

3.2. Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

3.3. Avaliação crítica e força da evidência

Os artigos foram selecionados a partir da avaliação crítica utilizando os instrumentos (scores) propostos por Jadad¹⁹ e Oxford²⁰; foram usadas as referências com maior grau de evidência.

Os artigos foram selecionados a partir de avaliação crítica para busca principalmente de ensaios clínicos aleatorizados de fase III.

4. Extração dos resultados e recomendação

As recomendações foram elaboradas a partir de discussão com o grupo elaborador composto por três membros da Sociedade Brasileira de Radioterapia. A diretriz foi revisada por um grupo especializado.

