

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Programa de residência médica em Radioterapia

Yasmine Nadaf Akel Vieiralves

**Sequência De Tomografia Ideal Para Planejamento De Radioterapia
Estereotáxica De Tumores De Pulmão: Implicações Dosimétricas e
Financeiras**

Rio de Janeiro 2018

Yasmine Nadaf Akel Vieiralves

**Sequência De Tomografia Ideal Para Planejamento De Radioterapia
Estereotática De Tumores De Pulmão: Implicações Dosimétricas e
Financeiras**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional
de Câncer José Alencar Gomes
da Silva como requisito parcial
para a conclusão do curso de
residência médica em
Radioterapia

Orientadora: Carolina Seixas Dubeux

Rio de Janeiro - 2018

Orientadora: Carolina Seixas Dubeux

Médica Radio-Oncologista do INCA

Coordenadora do Departamento de Radio-Oncologia Torácica

E-mail: cseixas@inca.gov.br; carolseixas@globo.com

Telefone: (021) 98885-3238

Pesquisadora: Yasmine Nadaf Akel Vieiralves

Médica Residente de Radio-Oncologia do INCA

E-mail: yasmine_nadaf@hotmail.com

Telefone: (021) 97547-5313

Aspectos Éticos da Pesquisa

Os autores se comprometem a cumprir as exigências da Resolução 466/12 e outras normas e resoluções do CNS. A pesquisa será realizada sem a coleta dos nomes e matrículas dos pacientes, nem serão utilizados fotos ou outros dispositivos que possam identificar cada indivíduo, mantendo suas identidades preservadas.

Os resultados encontrados serão analisados em conjunto, desta forma, não há de maneira alguma prejuízo para o paciente objeto da pesquisa, nem violação das normas e regulamentações da CNS/MS. Anteriormente ao início da pesquisa, o projeto de pesquisa será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do INCA para sua aprovação, sem a qual a pesquisa não poderá ser realizada, respeitando, assim, os aspectos éticos, conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Resumo

Introdução: Pacientes que recebem tratamento com Radioterapia Estereotáxica Ablativa (SABR) de pulmão são submetidos a uma tomografia por emissão de pósitrons (PET 3D) com finalidade diagnóstica e a uma tomografia quadridimensional (TC 4D) de planejamento. Alguns estudos sugerem benefício do uso da tomografia por emissão de pósitrons quadridimensional (PET 4D) na melhor definição do volume alvo de tratamento porém faltam estudos para suportar seu uso rotineiro na prática clínica.

Hipótese: O uso do PET 4D para planejamento de SABR é equivalente tanto volumetricamente quanto dosimetricamente ao modelo padrão (fusão da TC 4D com PET 3D).

Objetivos: Comparar os planos de tratamento baseados em TC 4D e PET 3D com PET 4D no que se refere às diferenças nos volumes absolutos de: ITV, pulmão, coração; e nas medidas dosimétricas: Dose Máxima em 1500 centímetros cúbicos de pulmão (D1500P), Dose Máxima em 15 centímetros cúbicos coração (D15C), Razão de volume recebendo 50% da isodose de prescrição em relação ao volume do PTV (R50%) e cobertura da isodose de prescrição (PTV_{V100RX} e PTV_{V90RX}). Serão avaliados de forma secundária os custos com a realização dos exames.

Metodologia: Três médicos serão requisitados para contornar os volumes de interesse no modelo padrão com intervalos de 1 semana. Serão calculadas medidas para avaliar a concordância inter-observador e intra-observador, tais como Coeficiente de correlação intraclasse (CCI) para avaliar os parâmetros volumétricos. Novamente estes médicos serão requisitados para contornar os mesmos parâmetros no modelo testado (PET 4D), novamente com intervalo de 1 semana para avaliar a reprodutibilidade dos achados encontrados. Em seguida, serão feitos dois planejamentos, um baseado nos contornos obtidos a partir do modelo padrão e outro a partir dos contornos no modelo testado. Todos os parâmetros dosimétricos e volumétricos serão comparados e analisados usando o teste de Wilcoxon. Tamanhos de amostra mais baixos ($n \leq 30$)

podem tornar o uso do teste t paramétrico inadequado, razão pela qual se justifica o uso do teste Wilcoxon. Será considerado estatisticamente significativo um p-valor <0.05 .

1. Introdução

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no Brasil e no mundo [1]. Quando o diagnóstico é realizado em sua fase inicial, o tratamento de escolha é a cirurgia, entretanto alguns pacientes não podem realizar esse procedimento por comorbidades. Tradicionalmente, a radioterapia é oferecida para esses pacientes e é administrada diariamente durante cinco a seis semanas. Os resultados de controle local e sobrevida são inferiores aos descritos com a cirurgia, devido ao uso de técnicas onde a precisão na definição dos volumes de tratamento e órgãos de risco adjacentes (OAR) não podia ser obtida. Com o advento da tomografia computadorizada incorporada ao planejamento da radioterapia houve o aprimoramento nos tratamentos, especialmente nas últimas décadas, com o surgimento da radioterapia guiada por imagem (IGRT) e a radioterapia estereotáxica ablativa (SABR).

A SABR está bem estabelecida no tratamento de tumores primários em estágios iniciais e oligo metástases de pulmão [2-4]. Esta técnica é uma modalidade terapêutica não invasiva, onde altas doses de radiação são administradas em um pequeno volume de tratamento e com número reduzido de frações. É importante salientar que os efeitos, tanto agudos como tardios, estão relacionados ao tripé composto por dose por fração, volume de tratamento e número de frações. Quanto menor o volume irradiado, menor será a dose nos OAR. Para a obtenção desse volume reduzido, é necessária uma alta precisão na identificação da lesão e da sua movimentação durante a respiração, pois se essa etapa não for realizada cuidadosamente, uma região tumoral pode ficar fora do alvo e a lesão pode ser subtratada.

A etapa que precede o tratamento chama-se planejamento e se inicia com aquisição de imagens por tomografia computadorizada (TC). As imagens ficam armazenadas em um sistema de arquivamento e distribuição de imagens chamado PACS (do inglês, *Picture Archiving and Communication System*) e são exportadas para o sistema de planejamento em radioterapia utilizado no Instituto Nacional do Câncer (INCa), o Eclipse (Eclipse™ versão 13.5; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, EUA).

No Eclipse, são delineadas as lesões e OAR nas imagens geradas para o planejamento. Nele, também são realizados os cálculos de dose para os tratamentos. Além disso, esse sistema fornece inúmeras informações relativas aos órgãos, tumores e também compara diferentes tipos de tratamento para as mesmas imagens. O planejamento é realizado pela equipe de física e o plano final é decidido pelo radioterapeuta após o físico apresentar as opções para o caso a ser tratado. Como o Eclipse faz cálculos e medidas diversas automaticamente, e ele mesmo compara diferentes planos, mostrando a diferença entre eles através de gráficos e tabelas, trata-se de excelente ferramenta para obter dados do tratamento.

Durante o planejamento da SABR para câncer de pulmão, os pacientes são normalmente submetidos à tomografia computadorizada quadridimensional com monitorização da respiração (TC4D). Este exame mostra a movimentação que ocorre do tumor e dos órgãos adjacentes durante a respiração, e, a partir dele, alguns conjuntos de imagens são adquiridos e agrupados em fases de acordo com o momento do ciclo respiratório que se deseja analisar. Após esse agrupamento, são realizadas duas reconstruções. A reconstrução que mostra a intensidade máxima de projeção da lesão e dos órgãos de risco é conhecida como MIP (Maximum Intensity Projection), a partir dela podemos ver toda a área que o tumor ocupa somando-se toda a movimentação respiratória. A reconstrução que exibe a intensidade média de projeção da lesão e dos órgãos de risco durante a respiração é chamada de AIP (Average intensity Projection), e esta reconstrução permite visualizar a localização média dos OAR durante a respiração, levando em conta sua movimentação. Durante a realização da TC4D, também é feita uma tomografia lenta com respiração livre, ou seja, sem controle respiratório (TC Livre).

A reconstrução em MIP é utilizada para gerar o volume interno do alvo (ITV), que nada mais é que a projeção da área que o tumor ocupa já levando em consideração sua movimentação, enquanto a tomografia em respiração livre ou a reconstrução em AIP, de acordo com protocolo institucional, são utilizadas para contorno dos OAR, sem diferenças significativas entre elas [5-6].

A incorporação da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no planejamento da radioterapia parece aumentar a cobertura tumoral e poupar tecidos saudáveis, levando a menor toxicidade e permitindo maior escalonamento de dose, o que no caso dos tumores de pulmão é sabidamente associado à melhor resposta. O PET também se mostrou superior à Tomografia Computadorizada (TC) para estadiamento nodal e à distância [7-10]. Sendo assim, esse exame é amplamente utilizado na prática clínica, sendo necessário para a indicação da SABR dos tumores de pulmão e para o delineamento do volume alvo, segundo os protocolos RTOG e ASTRO para SABR no câncer de pulmão [11-12].

Oechsner et al. [5] compararam as sequências MIP e AIP em 10 casos de SABR e encontraram diferenças mínimas ($\leq 2.5\%$) nas doses do PTV, porém a MIP foi a sequência que mais subestimou o volume pulmonar e superestimou o volume hepático, com doses menores nestes OAR. A conclusão foi que a MIP não é uma sequência adequada para avaliação de dose em OAR, mas que se a TC4D for adquirida, a sequência de TC em respiração livre pode ser omitida e o cálculo da dose feito na AIP. Resultados bastante semelhantes foram encontrados por Khamfongkhruea et al. e Tian et al. [13-14]. Estes concluíram que a AIP parece ser a sequência mais favorável para planejamento do tratamento. A diferença na dose entregue aos OAR foram atribuídas ao volume contornado divergente na MIP, ao invés de diferenças na distribuição de doses entre as sequências de TC. Entretanto, Khamfongkhruea et al. avaliaram pacientes com fracionamento convencional e não SABR e Tian et al. não utilizaram a técnica de arco rápido (VMAT), que é a realizada nos casos de SABR no INCA.

De forma semelhante, Riou et al. [15], avaliaram as diferenças de doses em planejamentos feitos a partir TC do PET para SABR para câncer de fígado. Eles compararam as diferenças obtidas no planejamento do PET comum (3D) versus o PET com gerenciamento respiratório (4D). Foi observado que o PET 4D define melhor os movimentos respiratórios do fígado e melhora o planejamento da SABR para o tratamento de metástases hepáticas. Além disso, o PET sem gerenciamento

respiratório pode subestimar o ITV. Não há dados disponíveis em relação à SABR de Pulmão, segundo o consenso da agência internacional de energia atômica sobre delineamento de ITV em SABR para câncer de pulmão, o uso do PET 4D deve fornecer localização mais acurada da movimentação do tumor e sugere que mais estudos na área sejam realizados [16].

É importante ressaltar que mesmo com todo o benefício que o uso do PET trouxe ao planejamento da Radioterapia, existem as limitações por decorrência da fusão de imagens e estas devem ser levadas em consideração como uma fonte de incertezas de tratamento [16]. Chirindel et al. analisaram as diferenças no contorno do ITV em 21 pacientes com TC4D fusionadas com imagem de PET 3D e comparou com os contornos feitos no PET 4D onde a TC já é co-registrada com as imagens do PET, ou seja, a fusão é automática e com menor chance de erro. O ITV obtido com o PET 4D foi em média 2 cm³ maiores que o obtido com o registro do PET 3D, também houve maior concordância inter-observador com o uso do PET 4D [17].

Até o momento, não há trabalhos avaliando a possibilidade de o PET 4D ser a única modalidade de imagem utilizada para diagnóstico, indicação e planejamento de tratamento ablativo. Esta abordagem poderia evitar os custos, a dose de radiação e o atraso na entrega do tratamento gerados pela multiplicidade de exames. O presente estudo tem como finalidade comparar os parâmetros gerados pela TC livre com os da reconstrução AIP da TC4D e também avaliar se as sequências tomográficas obtidas com a realização do PET 4D são equivalentes ao modelo padrão (TC 4D fusionado ao PET 3D). Com base nos achados poderemos avaliar se as imagens geradas por cada equipamento são equivalentes para contorno e para cálculo.

2. Hipótese

- 2.1. O uso do PET 4D para planejamento de SABR pode ser equivalente tanto volumetricamente quanto dosimetricamente ao modelo padrão (fusão da TC 4D com PET 3D).

3. Objetivos

3.1. Geral:

- 3.1.1. O objetivo primário do estudo é comparar os planos de tratamento baseados em TC 4D e PET 3D / PET 4D no que se refere às diferenças no valor absoluto em relação ao volume de coração.

3.2. Específicos:

- 3.2.1. Comparar os planos de tratamento em relação ao valor absoluto dos volumes do ITV e pulmão
- 3.2.2. Comparar as medidas de dose utilizadas na avaliação do plano (D1500P, D15C, R50%, PTV_{V100RX} e PTV_{V90RX})
- 3.2.3. Quantificar os custos com a realização dos exames para diagnóstico e planejamento do tratamento.

4. Metodologia

4.1. Desenho do Estudo:

4.1.1. A pesquisa constitui-se em um estudo observacional, descritivo e retrospectivo.

4.2. População do Estudo:

4.2.1. Todos os pacientes submetidos a SABR para tratamento de neoplasia de pulmão entre Janeiro de 2013 e Novembro de 2017 serão selecionados consecutivamente.

4.3. Critérios de Inclusão:

4.3.1.1. Neoplasia de pulmão, seja ela primária, recidivada ou metastática, com nódulo medindo 5 cm ou menos.

4.4. Critérios de Exclusão:

4.4.1.1. Subtipo histológico pequenas células de pulmão

4.4.1.2. Presença de linfonomegalia mediastinal.

4.5. Tamanho da Amostra:

4.5.1. O tamanho da amostra será constituído do número total de casos tratados consecutivamente, visto que por se tratar de uma modalidade de alta tecnologia em Radioterapia, para doença inicial ou oligo metastática, não há um grande número de pacientes elegíveis. São tratados aproximadamente um paciente a cada dois meses e serão incluídos todos os registros de pacientes tratados entre 2013 e 2017. Portanto, são estimados cerca de 30 pacientes candidatos a compor a amostra do estudo.

4.6. Coleta de Dados:

4.6.1. Os dados necessários serão obtidos através da análise retrospectiva dos prontuários e dos planos de tratamento no sistema de planejamento de Radioterapia (Eclipse™ versão 13.5; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, EUA) dos pacientes

submetidos à Radioterapia Estereotáxica Ablativa (SABR) para tratamento de tumor de pulmão no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

- 4.6.2. Os pacientes serão selecionados pelos pesquisadores Yasmine Nadaf Akel Vieiralves e Carolina Seixas Dubeux. Todos os pacientes tratados com Radioterapia no INCA têm seus dados de diagnóstico e tipo específico de tratamento recebido registrados pela física médica, sendo a amostra selecionada a partir desses dados. Os dados obtidos do sistema de planejamento serão coletados no setor de Física Médica, no Serviço de Radioterapia e os dados obtidos dos prontuários serão coletados no setor de Arquivo Médico do INCA.

4.7. Detalhamento do estudo:

- 4.7.1. Serão coletados dados demográficos de toda a amostra, compreendendo idade, sexo, raça e tipo histológico do tumor, a partir dos prontuários.
- 4.7.2. Serão coletados dados volumétricos e dosimétricos a partir dos gráficos gerados pelo sistema de planejamento (Eclipse™ versão 13.5; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, EUA).
- 4.7.3. Para mensurar a variação inter-observador, serão recrutados 3 médicos da equipe de pesquisa com experiência em SABR de pulmão, não envolvidos com a análise de dados, para realizar o contorno dos pulmões, do coração e do ITV na seguintes seqüências de tomografias utilizadas para o tratamento: TC 4D fusionada com PET 3D e TC Livre (Semana 1). A partir desse contorno o sistema gera o volume obtido para cada estrutura contornada.
- 4.7.4. Para avaliar a variação intra-observador, estes mesmos 3 pesquisadores deverão repetir o contorno dos pulmões, coração e

ITV nas mesmas tomografias após intervalo de uma semana (Semana 2).

- 4.7.5. Após novo intervalo de uma semana, os mesmos pesquisadores serão recrutados novamente para contorno dos volumes de interesse (pulmões, coração e ITV) no PET 4D e esta etapa será repetida após uma semana para avaliar a reprodutibilidade dos valores encontrados (Semana 3 e Semana 4).
- 4.7.6. Para fins de contorno do ITV, este deve ser feito a partir da fusão do PET 3D com a reconstrução MIP da TC 4D (sequência padrão) e no PET 4D, visto que não há reconstrução automática, deverá ser considerado o volume obtido com a interpolação automática dos contornos obtidos nos tempos 0 e 50 da aquisição 4D do PET, que equivale a máxima projeção da lesão (MIP) da TC 4D. O contorno dos OAR devem ser feitos nas sequências AIP da TC 4D e do PET 4D e na TC Livre.
- 4.7.7. Após os contornos dos volumes de interesse, serão gerados dois planos de tratamento, um sobre o contorno obtido na Semana 1, baseado no modelo padrão: fusão do PET 3D com a TC 4D; e outro baseado no contorno obtido na semana 3, baseado no modelo testado por este estudo: PET 4D. Serão comparados os seguintes parâmetros dosimétricos entre os planos: Dose Máxima em 1500 centímetros cúbicos de pulmão (D1500P), Dose Máxima em 15 centímetros cúbicos coração (D15C) e Razão de volume recebendo 50% da isodose de prescrição em relação ao volume do PTV (R50%) e cobertura da isodose de prescrição (PTV_{V100RX} e PTV_{V90RX}). Estes parâmetros são gerados em forma de gráfico automaticamente pelo sistema de planejamento (Eclipse™ versão 13.5; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, EUA) e são

classicamente utilizados para avaliação do plano de tratamento, foram definidos pelos protocolos 0813 e 0915 do RTOG [18-19].

- 4.7.8. PTV_{V100RX} é parâmetro definido pelo protocolo do RTOG para planejamento de SABR, como 100% da dose de prescrição deve cobrir 95% do volume do PTV. Todos os planejamentos devem cumprir este requisito para aprovação.
- 4.7.9. PTV_{V90RX} é parâmetro definido pelo protocolo do RTOG para planejamento de SABR, como 90% da dose de prescrição deve cobrir 99% do volume do PTV. Todos os planejamentos devem cumprir este requisito para aprovação.
- 4.7.10. O D1500P será definido como a dose máxima recebida em 1500 cm³ de ambos os pulmões menos o PTV.
- 4.7.11. O D15C será definido como a dose máxima recebida em 15 cm³ de coração menos o PTV.
- 4.7.12. PTV é *Planning Target Volume*, é o volume obtido após criar uma margem simétrica de 5 milímetros a partir do ITV. O PTV é um conceito geométrico utilizado em Radioterapia e é definido para selecionar os tamanhos de feixe e os arranjos do feixe adequados, levando em consideração o efeito líquido de todas as possíveis variações geométricas e imprecisões, a fim de garantir que a dose prescrita seja realmente absorvida no ITV, de acordo com o *International Commission On Radiation Units And Measurements* (ICRU).
- 4.7.13. ITV é *Internal Target Volume* é a margem dada para compensar todas as variações na localização, tamanho e formas de órgãos e tecidos contidos ou adjacentes ao tumor. Estes podem resultar da respiração, diferentes enchimentos da bexiga e reto, deglutição, batimento cardíaco, movimentos do intestino etc. O ITV é obtido com a utilização de método de imagem 4D seja TC ou PET 4D.

Este conceito já é classicamente definido de acordo com o *International Commission On Radiation Units And Measurements* (ICRU).

- 4.7.14. Para a análise de custo, será considerado o valor bruto de cada procedimento realizado, para análise descritiva.

4.8. **Sigilo de Dados:**

- 4.8.1. Os dados coletados serão armazenados eletronicamente no “Formulário de Coleta de Dados - LUNG SABR”, salvo na pasta compartilhada entre os computadores conectados à rede do Serviço de Radioterapia. Os dados dos pacientes serão anonimizados. Este formulário será equipado com senha de segurança. Terão acesso a este formulário os pesquisadores Yasmine Nadaf Akel Vieiralves, Carolina Seixas Dubeux, Thiago Bernardino da Silveira, Leonardo Peres da Silva e Alexandre da Fonseca Colão. Na eventualidade de necessidade de repasse dos dados da pesquisa para alguma instituição, além da codificação da identidade dos indivíduos da pesquisa, os pesquisadores ou auditores envolvidos tem compromisso profissional com o sigilo das informações obtidas durante as suas atividades.

4.9. **Riscos:**

- 4.9.1. Violação da confidencialidade é o único risco aos quais os indivíduos deste estudo retrospectivo estarão expostos. Com o objetivo de diminuir esse risco, os dados coletados serão armazenados eletronicamente em formulário que será equipado com senha de segurança. Os dados dos pacientes serão anonimizados.

4.9.2. **Benefícios:**

- 4.9.3. Os pacientes utilizados no trabalho não se beneficiarão dos resultados deste estudo. Os resultados encontrados neste trabalho

poderão guiar novos estudos dirigidos e o conhecimento adquirido pode potencialmente beneficiar futuros pacientes.

4.10. **Análise Estatística:**

4.10.1. Segundo Altorjai et al. [21], para uma população semelhante à deste estudo, a variação inter-observador no contorno de um mesmo volume alvo baseado em TC foi de 17% com coeficiente de confiabilidade de 0.79. Para este estudo, serão avaliados a variabilidade inter-observador e intra-observador obtidos através dos volumes (em cm³) dos contornos obtidos através das imagens da TC4D fusionadas ao PET 3D e TC Livre (sequências-padrão) e então será calculada a média de variação com desvio padrão. Serão calculadas medidas para avaliar a concordância inter-observador e intra-observador, tais como Coeficiente de correlação intraclassa (CCI), medida mais utilizada para avaliar dados contínuos. CCI < 0,4 é classificado como fraca correlação, CCI entre 0,4 e 0,75 é considerado de satisfatório a bom e CCI classificado acima de 0,75 é classificado como excelente [22]. Porém como os valores considerados como satisfatório são não são consensuais, já que Hays e Revicki, 2005 definem o CCI assumindo valores entre 0,8 e 0,9 como mínimos para tomadas de decisões importantes, logo, no presente estudo será considerado como adequado a concordância igual a superior a 0,90 medida pelo CCI [23].

4.10.2. Todos os parâmetros serão comparados e analisados usando o teste de Wilcoxon. Este teste usa informações da amostra para testar a hipótese de igualdade das medianas das diferenças aos pares da população. Tamanhos de amostra mais baixos ($n \leq 30$) podem tornar o uso do teste t paramétrico inadequado, razão pela qual se justifica o uso do teste Wilcoxon. Será considerado

estatisticamente significativo um p-valor <0.05. A análise estatística será realizada através de um sistema SPSS para Windows, versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

4.10.3. Desfecho Primário:

4.10.3.1. Comparar os planos de tratamento baseados em TC 4D e PET 3D / PET 4D no que se refere às diferenças no valor absoluto em relação ao volume das medidas seguintes: ITV, pulmões, coração.

4.10.4. Desfecho Secundário:

4.10.4.1. Comparar as medidas aceitas em toxicidade normal do tecido, incluindo a Dose Máxima em 1500 centímetros cúbicos de pulmão (D1500P), Dose Máxima em 15 centímetros cúbicos coração (D15C), Razão de volume recebendo 50% da isodose de prescrição em relação ao volume do PTV (R50%) e cobertura da isodose de prescrição (PTV_{V100RX} e PTV_{V90RX})

4.10.5. Financiamento:

4.10.6. O presente estudo será financiado por fundos próprios.

4.11. Orçamento:

ITENS	DESCRIÇÃO	VALOR
Material Permanente	Computadores Institucionais	R\$ 0,00
Materiais de Consumo	Resmas de papéis e Cartuchos de Impressora	R\$ 300,00
VALOR TOTAL		R\$ 300,00

5. Resultados

5.1. Divulgação e Publicação dos Resultados:

- 5.1.1. Os pesquisadores envolvidos se comprometem a divulgar para o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva os resultados obtidos com essa pesquisa, bem como a encaminhar para publicação estes resultados, com os devidos créditos aos autores.

6. Referências

1. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, Groen HJ, McRae SE, Widder J, Feng L, van den Borne BE, Munsell MF, Hurkmans C, Berry DA, van Werkhoven E, Kresl JJ, Dingemans AM, Dawood O, Haasbeek CJ, Carpenter LS, De Jaeger K, Komaki R, Slotman BJ, Smit EF, Roth JA. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):630-7. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
2. Agolli L, Bracci S, Nicosia L, Valeriani M, De Sanctis V, Osti MF. Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Oligometastatic Colorectal Cancer Patients: Outcomes and Prognostic Factors After Long-Term Follow-Up. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Mar;16(1):58-64. doi: 10.1016/j.clcc.2016.07.004.
3. Navarro-Martin A, Aso S, Cacicedo J, Arnaiz M, Navarro V, Rosales S, de Blas R, Ramos R, Guedea F. Phase II Trial of SBRT for Stage I NSCLC: Survival, Local Control, and Lung Function at 36 Months. *J Thorac Oncol.* 2016 Jul;11(7):1101-11. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.021.
4. Louie AV, van Werkhoven E, Chen H, Smit EF, Paul MA, Widder J, Groen HJ, van den Borne BE, De Jaeger K, Slotman BJ, Senan S. Patient reported outcomes following stereotactic ablative radiotherapy or surgery for stage IA non-small-cell lung cancer: Results from the ROSEL multicenter randomized trial. *Send to Radiother Oncol.* 2015 Oct;117(1):44-8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.08.011.
5. Oechsner M, Odersky L, Berndt J, Combs SE, Wilkens JJ, Duma MN. Dosimetric impact of different CT datasets for stereotactic treatment planning using 3D conformal radiotherapy or volumetric modulated arc therapy. *Radiat Oncol.* 2015 Dec 1;10:249. doi: 10.1186/s13014-015-0557-7.
6. Ehrbar S, Lang S, Stieb S, Riesterer O, Stark LS, Guckenberger M, Klöck S. Three-dimensional versus four-dimensional dose calculation for volumetric modulated arc therapy of hypofractionated treatments. *Z Med Phys.* 2016 Mar;26(1):45-53. doi: 10.1016/j.zemedi.2015.06.010. Epub 2015 Jul 14.
7. van Baardwijk A, Baumert BG, Bosmans G, van Kroonenburgh M, Stroobants S, Gregoire V, Lambin P, De Ruyscher D. The current status of FDG–PET in tumour volume definition in radiotherapy treatment planning. *Cancer Treatment Reviews, Volume 32, Issue 4, 245 - 260.*
8. Rankin S. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging.* 2008; 8 (Spec Iss A): S27-S31. doi:10.1102/1470-7330.2008.9006.

9. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:47-54
10. Kong F-M (Spring), Zhao J, Wang J, Faivre-Finn C. Radiation dose effect in locally advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2014;6(4):336-347. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.01.23.
11. Potters L, Steinberg M, Rose C, Timmerman R, Ryu S, Hevezi JM, Welsh J, Mehta M, Larson DA, Janjan NA. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 15;60(4):1026-32.
12. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, Mehta MP, Ryu S, Steinberg M, Timmerman R, Welsh JS, Rosenthal SA; American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; American College of Radiology. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1;76(2):326-32. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.042.
13. Tian Y, Wang Z, Ge H, Zhang T, Cai J, Kelsey C, Yoo D, Yin FF. Dosimetric comparison of treatment plans based on free breathing, maximum, and average intensity projection CTs for lung cancer SBRT. *Med Phys*. 2012 May;39(5):2754-60. doi: 10.1118/1.4705353.
14. Khamfongkhrua C, Thongsawad S, Tannanonta C, Chamchod S. Comparison of CT images with average intensity projection, free breathing, and mid-ventilation for dose calculation in lung cancer. *J Appl Clin Med Phys*. 2017 Mar;18(2):26-36. doi: 10.1002/acm2.12037.
15. Riou O, Serrano B, Azria D, Paulmier B, Villeneuve R, Fenoglietto P, Artenie A, Ortholan C, Faraggi M, Thariat J. Integrating respiratory-gated PET-based target volume delineation in liver SBRT planning, a pilot study. *Radiat Oncol*. 2014 Jun 2;9:127. doi: 10.1186/1748-717X-9-127.
16. Konert T, Vogel W, MacManus MP, Nestle U, Belderbos J, Grégoire V, Thorwarth D, Fidarova E, Paez D, Chiti A, Hanna GG. PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014. *Radiother Oncol*. 2015 Jul;116(1):27-34. doi: 10.1016/j.radonc.2015.03.014.
17. Chirindel A, Adebahr S, Schuster D, Schimek-Jasch T, Schanne DH, Nemer U, Mix M, Meyer P, Grosu AL, Brunner T, Nestle U. Impact of 4D-(18)FDG-PET/CT imaging on target volume delineation in SBRT patients with central versus peripheral lung tumors. Multi-reader comparative study. *Radiother Oncol*. 2015 Jun;115(3):335-41. doi: 10.1016/j.radonc.2015.05.019.
18. G. M. M. Videtic et al., "A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927).," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 93, no. 4, pp. 757–764, Nov. 2015.
19. J. D. Bradley et al., "Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent

- chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117.," J. Clin. Oncol. : Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol., vol. 28, no. 14, pp. 2475–2480, May 2010.
20. M. Nishino et al., "New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy.," AJR. Am. J. Roentgenol., vol. 195, no. 3, pp. W221–W228, Sep. 2010.
 21. G. Altorjai et al., "Cone-beam CT-based delineation of stereotactic lung targets: the influence of image modality and target size on interobserver variability.," Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., vol. 82, no. 2, pp. e265–e272, Feb. 2012.
 22. Fleiss, J. Statistical methods for rates and proportions. New York: John Wiley & Sons, 1981.
 23. Hays, R. D.; Reviki, D. A. Reliability and validity (including responsiveness). In: FAYERS, P. M. HAYS, R. D. (Ed.). Assessing quality of life in clinical trials: Methods and practice. NY: Oxford University Press, 2005.

ANEXOS



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Sequência De Tomografia Ideal Para Planejamento De Radioterapia Estereotáxica De Tumores De Pulmão: Implicações Dosimétricas e Financeiras

Pesquisador: Carolina Seixas Dubeux

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 75567317.6.0000.5274

Instituição Proponente: Instituto Nacional do Câncer

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.466.901

Apresentação do Projeto:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.456.913, datado de 27 de Dezembro de 2017.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.456.913, datado de 27 de Dezembro de 2017.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.456.913, datado de 27 de Dezembro de 2017.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.456.913, datado de 27 de Dezembro de 2017.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.456.913, datado de 27 de Dezembro de 2017.

Recomendações:

Não se aplica.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.466.901

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise das respostas às pendências apontadas no Conforme Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.456.913, datado de 27 de Dezembro de 2017:

1.4. ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. O Objetivo primário deve se referir a um único desfecho. Solicita-se adequar.

CORREÇÃO: FEITA NO ITEM 3 "OBJETIVOS", SUB-ITENS 3.1 REESCRITO Objetivo primário: O objetivo primário do estudo é comparar os planos de tratamento baseados em TC 4D e PET 3D / PET 4D em relação ao valor absoluto do volume coração.

NOVA ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.5. Não seria prudente extrapolar os resultados desse estudo para a população geral visto que não foi realizado cálculo amostral que garanta poder estatístico para avaliar a hipótese de equivalência do estudo medida por um teste paramétrico. Solicita-se adequação

Primeira resposta: Não será feita tal extrapolação.

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. Solicita-se adequar no texto.

CORREÇÃO: O texto foi revisado e o seguinte trecho do último parágrafo da introdução foi RETIRADO: "Com base nos achados poderemos avaliar se as imagens geradas por cada equipamento são equivalentes para contorno e para cálculo. Este trecho foi substituído por "Com base nos achados poderemos avaliar se as imagens geradas são adequadas para contorno e para cálculo. Caso sejam, estudos adicionais poderiam ser realizados testando se os procedimentos são equivalentes."

NOVA ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.6. No item "Desfecho primário" ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. O desfecho primário deve ser único. Especifique qual das medidas será utilizada, ou se será uma média ou somatório entre os órgãos.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.466.901

CORREÇÃO: O item 4.10.3, subitem 4.10.3.1 foi reescrito 4.10.3 Desfecho Primário: 4.10.3.1 Comparar os planos de tratamento baseados em TC 4D e PET 3D / PET 4D no que se refere às diferenças no valor absoluto em relação ao volume do coração.

NOVA ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.7. Solicita-se descrever delineamento do estudo.

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. Esse estudo NÃO é um caso-controle.

CORREÇÃO: ITEM "DESENHO DO ESTUDO" foi reescrito 4.1. Desenho do Estudo: 4.1.1. A pesquisa constitui-se em um estudo observacional, descritivo e retrospectivo.

NOVA ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_979531.pdf	12/01/2018 20:20:57		Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2456913.pdf	12/01/2018 20:19:07	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_respondido_Jan_2018.pdf	12/01/2018 20:16:58	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEPOFICIAL_Modificado_2018.pdf	12/01/2018 20:02:48	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Outros	FormularioSubmissaoCEP.pdf	05/12/2017 23:49:47	YASMINE NADAF AKEL VIEIRALVES	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.466.901

Parecer Anterior	ParecerRESPONDIDO.pdf	05/12/2017 23:47:34	YASMINE NADAF AKEL VIEIRALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCCCEPOFICIAL.pdf	05/12/2017 23:46:33	YASMINE NADAF AKEL VIEIRALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	IsencaoTCLE.pdf	05/09/2017 18:54:43	YASMINE NADAF AKEL VIEIRALVES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoInstituicao.pdf	05/09/2017 18:52:49	YASMINE NADAF AKEL VIEIRALVES	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoCEP.pdf	05/09/2017 18:37:59	YASMINE NADAF AKEL VIEIRALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 15 de Janeiro de 2018

Assinado por:

**Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)**

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br