



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

CAROLINA SEIXAS DUBEUX

Sequência ideal de tomografia para planejamento de radioterapia estereotáxica de tumores de pulmão

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique de Lima Araujo

**RIO DE JANEIRO
2020**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

CAROLINA SEIXAS DUBEUX

Sequência ideal de tomografia para planejamento de radioterapia estereotáxica de tumores de pulmão

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique de Lima Araujo

RIO DE JANEIRO
2020

**FICHA CATALOGRÁFICA SERÁ ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INCA
PARA A VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO**

(A ser impressa no verso da primeira folha de rosto)

**INDICAR APENAS AS PALAVRAS-CHAVE NA VERSÃO APRESENTADA PARA A
DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO**

Palavras-chave: 1. Câncer de pulmão 2. Metástase pulmonar 3. Radioterapia estereotáxica corporal. 4. Tomografia quadridimensional 4. Radioterapia



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

Carolina Seixas Dubeux

Sequência ideal de tomografia para planejamento de radioterapia estereotáxica de tumores de pulmão

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Henrique de Lima Araujo

Aprovada em: ____ / ____ / ____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Luiz Cláudio Santos Thuler – INCA/RJ
Prof. Dr. Harley Franciso de Oliveira – USP Ribeirão Preto/SP
Profa. Dra. Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - UFRJ/RJ
Profa. Dra. Andréia Cristina de Melo – INCA/RJ
Prof. Dr. Vladimir Claudio Cordeiro de Lima – AC Camargo/SP

**RIO DE JANEIRO
2020**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Sequência ideal de tomografia para planejamento de radioterapia estereotáxica de tumores de pulmão

RESUMO/ABSTRACT

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Carolina Seixas Dubeux

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo. Para os casos iniciais, a cirurgia é o tratamento padrão. Entretanto, nem sempre ela é possível e esses pacientes são considerados medicamente inoperáveis. A radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) é uma opção de tratamento para esses casos. Pacientes que são submetidos a este procedimento no Instituto Nacional de Câncer realizam a aquisição das imagens para planejamento em dois tempos. Primeiro, é realizada uma tomografia que não leva em consideração o movimento respiratório, a tomografia computadorizada livre (TC livre). A segunda etapa é a realização de uma tomografia quadridimensional (TC4D) com com monitoração do movimento respiratório. Ambas são utilizadas para o planejamento da radioterapia. Alguns estudos mostram que quando uma TC4D é realizada, a reconstrução chamada AIP (*Average Intensity Projection*) ou AVG pode substituir a TC livre para contorno dos órgãos de risco e planejamento sem diferença significativa entre elas. Os protocolos para SBRT não estabelecem qual é a melhor sequência de tomografia para contorno e cálculo de dose nos órgãos de risco. Eles apenas definem que a TC4D é o melhor exame para identificação do volume alvo a ser tratado. É necessário para o planejamento que o paciente fique imobilizado com braços apoiados em suporte próprio. Essa posição pode ser incômoda ou dolorosa para os pacientes, que são frequentemente frágeis ou idosos. A obtenção de imagens para o planejamento em dois tempos é mais demorada, menos confortável e fornece mais dose de radiação no paciente em comparação com a aquisição em um tempo (apenas TC4D). O objetivo deste estudo foi comparar os planos de tratamento baseados na TC livre e na TC4D no que se refere às diferenças nas medidas de volumes e doses em pulmões e coração, além das doses de espalhamento em cada sequência de tomografia.

Metodologia: Estudo retrospectivo observacional de 29 pacientes tratados com SBRT para lesão pulmonar primária ou metastática. Foram feitos dois planejamentos, um baseado nos contornos obtidos a partir do modelo padrão (TC livre com fusão da TC4D) e outro a partir dos contornos no modelo testado (TC4D). Todos os parâmetros dosimétricos e volumétricos foram comparados e analisados usando o teste de médias t de student.

Resultados: Os volumes absolutos obtidos nas duas sequências de TC foram diferentes tanto para pulmões como para coração. Entretanto, os parâmetros dosimétricos dos dois modelos testados foram similares, com exceção do espalhamento de dose baixa, indicando que o planejamento realizado na TC4D não apresenta diferença quando comparado ao obtido com a utilização da TC livre para o cálculo.

Conclusões: Embora os volumes absolutos dos órgãos não sejam similares entre os dois modelos, os planejamentos e o cálculo da entrega de dose são equivalentes entre eles, sugerindo que a TC4D pode ser utilizada de forma exclusiva, sem a necessidade da TC livre.

Descritores: câncer de pulmão, metástase pulmonar, SBRT, tomografia quadridimensional

ABSTRACT

Introduction: Patients submitted to lung SBRT at Brazilian National Cancer Institute (INCA) undergo a planning computed tomography (CT) in two steps. First, they perform a CT that doesn't take in account the respiratory motion (free breathing CT) and after that, a four-dimensional CT (TC4D). Both are used to radiotherapy planning. Some studies demonstrated that when a 4DCT is performed, the AIP (Average Intensity Projection) reconstruction, also known as AVG, may replace the free breathing CT for contouring the organs at risk and planning without statistical difference between them. This way, the AVG would be similar to free breathing CT regarding the dose calculation and contouring. SBRT protocols recommend the 4DCT to identify the treatment target volume but don't establish the ideal CT scan dataset to contour and calculate the dose in organs at risk. During the image's acquisitions, the patient is required to be immobilized with raised arms in a specific device. This position can be uncomfortable or painful to these patients, who are often fragile or elderly. The two steps procedure is more time consuming, less comfortable and provides more radiation doses when compared to 1 step acquisition (4DCT only). The aim of the study was to compare treatment plannings between free breathing CT and 4DCT datasets regarding the volumetric and dosimetric parameters.

Methods: Twenty nine patients with pulmonary lesions (primary or metastatic) who underwent lung SBRT were analyzed retrospectively. Two plannings were performed for each patient, one using contours and images from free breathing CT and other using 4DCT data. The absolute lung and heart volumes were measured as well the dosimetric measures at these organs. The results were compared and analyzed using Student's t test.

Results: The absolute lung and heart volumes measured were not equivalents between the standard procedure (free breathing CT) and the tested model (4DCT). However, there was no difference in the doses received by these organs when using the two different CT datasets.

Conclusions: Although absolute organ volumes are not similar between the two models, dose delivery planning are equivalent between them, suggesting that 4DCT can be used exclusively.

Keywords: lung cancer, lung metastasis, stereotactic body radiation therapy, four-dimensional computed tomography

Agradecimentos

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE GRÁFICOS

ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Neoplasias pulmonares.....	1
1.2	Radioterapia.....	11
2	JUSTIFICATIVA.....	19
3	HIPÓTESE.....	22
4	OBJETIVOS.....	22
4.1	Geral.....	22
4.2	Específicos.....	22
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
5.1	Tipo de desenho de estudo.....	23
5.2	Local do estudo.....	23
5.3	População do estudo.....	23
5.3.1	Critério de inclusão.....	23
5.3.2	Crítérios de exclusão.....	23
5.4	Metodologia.....	23
5.4.1	Coleta de informações.....	23
5.4.2	Armazenamento de dados.....	24
5.4.3	Aquisição de imagens e delineamento do alvo de tratamento e órgãos de risco nas duas sequências de TC.....	24
5.4.4	Planejamentos dos casos após delineamento nas duas sequências de TC.....	25
5.4.5	Variáveis analisadas.....	25
5.5	Análise estatística dos dados.....	29

5.6	Considerações éticas.....	29
6	RESULTADOS	30
6.1	Caracterização da população estudada	30
6.2	Dados descritivos e características da amostra.....	32
6.3	Características clínicas	32
6.4	Características do tratamento.....	33
6.5	Parâmetros volumétricos	34
6.6	Parâmetros dosimétricos.....	34
6.7	Sumários dos resultados	38
7	DISCUSSÃO	39
8	CONCLUSÕES	42
9	REFERÊNCIAS	43
10	ANEXOS.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Commission on cancer</i>
ASTRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
AIP (AVG)	<i>Average intensity projection</i>
cGy	Centigray
cm	Centímetro
cm ³	Centímetro cúbico
DICOM	<i>Digital Imaging Communications in Medicine</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EUA	Estados Unidos da América
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
Gy	Gray
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IGRT	<i>Image-guided radiation therapy</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ITV	<i>Internal target volume</i>
UH	Unidade de Hounsfield
MIP	<i>Maximum intensity projection</i>
MPI	Mortalidade padronizada por idade
ODR	Órgãos de risco
OMS	Organização mundial da saúde
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PTV	<i>Planning target volume</i>
RATS	<i>Robotic assisted thoracic surgery</i>
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
R50%	Razão do volume de 100% da dose sobre volume do PTV
SBRT	Radioterapia estereotáxica corporal
SG	Sobrevida global
TC	Tomografia computadorizada
TC4D	Tomografia quadridimensional
TNM	Sistema de estadiamento de tumor, nódulo, metástases
VATS	<i>Video-assisted thoracic surgery</i>
VMAT	<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Percentual
TM	<i>Trademark</i>
®	Marca registrada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Distribuição global dos tipos de câncer mais incidentes em homens. Adaptado de GLOBOCAN 2018; Fonte: http://gco.iarc.fr/today	1
Figura 1.2 - Distribuição global dos tipos de câncer mais incidentes em mulheres. Adaptado de GLOBOCAN 2018; Fonte: http://gco.iarc.fr/today	2
Figura 1.3 Distribuição mundial da mortalidade por câncer em homens (A) e mulheres (B). Adaptado de GLOBOCAN; Fonte: http://gco.iarc.fr/today	2
Figura 1.4 - Incidência e mortalidade por câncer para ambos os sexos no mundo. Adaptado de GLOBOCAN; Fonte: http://gco.iarc.fr/today	3
Figura 1.5 - Distribuição dos 10 tipos de câncer mais incidentes no Brasil estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma. Fonte: Ministério da saúde; Fonte: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasi ...	4
Figura 1.6 – Número estimado de mortes por câncer no Brasil, ambos os sexos, todas as idades. Adaptando de GLOBOCAN 2018; Fonte: http://gco.iarc.fr/today	4
Figura 1.7 - Sobrevida global por estadiamento patológico de acordo com a sétima edição (A) do TNM e com a edição atualmente utilizada (oitava) (B). Legenda: TSM (tempo de sobrevida mediana). Adaptado de projeto de estadiamento do câncer de pulmão da IASLC....	7
Figura 1.8 - TC de tórax com reconstrução em MIP. Nessa reconstrução, estão presentes os maiores valores de voxel das imagens, o que faz com que essa sequência seja ideal para identificação do movimento tumoral.....	13
Figura 1.9 - TC de tórax com reconstrução em AVG (mesmo paciente da figura anterior). Nessa reconstrução, estão presentes os valores médios de voxel das imagens. Esta sequência mostra a posição do tumor na maior parte do tempo durante a respiração.	14
Figura 1.10 Imagens sobrepostas da fusão da TC livre com a AVG. O contorno do coração em azul foi realizado na imagem formada pela reconstrução AVG e o rosa foi contornado na TC livre. Percebe-se que a imagem do coração é diferente entre as duas sequências.....	14
Figura 1.11 - Delineamento do coração realizado nas duas sequências para o mesmo paciente da figura anterior (figura 1.11). Nesta imagem, a TC livre está selecionada. O contorno azul é referente ao contorno na imagem AVG e o rosa foi contornado na TC livre.....	15
Figura 1.12 - Nesta imagem, a reconstrução AVG está selecionada. O contorno azul é referente ao contorno na imagem AVG e o rosa foi contornado na TC livre.....	16
Figura 1.13 - Valores de UH para um ponto do pulmão direito e um ponto no coração na sequência TC livre.....	17

Figura 1.14 Valores de UH para um ponto do pulmão direito e um ponto no coração na sequência AVG. Imagem do mesmo paciente da figura 1.13.	17
Figura 1.15 Componentes da árvore brônquica principal. A região tracejada corresponde à região com margem de 2 cm ao redor da ABP. Lesão situada nesse local é considerada central. Se tocar a ABP é uma lesão ultracentral. As lesões localizadas fora da área tracejada são consideradas periféricas.	19
Figura 5.1 - Função medir volume de determinada estrutura selecionada. Após essa função ser escolhida, o volume da estrutura é mostrado pelo programa de planejamento.	27
Figura 5.2 - - Medida da dose em coração para determinado volume. No exemplo, é mostrada a dose recebida em 15 cm ³ do órgão.	28
Figura 5.3 - Medida da dose em pulmões para determinado volume. No exemplo, é mostrada a dose recebida em 1500 cm ³ do órgão.....	28
Figura 6.1 - Número de casos tratados no INCA por ano de 2013 a 2018.....	30
Figura 6.2 - Seleção da amostra de pacientes que foram incluídos para análise no estudo. ...	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 6.1 - Características dos pacientes e dos tumores pulmonares	33
Tabela 6.2 - Volumes médios em cm ³ dos pulmões e coração medidos na TC livre e na AVG	34
Tabela 6.3 - Valores médios de parâmetros dosimétricos obtidos na TC livre e na AVG.....	35
Tabela 6.4 - Valores de R50% e volume de PTV por paciente para TC livre e AVG	36
Tabela 6.5 - Informações sobre parâmetros analisados para liberação de planejamento de SBRT pulmonar de acordo com o volume de PTV	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1 - Estadiamento do tumor primário. Fonte: TNM, AJCC 8ª edição	5
Quadro 1.2 - Estadiamento linfonodal. Fonte: TNM, AJCC 8ª edição	6
Quadro 1.3 - Estadiamento das metástases à distância. Fonte: TNM, AJCC 8ª edição	6
Quadro 1.4 - Classificação por estadios do CPNPC. Fonte: TNM, AJCC 8ª edição	6
Quadro 6.1 - Sumário dos resultados	38

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I Ficha para coleta de dados volumétricos.....	49
ANEXO II Ficha para coleta de dados dosimétricos.....	50
ANEXO III Folha de aprovação no CEP	51

1 INTRODUÇÃO

1.1 Neoplasias pulmonares

As doenças e agravos não transmissíveis são as principais responsáveis pelo adoecimento e óbito da população mundial, com destaque para as doenças cardiovasculares e o câncer (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). São estimados 18.1 milhões de casos novos de câncer em 2018 com 9.6 milhões de mortes decorrentes da doença no mundo todo. O câncer é a primeira causa de morte na maior parte dos países ocidentais (BRAY et al., 2018).

A distribuição da incidência dos tipos de câncer no mundo varia de acordo com o sexo. Os tipos mais incidentes em homens variam entre os países. O câncer de próstata é o mais frequentemente diagnosticado em 105 países, seguido por câncer de pulmão em 37 países e câncer de fígado em 13 países (figura 1.1). Em mulheres, os tipos de câncer mais incidentes apresentam uma natureza dicotômica entre os países. O câncer de mama é o mais diagnosticado na maioria dos países (154) e o câncer de colo uterino lidera em outros (28 de 31 países). Figura 1.2.

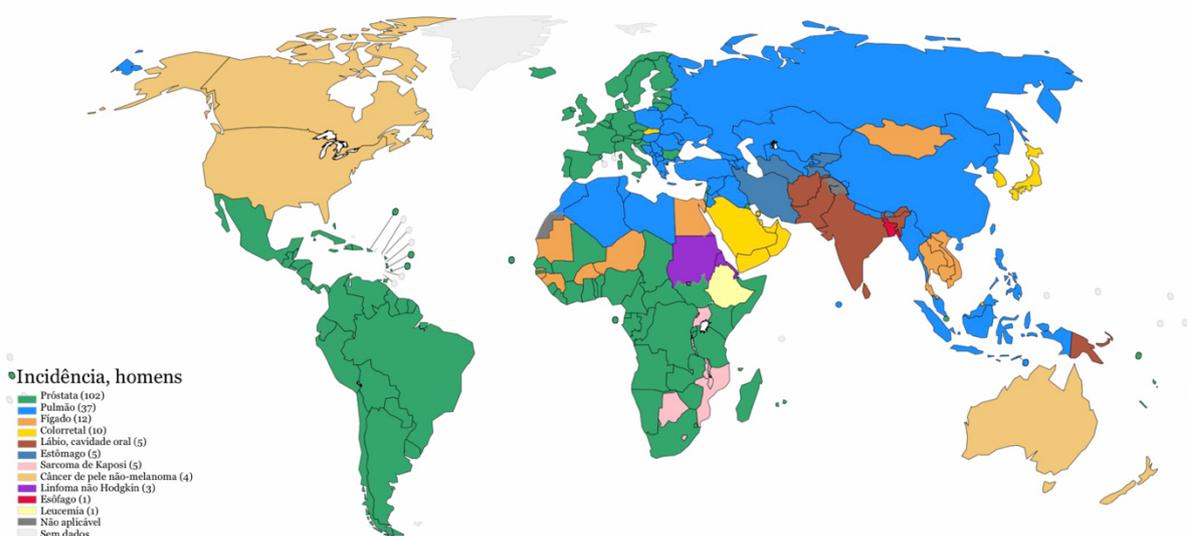


Figura 1.1 - Distribuição global dos tipos de câncer mais incidentes em homens. Adaptado de GLOBOCAN 2018; Fonte: <http://gco.iarc.fr/today>

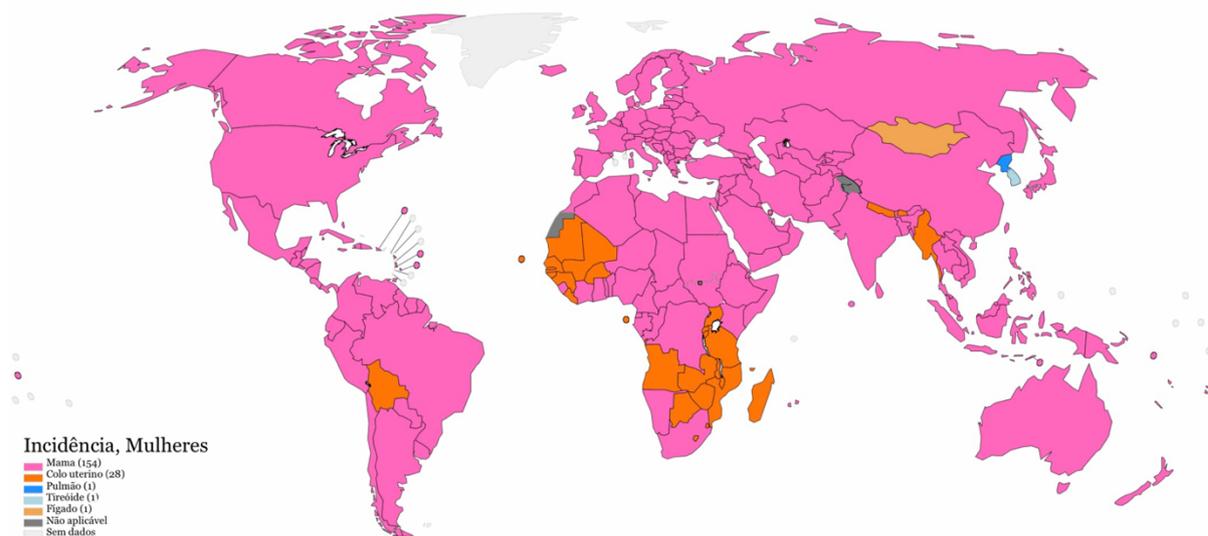


Figura 1.2 - Distribuição global dos tipos de câncer mais incidentes em mulheres. Adaptado de GLOBOCAN 2018; Fonte: <http://gco.iarc.fr/today>

Além dessa variação na incidência, há também uma grande diferença no perfil de mortalidade mundial por câncer entre os países, tanto em homens como em mulheres. O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer nos homens em 93 países, seguido por câncer de próstata (46 países) e fígado (20 países). Para as mulheres, a maior causa de morte por câncer é o câncer de mama seguido pelo de colo uterino e o de pulmão (Figuras 1.3A e B).

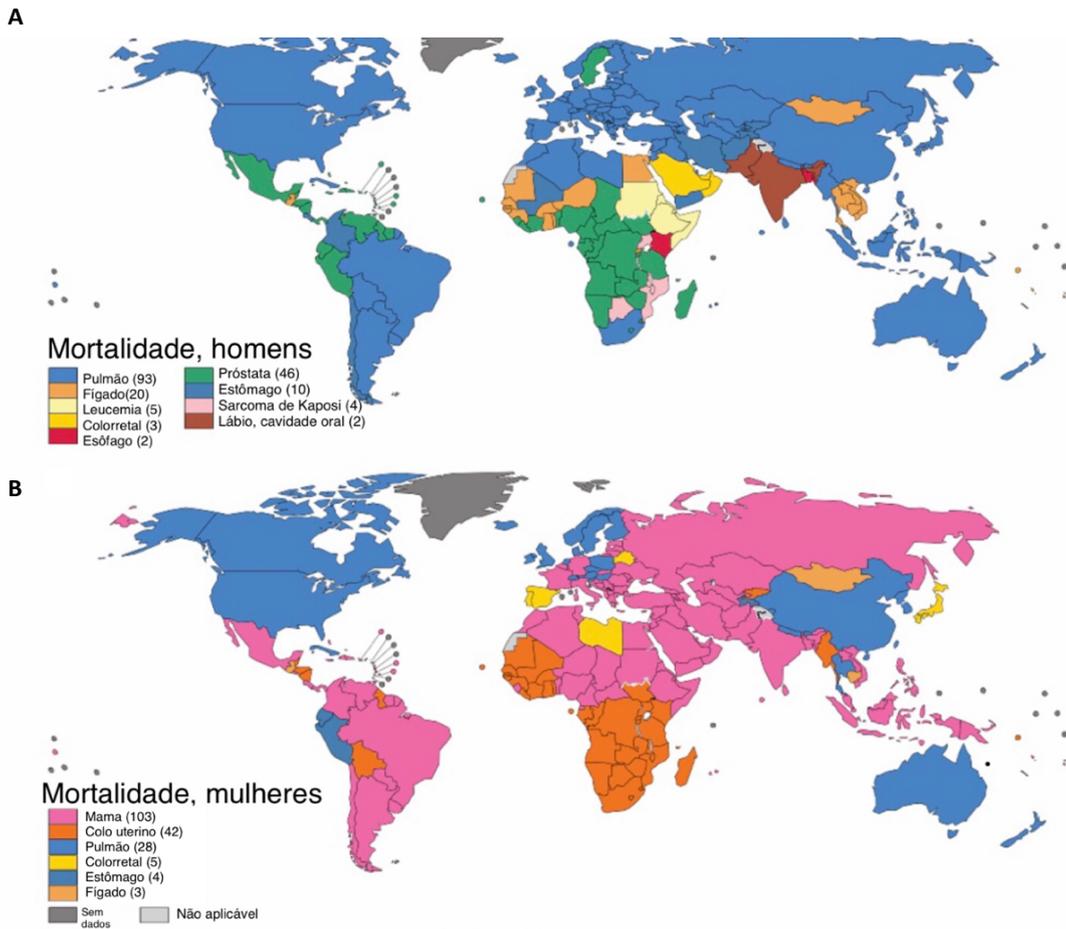


Figura 1.3 - Distribuição mundial da mortalidade por câncer em homens (A) e mulheres (B). Adaptado de GLOBOCAN; Fonte: <http://gco.iarc.fr/today>

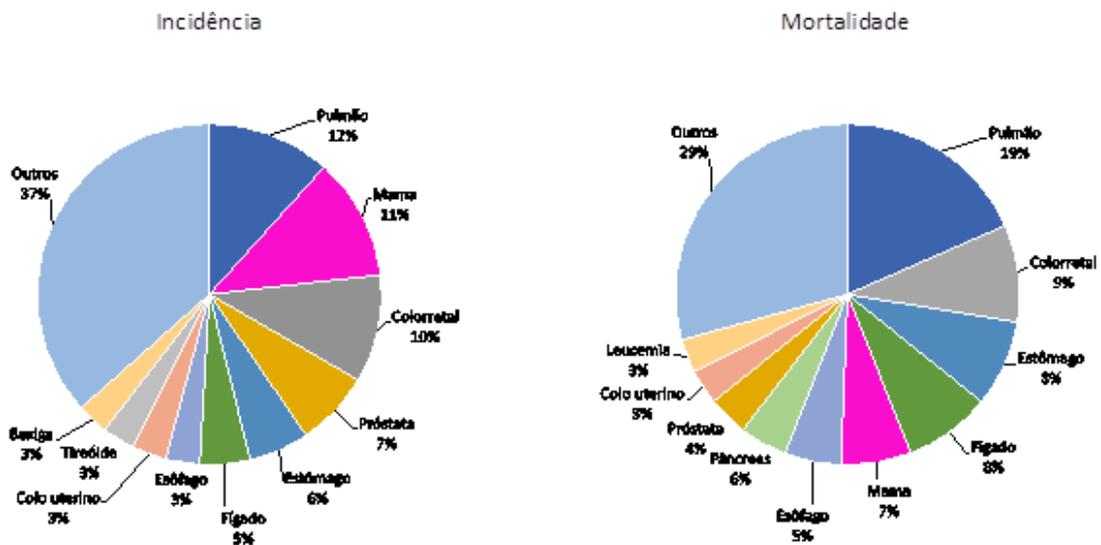


Figura 1.4 - Incidência e mortalidade por câncer para ambos os sexos no mundo. Adaptado de GLOBOCAN; Fonte: <http://gco.iarc.fr/today>

No Brasil, são projetados 559.371 casos novos de câncer e 243.588 mortes pela doença no biênio 2018/2019. Os cânceres mais frequentes são os de próstata em homens e de mama em mulheres. Com exceção do câncer de pele não melanoma, os tipos de câncer mais incidentes em homens são próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireóide (4,0%) figuram entre os principais (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2018) (figura 1.5). Assim como no mundo (figura 1.6), o câncer de pulmão é a principal causa de morte relacionada ao câncer no Brasil.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%	Homens	Mulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1.5 - Distribuição dos 10 tipos de câncer mais incidentes no Brasil estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma. Fonte: Ministério da saúde; Fonte: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasi>

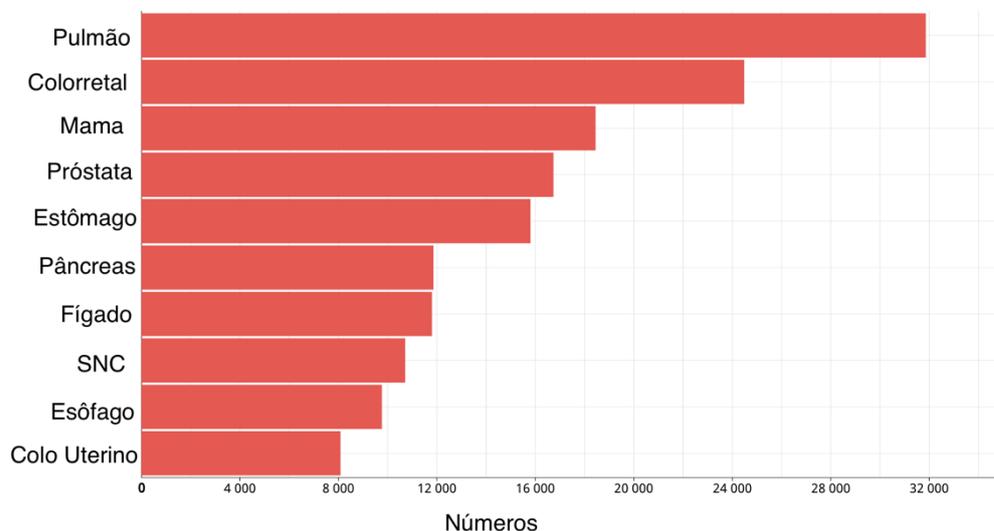


Figura 1.6 – Número estimado de mortes por câncer no Brasil, ambos os sexos, todas as idades. Adaptando de GLOBOCAN 2018; Fonte: <http://gco.iarc.fr/today>

As neoplasias pulmonares malignas podem ser primárias do pulmão ou secundárias de outro sítio tumoral (metastáticas). Os tumores primários podem ser divididos em dois grandes grupos, os carcinomas de não pequenas células (CPNPC) e os carcinomas de pequenas células. O CPNPC corresponde a aproximadamente 85% de todos os casos e se subdivide em adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e o carcinoma de grandes células (ROTH et al., 2014).

A classificação por estadiamento clínico do CPNPC segue a oitava edição do sistema de estadiamento de tumor, nódulo, metástases (TNM). Ele descreve de forma padronizada a extensão da doença. O T está relacionado ao tumor primário, o N corresponde à disseminação nodal e o M relata a presença de metástase a distancia (AMIN et al., 2017), conforme apresentado nos quadros 1.1-1.4.

Quadro 1.1 - Estadiamento do tumor primário. Fonte: TNM, AJCC 8ª edição

Estadiamento (sistema TNM, da American Joint Committee on Cancer 8ª edição)

T – Tumor primário

TX – Tumor primário não individualizado.

T0 – Sem evidência de tumor.

Tis – Carcinoma *in situ*.

T1 – Tumor ≤ 3cm no maior diâmetro, circundado por pulmão e pleura visceral:

- T1a – tumor ≤ 2cm
- T1b – tumor > 2cm mas ≤ 3cm

T2 – tumor >2 cm mas ≤ 7cm ou qualquer destes achados: envolvimento do brônquio principal a mais de 2cm da carina principal, invasão da pleura visceral, associação com atelectasia ou pneumonia obstrutiva sem envolvimento de todo o pulmão.

- T2a – tumor > 3cm mas ≤ 5 cm
- T2b – tumor > 5cm mas ≤ 7 cm

T3 – tumor > 7cm ou que invade qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica, diafragma, nervo frênico, pleural mediastinal, pericárdio; ou tumor com menos de 2cm da carina principal, mas com envolvimento desta; ou se houver atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo pulmão; ou nódulo(s) tumoral (ais) no mesmo lobo do tumor primário.

T4 – tumor de qualquer tamanho que invade qualquer uma das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, traqueia, esôfago, corpo vertebral, carina principal; nódulo(s) tumoral (ais) isolado (s) em outro lobo ipsilateral.

Quadro 1.2 - Estadiamento linfonodal. Fonte: TNM, AJCC 8ª edição

N – Linfonodos
NX – Linfonodo regional não foram avaliados.
N0 – Sem metástase em linfonodo regional.
N1 – Metástase em linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou hilar ipsilateral e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta.
N2 – Metástase em linfonodo mediastinal ipsilateral e/ou subcarinal
N3 – Metástase em linfonodo mediastinal contralateral; hilar contralateral; escalênico ipsilateral ou contralateral; ou supraclavicular.

Quadro 1.3 - Estadiamento das metástases à distância. Fonte: TNM, AJCC 8ª edição

M – Metástases a distância
MX – Metástase a distância não estudada
M0 – Sem evidência de metástase a distância
M1 – Metástase a distância:
• M1a – Nódulo (s) tumoral (ais) em lobo contralateral; tumor com nódulo pleural ou derrame pleural ou pericárdico maligno.
• M1b – Metástase a distância (fora do tórax).

Quadro 1.4 - Classificação por estadios do CPNPC. Fonte: TNM, AJCC 8ª edição

	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nódulo no mesmo lobo)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extensão)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV

Os tumores iniciais (estádios I e II) correspondem, em média, a apenas 20% dos casos novos diagnosticados (MOLINA et al., 2008). Sendo assim, a maioria dos casos novos é constituída de tumores avançados (estádios III e IV), com expectativa de sobrevida inferior em relação aos pacientes com doença inicial. Apenas 18% dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão estão vivos em 5 anos após o diagnóstico (ALTEKRUSE SF, KOSARY CL, KRAPCHO M, NEYMAN N, AMINOU R, WALDRON W, 2010)(figura 1.7). Por outro lado, a sobrevida em 2 anos para os tumores em fase muito inicial (até 5 cm, sem linfonodos acometidos e sem metástase à distância) pode ser favorável, variando de 87% a 97%.

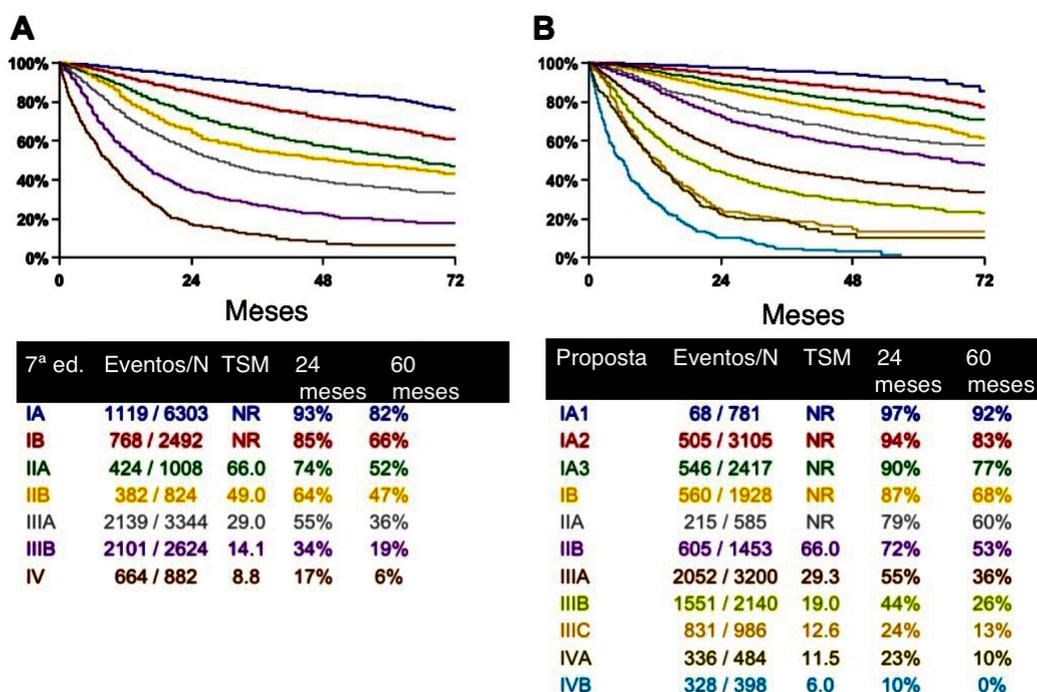


Figura 1.7 - Sobrevida global por estadiamento patológico de acordo com a sétima edição (A) do TNM e com a edição atualmente utilizada (oitava) (B). Legenda: TSM (tempo de sobrevida mediana). Adaptado de projeto de estadiamento do câncer de pulmão da IASLC.

Estudos randomizados demonstraram benefício do rastreamento para o câncer de pulmão com tomografia computadorizada (TC) de baixa dose em pacientes de alto risco. De acordo com esses estudos, o rastreamento reduz a mortalidade por câncer de pulmão nessa população (CHURCH et al., 2013), (“The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design 1 National Lung Screening Trial Research Team”, [s.d.]). Um indivíduo é considerado como de alto risco se for tabagista pesado (consumo acima de 30 maços-ano), atualmente ou previamente, com idade variando de 55 a 74 anos. Embora ainda existam algumas preocupações com o método (ex.: falso positivo), a implementação do rastreamento tende a aumentar o número de casos diagnosticados em fase inicial (FIELD et al., 2012);(WANG et al., 2018).

A escolha do tratamento depende do estadió tumoral no momento do diagnóstico. O tratamento padrão para os tumores iniciais é a cirurgia. O tipo de cirurgia escolhida vai depender da extensão da doença e da reserva cardiopulmonar do paciente. A cirurgia poupadora de pulmão (lobectomia) é preferida em relação à pneumectomia e é a abordagem de escolha para os casos onde a obtenção de margens livres é possível com essa técnica. Ressecções sublobares (segmentectomia ou ressecção em cunha) podem ser realizadas em pacientes selecionados (lesões com opacidade em vidro fosco apenas e/ou adenocarcinoma *in situ* ou minimamente invasivo) (VANSTEENKISTE et al., 2014);(FAN et al., 2012).

Em relação à técnica cirúrgica utilizada, ela pode ser feita por via aberta, vídeo assistida (VATS, do inglês, *video-assisted thoracic surgery*) ou robótica (RATS, do inglês, *robotic-assisted thoracic surgery*). As duas últimas são consideradas cirurgias minimamente invasivas. Os benefícios da VATS em relação à cirurgia aberta incluem menos dor no pós-operatório, menor perda sanguínea, menor tempo de intubação, menor tempo de hospitalização, entre outros. Devido a estas vantagens, é considerado o padrão ouro na abordagem cirúrgica dos pacientes com CPNPC (SHIGEMURA et al., 2004). A RATS apresenta resultados similares aos da VATS, mas o seu uso depende da presença do robô na instituição e da experiência da equipe cirúrgica(SCHMID; AUGUSTIN, 2018).

Uma parcela significativa dos pacientes é composta por pacientes idosos e ex-tabagistas. Muitos deles apresentam comorbidades como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doenças cardiovasculares e não podem realizar a cirurgia por contraindicações médicas, apesar da doença localizada, sendo chamados de pacientes medicamente inoperáveis. No passado, a radioterapia convencional era a única opção terapêutica para estes pacientes, mas os resultados não eram satisfatórios. Com a evolução das técnicas de tratamento, a radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) tornou-se uma nova abordagem para o tratamento das neoplasias pulmonares(ABEL et al., 2019), (OSTHEIMER et al., 2019). A

toxicidade relacionada a este tratamento é geralmente baixa, mesmo em pacientes com mais de 75 anos (HAASBEEK et al., 2010). Palma et al mostraram que a introdução da SBRT aumentou em 16% o uso da radioterapia, diminuiu a proporção de pacientes idosos não tratados e aumentou a SG em pacientes acima de 75 anos com diagnóstico de CPNPC (PALMA et al., 2010). A quimioterapia, associada ou não à radioterapia, está reservada para tumores de pulmão localmente avançados ou metastáticos. Em tumores iniciais ressecáveis, está também indicada na ajudvância e na neoadjuvância, a depender do estadio tumoral.

Além das lesões de origem primária no pulmão, os tumores pulmonares também podem ser secundários a outro sítio (lesões metastáticas). Os sítios que mais frequentemente causam metástases pulmonares são os tumores colorretais, os de mama, de rim, de tireóide e o melanoma (DONINGTON; TOWE, 2019). As metástases pulmonares podem estar presentes ao diagnóstico, de forma sincrônica com o tumor primário, ou podem se desenvolver tardiamente após o tratamento do tumor primário (metástases metacrônicas). Mesmo neste cenário de doença avançada, quando o paciente apresenta poucas metástases ele é considerado oligometastático e o tratamento pode ser realizado com intenção curativa (STEPHENS; MORAVAN; SALAMA, 2018). Estudos prospectivos demonstraram aumento da sobrevida global (SG) quando do uso de terapias direcionadas (cirurgia, ablação ou radioterapia) contra a doença oligometastática (GOMEZ et al., 2016), (IYENGAR et al., 2018). No entanto, a heterogeneidade dos pacientes em relação à idade, ao sexo e à histologia tumoral primária limita uma interpretação aprofundada na melhor seleção dos pacientes.

Assim como nos tumores primários, a cirurgia é o tratamento de escolha na doença oligometastática. Mais frequentemente, a cirurgia pulmonar recomendada é a metastasectomia, ou seja, a retirada da lesão metastática com preservação do segmento e lobo pulmonar acometido. O grau de ressecção, intervalo livre de doença após cirurgia e histologia tumoral são fatores prognósticos. A via de acesso é um assunto controverso e tanto a cirurgia aberta como a minimamente invasiva são opções aceitáveis. A vantagem da cirurgia aberta é a possibilidade de palpação do pulmão no ato operatório e a consequente possibilidade de detecção de lesões que não foram vistas em exames de imagem. Já a técnica minimamente invasiva proporciona uma recuperação mais rápida para o paciente (ECKARDT; LICHT, 2012), (PERENTES et al., 2015).

Outra possibilidade terapêutica é a ablação por radiofrequência. Esta técnica utiliza correntes através de TC guiada. Sondas percutâneas aquecem os tecidos a temperaturas acima de 60 graus Celsius, o que resulta em necrose coagulativa. É mais eficaz em tumores de até 3,5 cm de diâmetro, porém não é recomendada para tumores próximos da via aérea central ou de grandes vasos. Os resultados são similares aos obtidos com a cirurgia (CHUA et al., 2010).

A SBRT é uma opção de tratamento para o tratamento estabelecida para os CPNPC em estadio inicial há mais de uma década. Os resultados e a experiência obtidos com este tratamento foram fatores de encorajamento para o uso da técnica nas metástases pulmonares. Com isso, a SBRT também passou a ser utilizada em lesões pulmonares metastáticas(RIEBER et al., 2016).

1.2 Radioterapia

Desde a descoberta do raio X e suas aplicabilidades clínicas por Wilhelm Conrad Röntgen em 1895 e, também, a descoberta da radioatividade e do Rádio por Marie Curie e seu marido Pierre Curie, a radioterapia tornou-se uma importante modalidade terapêutica no tratamento do câncer. Estima-se que aproximadamente 50% dos pacientes com câncer recebem radioterapia durante o curso de sua doença. Desde as suas primeiras utilizações, as técnicas de radioterapia sofreram profundas mudanças. Nas últimas décadas, destacam-se o surgimento da radioterapia guiada por imagem (IGRT) e da SBRT (BASKAR et al., 2012).

A radioterapia definida como convencional é administrada diariamente durante cinco a sete semanas com baixas doses diárias (180-200 cGy). Apesar de amplamente difundida, a radioterapia convencional vem sendo substituída, em algumas situações, pelo hipofracionamento, que consiste em um tipo de radioterapia administrada em um período mais curto e com doses mais altas por fração em relação à radioterapia convencional (FARIA et al., 2006).

Para os casos de câncer de pulmão, a radioterapia é uma modalidade terapêutica muito importante, assim como a cirurgia e a quimioterapia. Técnicas antigas eram tradicionalmente utilizadas na abordagem de lesões pulmonares iniciais não cirúrgicas, seja por contra-indicação médica ou pela recusa do paciente à cirurgia. Nelas, a localização do tumor e de sua movimentação eram de difícil identificação, o que resultava em grandes campos de irradiação com resultados insatisfatórios em relação à sobrevida, ao controle local e às toxicidades. Isso ocorria porque, muitas vezes, esse campo extenso de radioterapia não permitia a utilização de doses maiores ou porque o paciente tolerava mal o tratamento, uma vez que, esses campos volumosos também englobavam os órgãos de risco (ODR) adjacentes ao tumor (TIMMERMAN et al., 2003).

Os efeitos da radioterapia, tanto agudos quanto tardios, estão relacionados ao tripé composto por dose por fração, volume de tratamento e número de frações (FRY; HALL, 2012). Quanto menor o volume irradiado, menor será a dose nos ODR. 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. Além disso, se o alvo não for atingido de maneira adequada, um tecido vizinho sadio receberá a dose prevista para a lesão (BRADLEY et al., 2006).

Com o advento da IGRT e da tomografia quadridimensional (TC4D), foi possível a identificação com maior precisão do volume alvo a ser tratado e dos ODR, o que permitiu que doses ablativas de radiação fossem utilizadas. Com isso, a SBRT tornou-se uma nova abordagem de tratamento para as neoplasias pulmonares iniciais. Esta técnica é uma modalidade terapêutica não invasiva, onde altas doses de radiação são administradas em um pequeno volume de tratamento e num número reduzido de frações. Trata-se de um exemplo de radioterapia com hipofracionamento extremo; essas altas doses diárias só são possíveis devido ao pequeno volume irradiado e à precisão do método. É um tratamento efetivo para tumores primários em estádios iniciais e oligo metástases de pulmão em pacientes medicamente inoperáveis ou que recusam a cirurgia (HOFFMAN et al., 2019).

A etapa que precede o tratamento chama-se planejamento e se inicia com aquisição de imagens por 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 importadas pelo sistema de planejamento em radioterapia utilizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), o Eclipse™ (versão 13.6; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, EUA). Ao longo desta dissertação, o termo Eclipse™ será referido apenas como sistema de planejamento.

Atualmente, o protocolo de planejamento de SBRT no INCA inclui a realização da TC em dois tempos: primeiro, uma aquisição rápida e sem controle da respiração (TC livre); depois, uma aquisição com monitoração da respiração. Esta última é a tomografia quadridimensional com monitorização da respiração e é chamada de TC4D. Ela é de suma importância, pois o tumor e estruturas normais não são estáticos e esse exame mostra a movimentação que ocorre do tumor e dos órgãos ao redor durante a respiração e outros movimentos fisiológicos. A partir dela, os conjuntos de imagens adquiridos são agrupados em fases de acordo com o momento do ciclo respiratório. No INCA, por protocolo, o ciclo respiratório é dividido em 8 fases. Logo, ao realizar uma TC4D, o paciente terá 8 conjuntos de imagens, cada um correspondendo a uma etapa da respiração. No entanto, o delineamento feito em todos os cortes desses 8 grupos consome muito tempo. Para otimizar o trabalho da equipe de profissionais, foram desenvolvidas ferramentas pós-processamento que criam reconstruções da imagem, como MIP (do inglês, *Maximum Intensity Projection*) e AIP (do inglês, *Average intensity Projection*). Elas podem ser realizadas tanto no tomógrafo quanto no sistema de planejamento e são baseadas nos valores de voxel. Esses valores variam de acordo com a densidade dos tecidos, as unidades de Hounsfield (UH). Um voxel corresponde a um volume de pixel. A escolha entre o delineamento manual ou automático depende do tecido

que será contornado. A segmentação automática está disponível apenas para alguns órgãos, como pulmões, medula espinhal e ossos.

A reconstrução que mostra a intensidade máxima de projeção da lesão e dos ODR é conhecida como MIP. Na MIP, estão os maiores valores de voxel das imagens adquiridas (figura 1.8). A partir desta reconstrução, podemos ver toda a área que o tumor ocupa ao longo da movimentação respiratória. Já a reconstrução que exhibe a intensidade média de projeção da lesão e dos ODR durante a respiração é chamada de AIP. Ela também é chamada de AVG devido à palavra *average*. Ela é gerada a partir da média dos valores das unidades de voxel das imagens obtidas (figura 1.9). Ela permite visualizar a localização média das estruturas de interesse durante a respiração, levando em conta sua movimentação. O termo AVG se refere à TC4D.



Figura 1.8 - TC de tórax com reconstrução em MIP. Nessa reconstrução, estão presentes os maiores valores de voxel das imagens, o que faz com que essa sequência seja ideal para identificação do movimento tumoral.



Figura 1.9 - TC de tórax com reconstrução em AVG (mesmo paciente da figura anterior). Nessa reconstrução, estão presentes os valores médios de voxel das imagens. Esta sequência mostra a posição do tumor na maior parte do tempo durante a respiração.

No sistema de planejamento, após a obtenção das imagens geradas pela TC, as lesões (alvos) e os ODR são identificados e delineados para o planejamento. Nele, também são realizados os cálculos de dose para os tratamentos. Além disso, esse sistema de planejamento fornece diversas informações relativas às estruturas de interesse (órgãos e tumores) e, através dele, são feitas comparações entre diferentes técnicas de entrega de dose. O planejamento é realizado pela equipe de física médica e o plano final é escolhido pelo médico radio-oncologista após o físico apresentar as opções para o caso a ser tratado. O sistema de planejamento fornece cálculos e medidas diversas automaticamente, gerando material para comparar diferentes planos através de gráficos e tabelas. Portanto, trata-se de ferramenta para obter dados do tratamento. Ele fornece informações tanto do plano escolhido como dos outros planos realizados para o caso e que não foram selecionados.

Depois da realização das duas tomografias (TC livre e TC4D), uma fusão de imagens é realizada. Como foram obtidas num mesmo momento, as imagens são co-registradas e a fusão se dá de forma automática pelo sistema. Diversos conjuntos de imagens são formados e a fusão possibilita a visualização de 2 conjuntos sobrepostos (figuras 1.10-1.12). A partir deste momento, já é possível escolher uma sequência para início do delineamento.

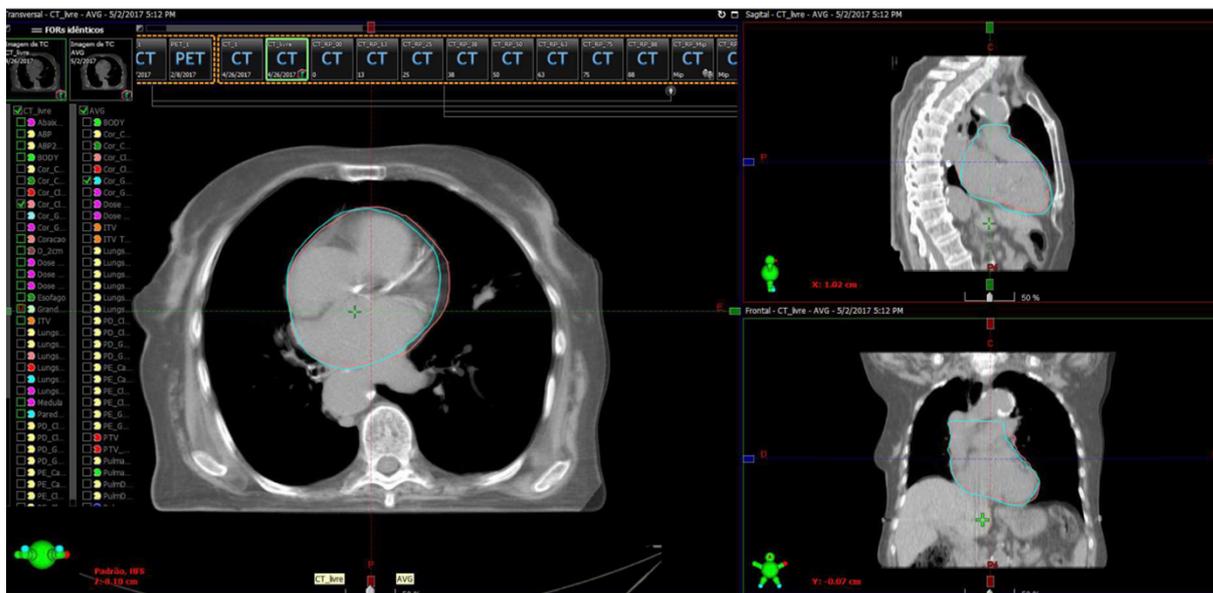


Figura 1.10 - Imagens sobrepostas da fusão da TC livre com a AVG. O contorno do coração em azul foi realizado na imagem formada pela reconstrução AVG e o rosa foi contornado na TC livre. A imagem do coração é diferente nas duas seqüências.

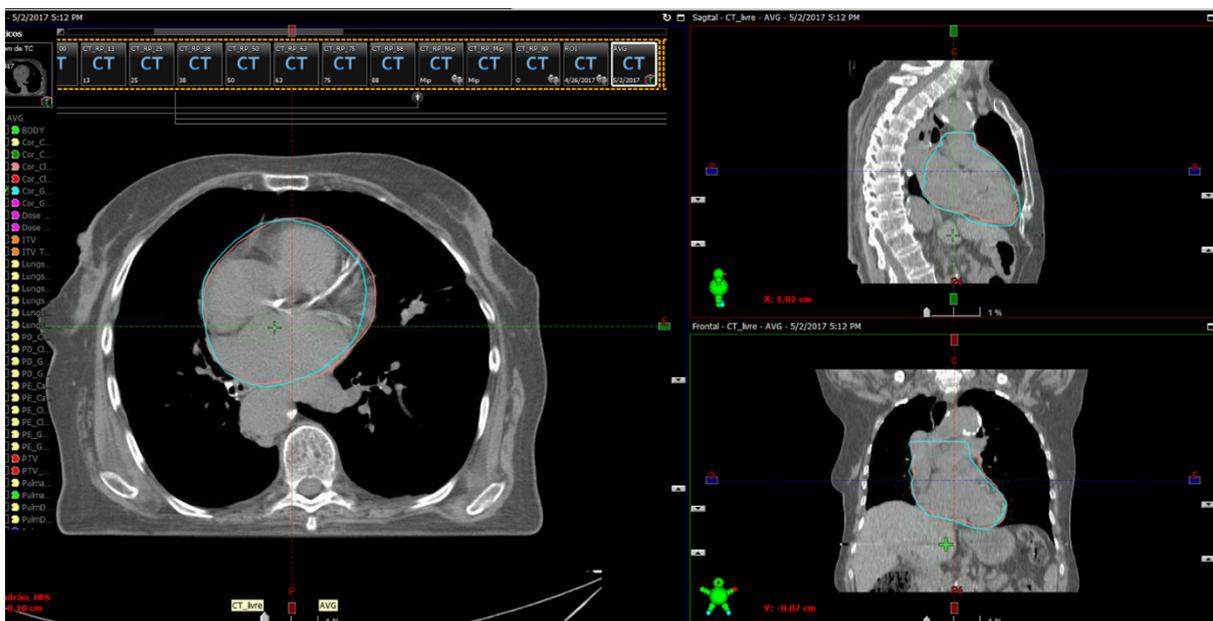


Figura 1.11 - Delineamento do coração realizado nas duas seqüências para o mesmo paciente da figura anterior (figura 1.11). Nesta imagem, a TC livre está selecionada. O contorno azul é referente ao contorno na imagem AVG e o rosa foi contornado na TC livre.

densidade. Os valores de UH variam de acordo com a reconstrução da imagem da tomografia. Esse valor pode ser medido em qualquer ponto da imagem pelo sistema de planejamento (figuras 1.13 e 1.14).

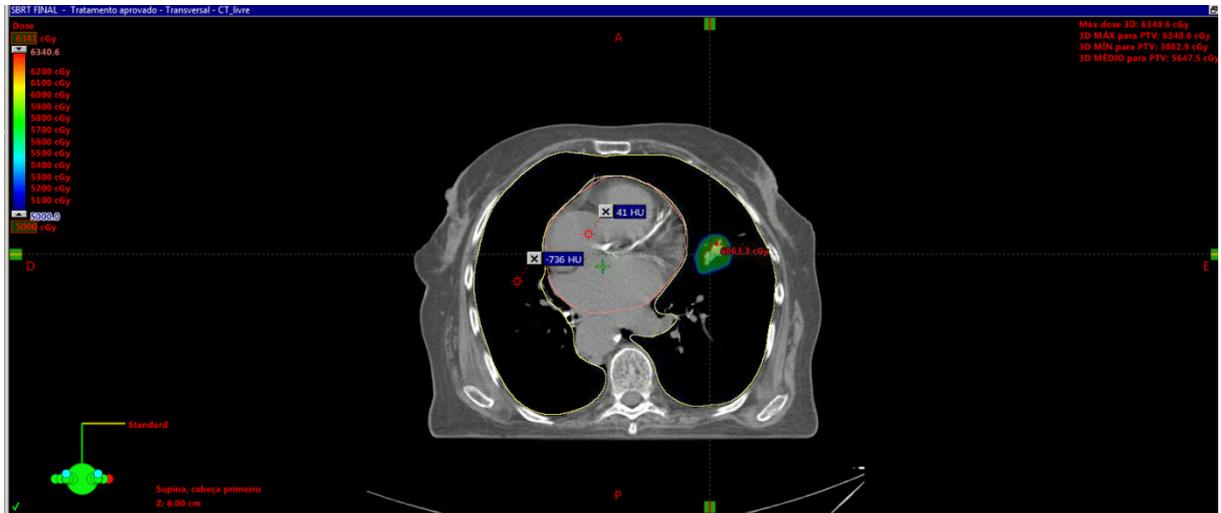


Figura 1.13 - Valores de UH para um ponto do pulmão direito e um ponto no coração na sequência TC livre.

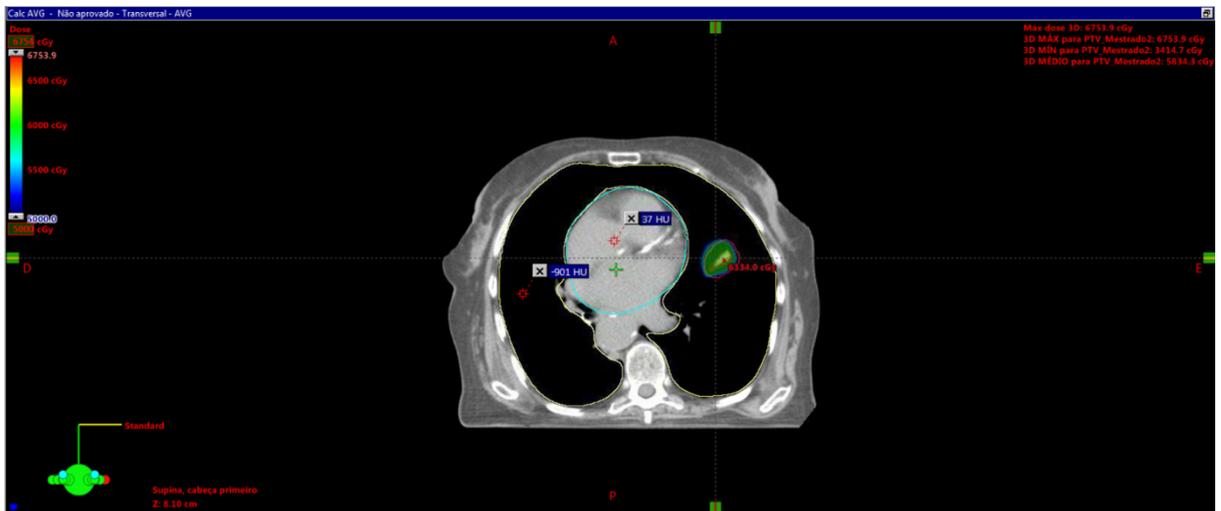


Figura 1.14 Valores de UH para um ponto do pulmão direito e um ponto no coração na sequência AVG. Imagem do mesmo paciente da figura 1.13.

A AVG apresenta um contraste de densidade tecidual diferente da TC livre. Isso tem impacto na imagem visualizada e, conseqüentemente, no contorno do órgão. Além disso, os valores de UH medidos para uma determinada estrutura variam entre diferentes técnicas de TC. As diferenças nas imagens não necessariamente têm relevância clínica. Para avaliar o impacto desta diferença, é necessário comparar os parâmetros dosimétricos, ou seja, o quanto essa diferença de UH e variação de contorno vão impactar o cálculo da dose recebida pelo órgão avaliado.

No INCA, utiliza-se a TC4D para identificar a lesão e a sua movimentação e a TC livre para identificar os ODR e também para o cálculo da dose. Sendo assim, apesar de usar a TC4D, o planejamento e cálculo da dose são realizados em 3 dimensões (3D). Alguns estudos mostram que quando uma TC4D é realizada, a reconstrução em AVG pode substituir a TC livre para contorno dos ODR sem diferença significativa entre elas (BRADLEY et al., 2006). Sendo assim, é possível que a AVG seja equivalente à TC livre no que diz respeito ao cálculo de dose e delineamento para os ODR mesmo com as diferenças de UH entre as duas imagens.

Oechsner et al. (OECHSNER et al., 2015) compararam as sequências MIP e AVG em 20 casos de SBRT (10 de pulmão e 10 de fígado) 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 ODR. A conclusão foi que a MIP não é uma sequência adequada para contorno e avaliação de dose em ODR, mas apenas para o delineamento do ITV. Também concluíram que se a TC4D for realizada, a sequência de TC em respiração livre pode ser omitida e o cálculo da dose feito na AVG. Resultados bastante semelhantes foram encontrados por Khamfongkhrua et al. e Tian et al. (KHAMFONGKHRUEA et al., 2017), (TIAN et al., 2012). Estes concluíram que a AVG parece ser a sequência mais favorável para planejamento do tratamento. Entretanto, o primeiro trabalho mencionado avaliou pacientes com fracionamento convencional e não SBRT e o segundo não utilizou a técnica de arco rápido (VMAT), que é a realizada nos casos de SBRT no INCA.

A escolha da dose depende basicamente da localização do tumor em relação a árvore brônquica principal. Quanto mais próximo o tumor da traquéia e dos brônquios centrais, maior a chance de toxicidade. Para estes casos, uma dose menor por fração é mais segura. Os tumores são classicamente divididos em centrais ou periféricos de acordo com a sua localização em relação à árvore brônquica principal (ABP), que engloba os 2 cm distais da traquéia, brônquios principais e brônquios lobares). Se ele estiver em uma região de até 2 cm ao redor da ABP, é classificado como central (TIMMERMAN et al., 2006). Caso esteja fora

desta área, é considerado periférico. Mais recentemente, foi criado o conceito de lesão ultracentral para as lesões que tocam a ABP(CHAUDHURI et al., 2015) (figura 1.17).

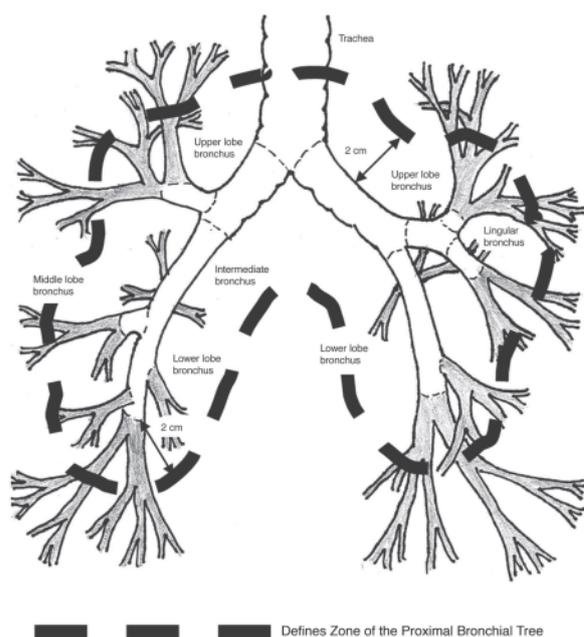


Figura 1.15 Componentes da árvore brônquica principal. A região tracejada corresponde à região com margem de 2 cm ao redor da ABP. Lesão situada nesse local é considerada central. Se tocar a ABP é uma lesão ultracentral. As lesões localizadas fora da área tracejada são consideradas periféricas.

A técnica de entrega de dose utilizada no INCA é a terapia em arco, também chamada de VMAT (do inglês, *volumetric modulated arc therapy*). No início da sua utilização, o tratamento das lesões pulmonares com SBRT era realizado com campos conformacionais não coplanares. A incorporação da terapia em arco trouxe como principal vantagem um tempo mais curto de tratamento. Isto diminui o risco de movimentação do paciente e, conseqüentemente, do alvo durante o tratamento (movimento intrafração). Além disso, os planos com VMAT geram doses menores na pele e pulmão contralateral à lesão, reduzindo o risco de toxicidade cutânea e pulmonar (HOLT et al., 2011)(ZHANG et al., 2011)(SAPKAROSKI; OSBORNE; KNIGHT, 2015).

2 JUSTIFICATIVA

A SBRT é uma opção de tratamento de lesões pulmonares para os pacientes medicamente inoperáveis ou que recusam a cirurgia. Seus resultados se aproximam dos de coortes cirúrgicas (DONG et al., 2019). Trata-se de técnica de alta tecnologia, onde altas doses de radiação são direcionadas ao tumor em um número reduzido de frações (SHINDE et

al., 2018). Esta técnica já é utilizada em tumores primários de pulmão há mais de uma década e, recentemente, tem sido utilizada também para tumores pulmonares secundários a outros sítios, as metástases pulmonares (AGOLLI et al., 2017)

Para a realização deste procedimento, é indispensável que o planejamento que o antecede leve em consideração a movimentação do tumor e dos órgãos normais adjacentes, que ocorre devido à respiração e a outros movimentos fisiológicos. Para isso, a TC4D tem papel fundamental pois é um exame onde a movimentação respiratória do paciente é monitorada e as imagens geradas são agrupadas de acordo com cada fase do ciclo respiratório do paciente. Além desse agrupamento por fases, há também ferramentas pós-processamento que possibilitam a reconstrução em sequências de imagens, com destaque para as sequências MIP e AVG. Após a obtenção das imagens, a etapa seguinte será a de identificação das estruturas de interesse através de delineamento. Este delineamento pode ser feito manualmente com auxílio do *mouse* pelo médico com ferramentas de desenho existentes no programa de planejamento. É possível também obter um contorno através de ferramenta de segmentação automática, que utiliza a densidade dos tecidos para reconhecer determinadas estruturas, como por exemplo, os ossos. Após a identificação dos volumes de interesse (tumor e órgãos adjacentes), é realizado o cálculo de dose no sistema de planejamento. Ele fornece um plano para entrega precisa da dose no tumor e a verificação das doses que as estruturas normais irão receber. Com a utilização de tabelas de protocolos internacionais com dados sobre as doses de tolerância de cada órgão, o tratamento pode ser realizado com segurança.

Antes de iniciar o tratamento propriamente dito, é necessário que o paciente realize uma simulação computadorizada do tratamento e o início deste processo é a aquisição de imagens da região que será tratada. Estas imagens devem ser geradas com o paciente na mesma posição de tratamento, que é feito em suporte específico e com os braços elevados. Como os pacientes geralmente são idosos e frágeis, esse posicionamento pode causar desconforto após um período prolongado.

Apesar dos protocolos recomendarem o uso da TC4D para identificação e delineamento tumoral, não há consenso sobre qual a melhor sequência de tomografia para delineamento dos OAR e cálculo do planejamento (VIDETIC et al., 2017). Muitos centros realizam a TC livre (sem controle da respiração) antes de obter as imagens quadridimensionais. Esse mesmo protocolo é utilizado no INCA, ou seja, as duas tomografias são realizadas. Esta abordagem faz com que a permanência no tomógrafo seja mais prolongada e com um posicionamento que, muitas vezes, é incômodo para pacientes, principalmente os idosos.

Algumas instituições realizam apenas a TC4D para delineamento e cálculos de planejamento (EHRBAR et al., 2016). Nestes casos, não é realizada a TC livre. Todas as etapas são baseadas nas imagens quadridimensionais. A reconstrução em MIP é excelente para identificação do tumor e sua movimentação, mas subestima as doses em tecidos normais. Os centros que utilizam apenas a TC4D usam a reconstrução AVG para delineamento de ODR e cálculo do planejamento.

O INCA é o órgão auxiliar do Ministério da Saúde no desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil. As competências da instituição são planejar, organizar, executar, dirigir, controlar e supervisionar planos, programas, projetos e atividades, em âmbito nacional, relacionados à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento das neoplasias malignas e afecções correlatas (“Institucional | INCA - Instituto Nacional de Câncer”, [s.d.]). Sendo assim, um estudo com a experiência da instituição pode ter valor em futuras diretrizes para a realização de SBRT de pulmão.

O serviço de radioterapia do INCA é composto por 3 aceleradores lineares e um aparelho de cobalto. Conta com 16 médicos, 6 vagas para residência médica por ano, 71 técnicos em radioterapia, 10 enfermeiros e 8 técnicos de enfermagem. A seção de física médica conta com 8 físicos e disponibiliza 4 vagas para residência por ano. Sendo assim, além de sua missão de promover programas de prevenção e tratamento em âmbito nacional, o INCA também é um importante centro formador de profissionais.

O presente estudo tem como objetivo comparar os parâmetros nos ODR gerados pela TC livre (modelo padrão) com os da reconstrução AVG da TC4D (modelo testado) e definir o melhor protocolo a ser utilizado para o planejamento da SBRT no INCA. Caso não seja identificada diferença significativa entre estes métodos, a TC livre poderia ser abolida da etapa de aquisição de imagens. Com isso, o tempo de permanência do paciente no tomógrafo seria menor e, assim, o procedimento seria mais confortável. Além disso, o paciente receberia uma menor dose de radiação ao suprimir a TC livre do processo de aquisição de imagem.

3 HIPÓTESE

O uso da TC livre combinada com a TC4D é o padrão no planejamento de tratamento da SBRT no INCA atualmente. Nós hipotetizamos que a eliminação da TC livre não trará prejuízos ao planejamento, podendo ser totalmente substituída pela TC4D no delineamento dos ODR.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

4.1.1. Analisar se existe diferença significativa em volumes e doses nos ODR comparando planejamentos realizados na TC livre e na TC4D.

4.2 Específicos

4.2.1 Comparar os volumes absolutos obtidos para os órgãos pulmões e coração em cada sequência analisada de TC.

4.2.2 Comparar as seguintes medidas de dose utilizadas na avaliação dos planos: dose máxima em 1500 centímetros cúbicos de pulmão (D1500P), dose máxima em 15 centímetros cúbicos coração (D15C), razão de volume de 100% da isodose de prescrição em relação ao volume do PTV (índice de conformidade), razão de volume de 50% da isodose de prescrição em relação ao volume do PTV (R50%) e volume do PTV.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Tipo de desenho de estudo

Foi realizado estudo observacional, descritivo e retrospectivo de pacientes submetidos à SBRT de pulmão no INCA, Rio de Janeiro, no período de 2013 a 2018.

5.2 Local do estudo

Este estudo foi realizado no serviço de Radioterapia do Inca e na seção de física médica - INCA Unidade 1.

5.3 População do estudo

Foram avaliados todos os pacientes com neoplasia pulmonar (primária ou metastática) submetidos a SBRT de pulmão de 2015 a 2018, que atenderam aos critérios de elegibilidade propostos.

5.3.1 Critério de inclusão

- a) Neoplasia de pulmão, seja ela primária, recidivada ou metastática, com tumor medindo até 5 cm em seu maior eixo.

5.3.2 Critérios de exclusão

- a) Subtipo histológico carcinoma de pequenas células de pulmão
- b) Presença de linfonomegalia mediastinal

5.4 Metodologia

5.4.1 Coleta de informações

O instrumento de coleta de dados foi através de ficha estruturada dos dados necessários para a realização do estudo (anexos I e II). O processo de coleta de dados foi feito através de prontuário, tanto físico quanto eletrônico (Intranet do Inca), e dos planos de tratamento no sistema de planejamento da radioterapia (Eclipse® versão 13.6; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, EUA).

Todos os pacientes submetidos a 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 foram

coletados no serviço de radioterapia e na seção de física médica e os dados obtidos dos prontuários foram coletados no setor de arquivo médico do INCA.

As informações demográficas, volumétricas e dosimétricas foram obtidas através da análise retrospectiva dos prontuários e dos planos de tratamento simulados no sistema de planejamento dos pacientes submetidos à SBRT para tratamento de tumor de pulmão no Instituto Nacional de Câncer JoséAlencar (INCA) entre 2013 e 2018.

5.4.2 Armazenamento de dados

Os dados foram arquivados no programa Microsoft Excel para posterior análise em programa estatístico.

5.4.3 Aquisição de imagens e delineamento do alvo de tratamento e órgãos de risco nas duas sequências de TC

Conforme mencionado na introdução, antes do início do tratamento existe a etapa chamada de planejamento, que se inicia com aquisição de imagens por tomografia computadorizada (TC). Após a obtenção das imagens geradas pela TC, os ODR adjacentes e as lesões (alvos) são delineados para o planejamento. Posteriormente, são realizados os cálculos de dose para os tratamentos com base nas imagens. No caso deste estudo, foram realizados dois planejamentos para cada paciente. Um utilizando a TC livre e outro com a TC4D.

Atualmente, o protocolo SBRT no INCA inclui a realização da TC em dois tempos: primeiro a (TC livre) e depois a TC4D. Todos os pacientes do estudo realizaram as duas tomografias. Após a realização das duas tomografias (TC livre e TC4D), uma fusão de imagens é realizada. Como foram imagens DICOM (*Digital Imaging Communications in Medicine*) obtidas num mesmo momento, as imagens são co-registradas e a fusão se dá de forma automática pelo sistema de planejamento. No INCA, usa-se a TC4D para identificar a lesão e a sua movimentação na reconstrução MIP e a TC livre para identificar os ODR e também para o cálculo da dose. Sendo assim, apesar de usar a TC4D, o planejamento/cálculo da dose é realizado em 3 dimensões (3D). Nosso modelo de teste foi usar a TC4D não apenas para delinear o alvo, mas também para delinear os ODR e realizar o cálculo/planejamento, ou seja, realizando todos as etapas em 4D.

A reconstrução em MIP foi utilizada para gerar o ITV. Posteriormente, adicionou-se uma margem de 5 mm desta estrutura para obtenção do PTV. Os ODR coração e pulmões

foram contornados tanto na TC livre como na reconstrução AVG, pois estes dois órgãos foram os que tiveram seus parâmetros volumétricos e dosimétricos analisados.

Para mensurar a variação inter-observador, foram recrutados 3 médicos da equipe de pesquisa com experiência em SBRT de pulmão para realizar o contorno dos pulmões e do coração nas duas sequências de tomografia. Esse primeiro contorno foi considerado o contorno da semana 1. Para avaliar a variação intra-observador, estes mesmos 3 médicos repetiram o contorno dos mesmos órgãos nas mesmas tomografias após intervalo de uma semana (contorno da semana 2).

5.4.4 Planejamentos dos casos após delineamento nas duas sequências de TC

Com os contornos dos volumes de interesse definidos, foram gerados dois planos de tratamento sobre os contornos obtido pelo médico 1 (pesquisador principal) na semana 1. Um plano foi realizado no modelo padrão: fusão da TC livre com a TC4D e o outro no modelo testado por este estudo (usando apenas a TC4D). Eles foram normalizados para 100% da dose cobrir 95% do volume do PTV. O protocolo da instituição é realizar o tratamento com VMAT e a utilização de 2 semi arcos do lado da lesão no acelerador Linear Trilogy® (*Varian Medical Systems*, Palo Alto, CA, EUA) com fótons de 6 MV. Todos os cálculos utilizaram correção de heterogeneidade com algoritmo AAA (versão 13.6.23, *Varian Medical Systems*, Palo Alto, CA, EUA).

Foram comparados os seguintes parâmetros dosimétricos entre os planos: dose máxima em 1500 centímetros cúbicos de pulmão (D_{1500P}), dose máxima em 15 centímetros cúbicos coração (D_{15C}), razão de volume recebendo 100% da isodose de prescrição em relação ao volume do PTV e razão de volume recebendo 50% da isodose de prescrição em relação ao volume do PTV ($R_{50\%}$). Todos estes parâmetros são gerados automaticamente pelo sistema de planejamento e são classicamente utilizados para avaliação do plano de tratamento.

5.4.5 Variáveis analisadas

As variáveis analisadas no estudo incluíram características demográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes do estudo. Além disso, foram analisados parâmetros volumétricos e dosimétricos dos planejamentos no modelo padrão (TC livre) e no modelo testado (TC4D) e dados referentes ao tratamento.

Características demográficas

- Idade na data do tratamento: Foi calculada pela diferença entre a data do tratamento e a data de nascimento em anos
- Sexo: masculino; feminino

Características clínicas

- Localização da lesão em relação à árvore brônquica principal (periférica, central ou ultracentral)
- Avaliação se o tumor era primário do pulmão ou metastático e, caso metastático, qual o sítio primário
- Lateralidade da lesão (direita, esquerda ou bilateral)
- Radioterapia prévia (reirradiação ou não)

Características histopatológicas

Para cada paciente incluído no estudo foi registrado o laudo histopatológico e se o tumor era primário do pulmão ou metastático. Em caso de ausência de biópsia, essa informação também foi registrada.

Dados do tratamento

Para cada paciente, foi registrado o esquema de dose e fração utilizados, a data do tratamento e a técnica realizada.

Parâmetros volumétricos

No sistema de planejamento, são fornecidas diversas informações relativas às estruturas de interesse (órgãos e tumores). Uma vez que uma estrutura é delineada e nomeada, o volume em cm^3 da estrutura selecionada é gerado automaticamente quando a ferramenta para esta função é selecionada (figura 5.1).

Os seguintes parâmetros foram registrados:

- Volume em centímetros cúbicos do órgão pulmões
- Volume em centímetros cúbicos do órgão coração

- Volume em centímetros cúbicos do PTV
- Volume em centímetros cúbicos da estrutura 100% da dose prescrita
- Volume em centímetros cúbicos da estrutura 50% da dose prescrita

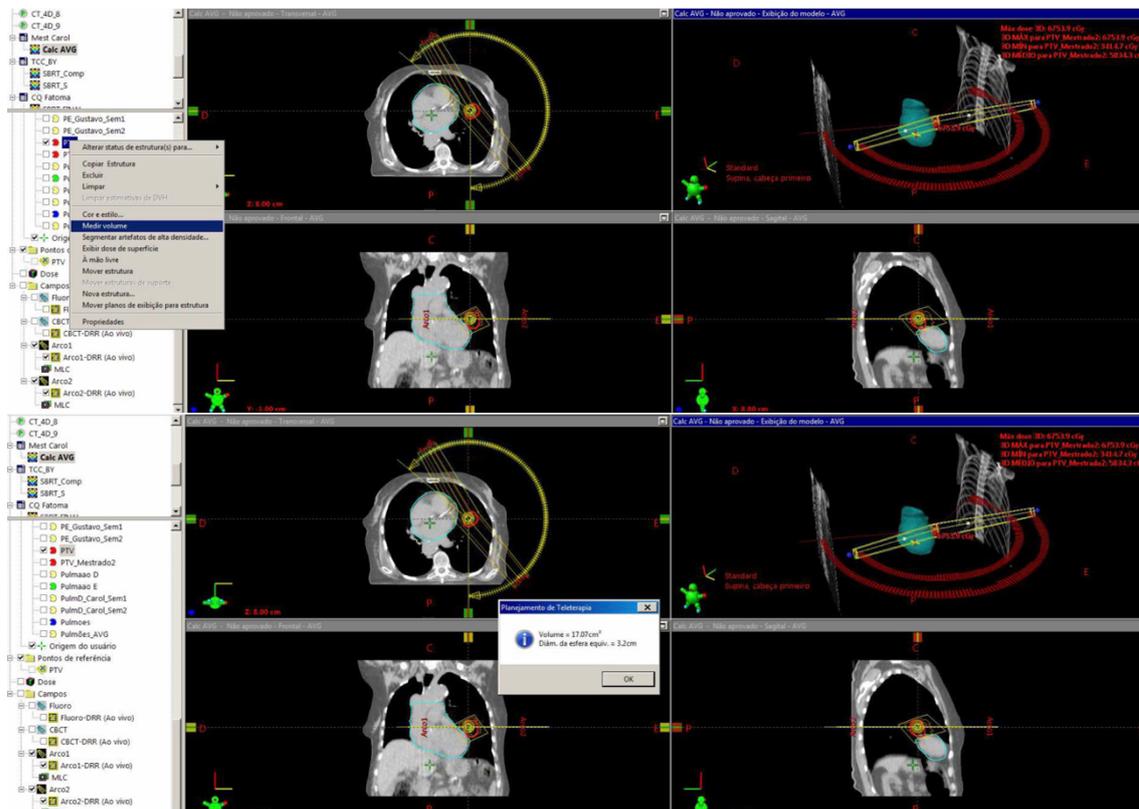


Figura 5.1 - Função medir volume de determinada estrutura selecionada. Após essa função ser escolhida, o volume da estrutura é mostrado pelo programa de planejamento.

Parâmetros dosimétricos

A análise de um planejamento de SBRT deve levar em consideração a cobertura da dose no tumor, as doses recebidas pelos ODR (Figuras 5.2 e 5.3) e a dose espalhada. São os parâmetros dosimétricos. Geralmente, analisa-se a dose alta de espalhamento pelo índice de conformidade e a dose baixa de espalhamento pelo R50%.

Esses dados relativos ao cálculo realizado em cada sequência de TC (livre ou 4D) também são fornecidos pelo programa. Depois de realizado o planejamento pela equipe de física médica, o plano final é escolhido pelo médico radio-oncologista após o físico apresentar as opções para o caso a ser tratado. O sistema de planejamento fornece informações da dose que cada órgão de risco recebe em determinado volume, através de gráfico chamado histograma dose-volume.

Os seguintes parâmetros dosimétricos foram analisados:

- D_{1500P} : definido como a dose máxima recebida em 1500 cm³ em pulmões
- D_{15C} : dose máxima recebida em 15 cm³ de coração
- Razão de volume de 100% da isodose de prescrição em relação ao volume do PTV (índice de conformidade)
- Razão de volume de 50% da isodose de prescrição em relação ao volume do PTV (R50%)

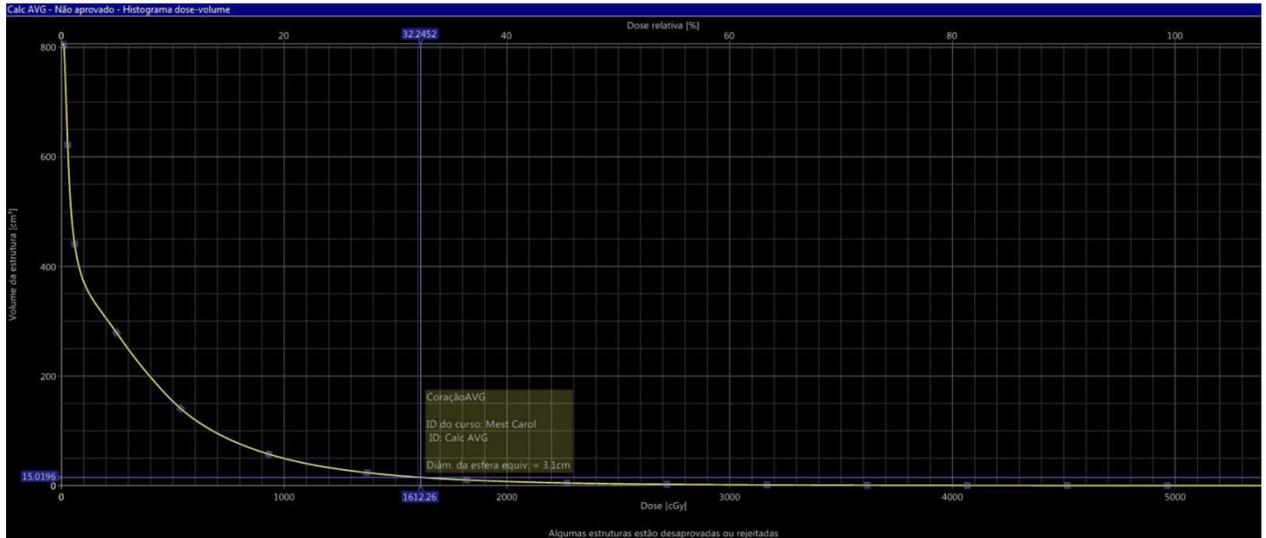


Figura 5.2 - Medida da dose em coração para determinado volume. No exemplo, é mostrada a dose recebida em 15 cm³ do órgão.

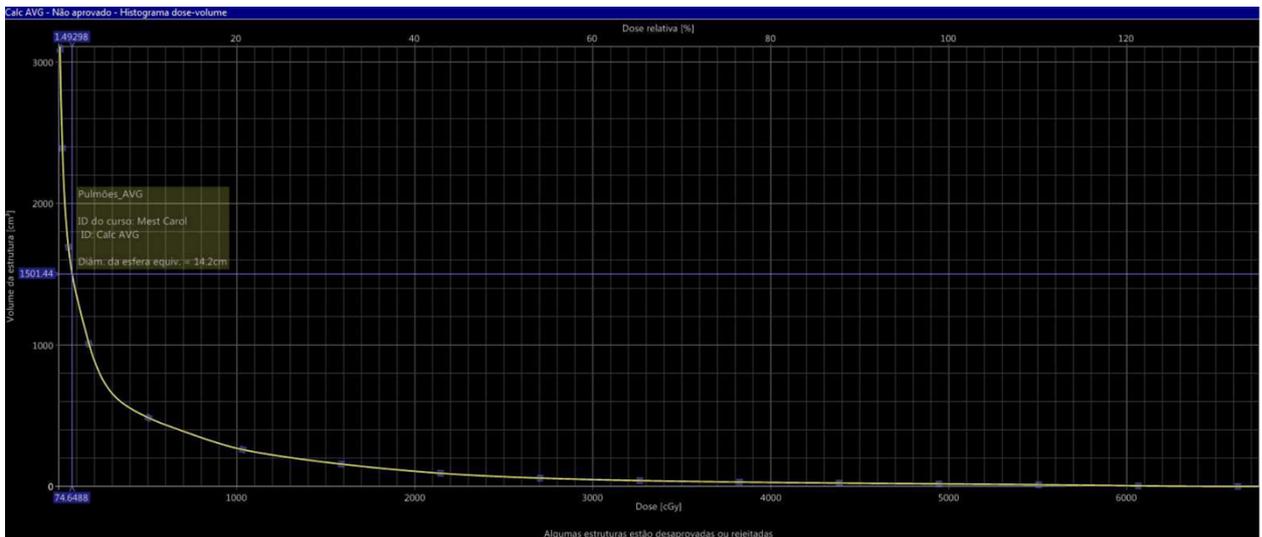


Figura 5.3 - Medida da dose em pulmões para determinado volume. No exemplo, é mostrada a dose recebida em 1500 cm³ do órgão

5.5 Análise estatística dos dados

Para descrever a população do estudo foi elaborada uma tabela de frequências das variáveis categóricas. O volume médio e os parâmetros dosimétricos médios (D_{15C} , D_{1500P} , volume de PTV, índice de conformidade e R50%) foram calculados para cada sequência de tomografia (livre e AVG). Para avaliar se as diferenças observadas nas médias calculadas entre as sequências de TC são estatisticamente significativas foi realizado o teste t de Student, bicaudal, com 95% de confiança, cuja hipótese nula é: em média, as duas sequências de tomografia (livre e AVG) fornecem valores similares. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados no Stata (versão 15.1, StataCorp, College Station, Texas, EUA).

5.6 Considerações éticas

Os autores se comprometeram a cumprir as exigências da Resolução 466/12 e outras normas e resoluções do CNS.

Os resultados encontrados foram analisados em conjunto. Desta forma, não é esperado 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 foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA para sua aprovação, respeitando, assim, os aspectos éticos, conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Violação da confidencialidade foi considerado o mais importante entre os riscos aos quais os indivíduos deste estudo retrospectivo poderiam estar expostos. Com o objetivo de diminuir esse risco, os dados coletados foram armazenados eletronicamente em formulário equipado com senha de segurança. Os dados identificados dos pacientes foram anonimizados e para cada paciente foi atribuído um número. Apenas o investigador principal e os estatísticos tiveram acesso aos dados da pesquisa. As informações coletadas foram inseridas em planilha sem nome ou matrícula dos pacientes. Na eventualidade de necessidade de repasse dos dados da pesquisa para algum outro setor, além da codificação da identidade dos indivíduos da pesquisa, os pesquisadores ou colaboradores envolvidos têm compromisso profissional com o sigilo das informações obtidas durante as suas atividades.

O projeto foi submetido ao CEP (CAAE: 02798418.0.0000.5274) em 12/11/2018 com parecer favorável em 10/12/2018, tendo como pesquisadora principal a autora deste estudo. (Anexo III).

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização da população estudada

Como análise preliminar, foi realizada uma busca de todos os casos submetidos a SBRT pulmonar no INCA. O primeiro caso foi realizado em 2013 e sua indicação foi aumentando progressivamente. Dos 56 pacientes tratados no período avaliado, 27 foram excluídos do estudo por não ter a sequência AVG ou por essa sequência ter sido considerada insatisfatória para análise. Os motivos encontrados para a não realização da sequência AVG são distintos. Nos primeiros anos da introdução da SBRT, não havia protocolo estabelecido para o procedimento e nem todos realizaram a TC4D com reconstrução em AVG. Em 2016, houve atualização da versão do sistema de planejamento. Essa nova versão veio habilitada com ferramenta para processamento de imagem 4D, passando a ser possível realizar a reconstrução tanto MIP como AVG também no planejamento e não apenas pelo tomógrafo. Desta forma, atualmente, caso ela não seja realizada no tomógrafo, há a possibilidade de processar as imagens em um segundo momento. Durante a curva de aprendizado do método, algumas tomografias quadridimensionais não foram realizadas englobando toda a extensão pulmonar. Estes casos também foram excluídos pois não seria possível o cálculo do volume dos pulmões.

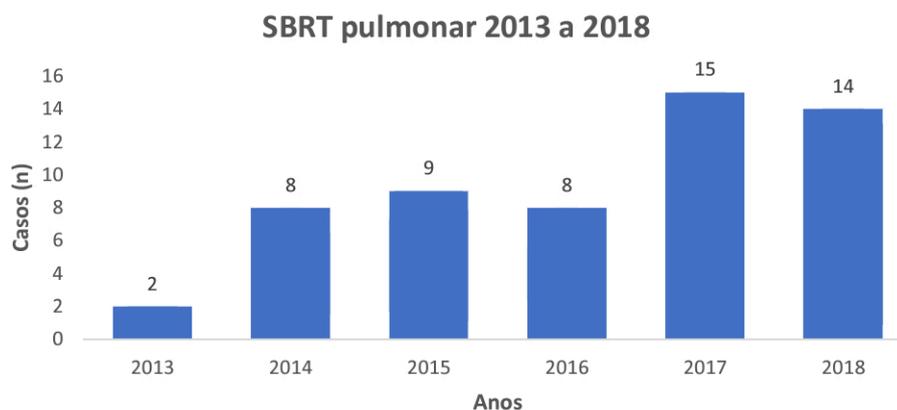


Figura 6.1 - Número de casos tratados no INCA por ano de 2013 a 2018.

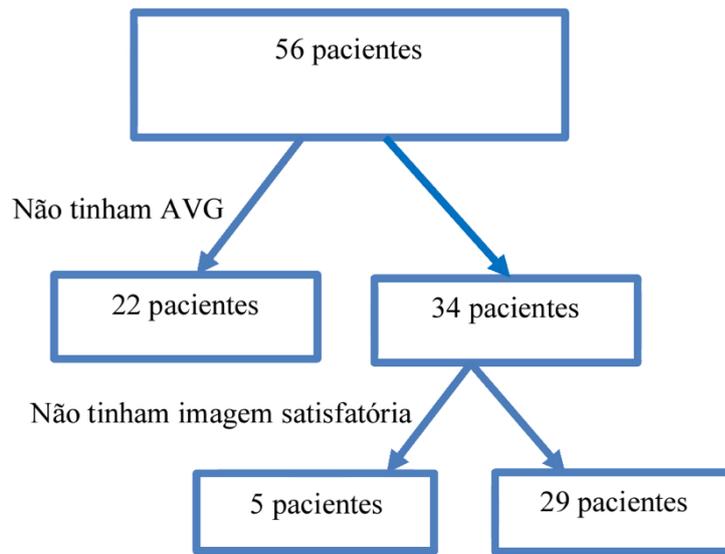


Figura 16.2- Seleção da amostra de pacientes que foram incluídos para análise no estudo.

6.2 Dados descritivos e características da amostra

Dos 29 pacientes avaliados, 12 (41%) eram do sexo feminino e 17 (59%) do sexo masculino. A média de idade dos pacientes tratados foi de 72 anos e idade mediana foi 75 anos. Com exceção de 1 paciente de 23 anos de idade e diagnóstico de osteossarcoma, todos os demais tinham idade superior a 50 anos. A idade variou de 23 a 91 anos.

6.3 Características clínicas

A maioria dos casos era de neoplasia primária do pulmão (79%), sendo o adenocarcinoma o tipo histológico mais frequente (62%). Seis casos eram metastáticos para o pulmão. Os sítios de origem destas metástases foram cólon (2), osteossarcoma (2), esôfago (1) e mama (1). Em um caso, o paciente não tinha condições clínicas para a realização de biópsia e o seu diagnóstico foi definido por um grupo de especialistas de acordo com características clínicas e radiológicas. Em relação à localização, houve predomínio de lesões periféricas, correspondendo a 55% dos casos. Lesões centrais corresponderam a 38% dos casos e 7% eram ultracentrais.

6.4 Características do tratamento

Todos os tratamentos foram realizados com técnica de arco rápido no acelerador linear Trilogy e com fótons de 6 MV. O esquema de fracionamento mais utilizado foi de 3 frações de 18 Gy (52%) seguido por 5 frações de 10 Gy (28%).

Tabela 6.1 - Características dos pacientes e dos tumores pulmonares

Características Estudadas	n	%
Total	29	100,0
Sexo		
Feminino	12	41
Masculino	17	59
Faixa Etária		
Até 25 anos	1	3
50-59 anos	2	7
60-69 anos	7	24
70-79 anos	12	41
80 anos e mais	7	24
Tumor primário ou metastático		
Primário	23	79
Metastático	6	21
Tipo hispatológico		
Adenocarcinoma	18	62
Carcinoma escamoso	7	24
Osteossarcoma	2	7
Carcinoma metastático	1	3
Sem informação	1	3
Localização		
Ultra-central	2	7
Central	9	31
Periférica	18	62
Lateralidade		
Esquerdo	16	55
Direito	12	41
Bilateral	1	3
Dose		
3 x 18 Gy	15	52
5 x 10 Gy	8	28
Outros	6	21

6.5 Parâmetros volumétricos

O volume do PTV variou de 9,61 a 138,73 cm³ com mediana de 21,99 cm³ para a TC livre. Na TC4D, o volume do PTV variou de 9,15 a 137,27 cm³ com valor mediano de 21,59 cm³. Com relação aos ODR, os volumes em cm³ do órgão pulmões foram diferentes entre a TC padrão e o modelo testado (TC4D). O mesmo achado ocorreu em relação aos volumes do coração (tabela 6.2).

Tabela 6.2 - Volumes médios em cm³ dos pulmões e coração medidos na TC livre e na AVG

Órgão	Tipo de tomografia				valor de p ^a
	Livre		AVG		
	Média	IC _{95%}	Média	IC _{95%}	
Pulmões	3340,9	(2881.0-3800.9)	3443,2	(2968.7-3917.6)	0,002
Coração	786,0	(705.4-866.7)	755,9	(683.5-828.3)	0,003

Nota: ^a Valor de p associado ao teste de médias t de Student.

6.6 Parâmetros dosimétricos

Os parâmetros dosimétricos foram similares entre a TC padrão e o modelo testado, com exceção do R50%, que é uma medida que avalia a o espalhamento de dose baixa (tabela 6.3). Não houve diferença nas doses medidas em pulmões quando comparamos TC livre com AVG. O mesmo resultado foi observado nas doses medidas em coração. Com relação à análise do espalhamento, não houve diferença no índice de conformidade, mas houve para o R50%. O primeiro analisa o espalhamento de dose alta e o segundo analisa o de dose baixa.

Tabela 6.3 - Valores médios de parâmetros dosimétricos obtidos na TC livre e na AVG

Medidas avaliadas	Tipo de tomografia				valor de p
	Livre		AVG		
	Média	IC95%	Média	IC95%	
D15C (cm3)	644,5	(374.5-914.6)	535,1	(315.1-755.1)	0,063
D1500P (cm3)	66,6	(38.0-95.2)	67,1	(39.9-94.3)	0,774
V50% (cm3)	133,4	(87.4-179.4)	132,9	(93.2-172.6)	0,896
V100% (cm3)	32,0	(19.7-44.3)	30,8	(21.0-40.6)	0,441
Volume de PTV (cm3)	30,2	(19.9-40.4)	30,0	(19.8-40.2)	0,412
Índice de conformidade	1,0	(1.0-1.1)	1,1	(1.0-1.1)	0,454
R50%	4,7	(4.4-4.9)	4,9	(4.5-5.2)	0,028

Nota: ^a Valor de p associado ao teste de médias t de Student.

Por conta dessa diferença no R50% entre as duas tomografias, tornou-se relevante avaliar cada caso individualmente (tabela 6.4), incluindo a análise dos valores adotados pelo RTOG (tabela 6.5). Na tabela 6.5 são expostos os parâmetros considerados adequados de acordo com o volume tumoral. Para o índice de conformidade, o valor desejado não depende do tamanho do tumor. Já para o R50%, os valores variam de acordo com o volume do PTV. Quanto menor o tumor, aceita-se um espalhamento de dose baixa de maior valor.

Tabela 6.4 - Valores de R50% e volume de PTV por paciente para TC livre e AVG

Paciente	R50%		Volume PTV	
	TC Livre	AVG	TC livre	AVG
1	3,7	3,8	38,49	38,07
2	4	4,1	41,92	41,78
3	3,7	3,9	37,78	37,7
4	5,4	5,7	9,61	9,15
5	3,6	3,6	50,44	51,77
6	4,7	5	9,77	9,61
7	4,3	5,4	14,58	14,58
8	4,7	5,3	13,9	17,07
9	5,2	4,3	18,32	19,57
10	4,3	4,1	63,03	62,98
11	4,5	4,5	6,53	6,54
12	5,3	5,4	37,66	38,2
13	3,9	5	21,99	21,59
14	4,1	4,9	26,64	23,95
15	3,8	3,8	138,73	137,27
16	4,1	4,1	61,76	61,92
17	4,2	4,5	16,86	16,51
18	4,8	4,2	26,48	26,61
19	5,5	5,7	9,09	8,74
20	4,9	5,1	12,97	12,97
21	5,3	5,8	6,42	6,25
22	5,4	5,8	4,97	4,84
23	4,1	4,4	21,79	20,16
24	5,5	6	25,25	23,99
25	4	4	49,33	48,42
26	4,2	4,6	21,76	21,23
27	4,2	4,3	53,93	53,93
28	4,6	4,7	16,88	16,88
29	4,8	4,9	22,27	22,27

Tabela 6.5 - Informações sobre parâmetros analisados para liberação de planejamento de SBRT pulmonar de acordo com o volume de PTV

PTV Volume (cc)	Razão do volume da isodose de prescrição sobre o volume do PTV		Razão do volume de 50% da isodose de prescrição sobre o volume do PTV		Dose máxima (em % de dose prescrita) a partir de 2 cm do PTV em qualquer direção		Percentual de pulmão recebendo 20 Gy V20%	
	Desvio		Desvio		Desvio		Desvio	
	Nenhum	Menor	Nenhum	Menor	Nenhum	Menor	Nenhum	Menor
1.8	<1.2	<1.5	<5.9	<7.5	<50.0	<57.0	<10	<15
3.8	<1.2	<1.5	<5.5	<6.5	<50.0	<57.0	<10	<15
7.4	<1.2	<1.5	<5.1	<6.0	<50.0	<58.0	<10	<15
13.2	<1.2	<1.5	<4.7	<5.8	<50.0	<58.0	<10	<15
22.0	<1.2	<1.5	<4.5	<5.5	<54.0	<63.0	<10	<15
34.0	<1.2	<1.5	<4.3	<5.3	<58.0	<68.0	<10	<15
50.0	<1.2	<1.5	<4.0	<5.0	<62.0	<77.0	<10	<15
70.0	<1.2	<1.5	<3.5	<4.8	<66.0	<86.0	<10	<15
95.0	<1.2	<1.5	<3.3	<4.4	<70.0	<89.0	<10	<15
126.0	<1.2	<1.5	<3.1	<4.0	<73.0	<91.0	<10	<15
163.0	<1.2	<1.5	<2.9	<3.7	<77.0	<94.0	<10	<15

6.7 Sumários dos resultados

No quadro 6.1 encontram-se os principais resultados obtidos no trabalho.

Quadro 6.1 - Sumário dos resultados.

✓	Os volumes de pulmão e coração são diferentes quando contornados na TC livre e na reconstrução AVG da TC4D;
✓	Os cálculos do planejamento de SBRT não apresentaram diferença em relação à dose recebida por pulmões ou coração quando realizados na TC livre ou na TC4D;
✓	Não houve diferença no índice de conformidade entre os dois métodos;
✓	Houve diferença significativa no R50% entre a TC livre e a TC4D.

7 DISCUSSÃO

Nesse estudo, avaliamos se existe diferença significativa nos parâmetros de volume e de dose no planejamento de SBRT pulmonar utilizando TC4D exclusiva ou combinada com TC livre. Na ausência de diferença, seria possível suprimir a TC livre da rotina clínica, com benefícios para o paciente e para a dinâmica do serviço. É importante salientar que esta análise foi restrita aos ODR e que ambos os planejamentos foram normalizados para a mesma cobertura do PTV. Sendo assim, não houve perda em dose tumoral, independentemente da TC utilizada para o cálculo. Nos resultados, houve diferença entre os volumes da estrutura pulmões entre o exame padrão e o modelo testado. O mesmo ocorreu para os volumes de coração. Por outro lado, não houve diferença significativa entre os parâmetros dosimétricos – com exceção do R50%. Sendo assim, apesar da diferença observada no volume dos ODR avaliados, não houve diferença significativa na dose sobre esses órgãos. Com isso, espera-se mínimo impacto clínico quando se comparam as sequências de tomografia para planejamento estudadas.

Conforme apresentado na introdução, as medidas de volume geradas pelo sistema de planejamento são baseadas nos valores da densidade tecidual, medidas em UH. Além das características teciduais, estas medidas também sofrem interferência da técnica de reconstrução da TC. As imagens geradas através da TC livre são diferentes das imagens da TC4D. Consequentemente, o contorno dos ODR será diferente para cada imagem pois ele depende da visualização da estrutura contornada. Os dados do presente estudo mostram que a TC livre subestimou os valores do volume pulmonar, enquanto para o coração os valores foram superestimados, quando comparado com a reconstrução em AVG da TC4D. Estas diferenças volumétricas podem, teoricamente, impactar o histograma dose-volume, ferramenta utilizada para avaliar se o órgão de risco está recebendo dose dentro do seu limite de tolerância. No entanto, este fato não foi observado no presente estudo. Ademais, a diferença em valores absolutos médios entre as medidas de volume encontradas é mínima do ponto de vista clínico, correspondendo a 1,5 mm em pulmões e 1,2 mm em coração.

Diante de um planejamento de SBRT de pulmão, vários dados devem ser levados em consideração até a sua aprovação. O volume de um ODR não é um critério utilizado para avaliar qualidade do planejamento, mas sim as doses recebidas por tais ODR em determinado volume. Este parâmetro é utilizado para saber se estes órgãos estão recebendo doses dentro do limite de tolerância através do histograma dose-volume (figura/gráfico 4.1).

Observamos que as medidas das doses recebidas, tanto em coração como em pulmões, não foram diferentes entre as duas sequências de TC. Na prática, isso significa que embora as

imagens geradas apresentem pequenas diferenças volumétricas devido às diferentes radiodensidades, não há prejuízo aparente no planejamento clínico dos casos de SBRT de pulmão quando utilizamos a TC livre ou a TC4D.

Além da análise da dose recebida pelos órgãos adjacentes, avaliamos a cobertura tumoral e medidas de dose espalhada. Para ambos os planejamentos, foi feita normalização para a mesma cobertura de dose tumoral. Sendo assim, os dois planejamentos apresentam cobertura tumoral adequada. O volume de 100% da dose representa uma alta dose e seu espalhamento deve ser baixo, idealmente com um volume similar ao volume do PTV. Quanto mais parecidos, mais conformado é o tratamento. A razão desses dois volumes nos fornece o índice de conformidade. Quanto mais próximo a 1, mais conformado será o tratamento. Um tratamento é considerado ótimo quando esse índice atinge um valor de até 1,2, mas valores de até 1,5 são aceitáveis, conforme ilustrado na tabela 6.6. Os resultados do estudo demonstraram que não houve diferença no índice de conformidade com o planejamento em 4D comparado com o planejamento da TC livre.

O único parâmetro dosimétrico com diferença estatisticamente significativa entre as sequências foi o R50%. Esse achado pode ser explicado pelo maior volume abrangido por 50% da dose em comparação com o volume de 100%. O volume de 50% pode englobar mais estruturas adjacentes além do tumor, como pulmão, osso e partes moles, dependendo de sua localização. Conseqüentemente, há uma maior chance de tecidos com densidades distintas estarem dentro deste volume, aumentando a variação no valor medido entre as tomografias utilizadas.

Ao analisar o R50% para liberação de um plano, são respeitados os parâmetros estabelecidos por consensos como o do RTOG. Sendo assim, apesar de haver valores diferentes entre duas imagens para um mesmo paciente, é possível que não haja impacto na decisão de aprovar ou não o tratamento. Por conta dessa diferença encontrada, tornou-se importante avaliar o R50% caso a caso. Dos 29 pacientes do estudo, apenas 2 apresentaram R50% fora dos valores recomendados. O valor foi aceitável para a TC livre (no limite superior da normalidade) e não para a TC4D, porém apenas 0,1 acima do valor obtido para a TC livre. O segundo paciente tratou duas lesões. Portanto, houve somatório de duas doses de espalhamento. Neste caso, o R50% ficou acima da normalidade para as duas tomografias. Em ambas as situações, embora o R50% estivesse um pouco acima do desejável, nenhum ODR recebeu dose acima do seu limite de tolerância.

Entre as possíveis limitações do presente estudo, pode-se citar a ausência de avaliação clínica do possível impacto das sequências de planejamento nos pacientes. Em outras palavras, a análise apresentada se restringe a dados numéricos do planejamento. No entanto,

trata-se de um estudo retrospectivo, no qual todos os pacientes foram tratados com base no planejamento da TC livre. Os casos planejados na TC4D foram apenas simulados no sistema de planejamento. Sendo assim, não seria possível uma comparação clínica. Para avaliar o impacto clínico, um estudo prospectivo e randomizado seria o ideal. Entretanto, não se justifica a realização deste tipo de estudo já que a AVG já é utilizada para planejamento em outros centros, sem relato de toxicidade acima do padrão nestes casos. Outra limitação foi a falta de comparação de alguns parâmetros importantes como a dose em 20% dos pulmões (V20) e dose média no coração. Além disso, o estudo avaliou uma amostra com tamanho reduzido. Entretanto, foi uma amostra de conveniência baseada nos casos disponíveis para avaliação. Durante o período analisado, não houve mudanças temporais significativas de tecnologia. Ademais, o estudo avaliou pacientes a partir de 2013, porém só os tratados a partir de 2015 foram incluídos na amostra, uma vez que os casos prévios não possuíam sequência AVG para comparação. Eventuais erros de digitação foram minimizados, uma vez que foram checados duplamente. O contorno foi realizado e comparado entre três médicos em dois momentos diferentes para evitar um contorno aberrante ou fora dos padrões recomendados pelos protocolos das principais sociedades de radioterapia.

8 CONCLUSÕES

No presente estudo, não foi encontrada diferença significativa na maioria dos parâmetros utilizados para definir a qualidade de um plano de tratamento em ODR nos pacientes submetidos a SBRT pulmonar no INCA. Desta forma, concluímos que parece não haver prejuízo clínico na supressão da TC livre da rotina dos pacientes submetidos a SBRT pulmonar no INCA. O presente trabalho embasa uma mudança de rotina na instituição e fornece dados à literatura sobre esta questão até então não respondida.

9 REFERÊNCIAS

ABEL, S. et al. Stereotactic body radiation therapy in early-stage NSCLC: historical review, contemporary evidence and future implications. **Lung Cancer Management**, v. 8, n. 1, p. LMT09, 2019.

AGOLLI, L. et al. Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Oligometastatic Colorectal Cancer Patients: Outcomes and Prognostic Factors After Long-Term Follow-Up. **Clinical colorectal cancer**, v. 16, n. 1, p. 58–64, 2017.

ALTEKRUSE SF, KOSARY CL, KRAPCHO M, NEYMAN N, AMINOU R, WALDRON W, ET AL. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute. **Cancer**, p. 1975–2007, 2010.

AMIN, M. B. et al. AJCC Cancer Staging Manual Eighth edition. **Springer International Publishing**, v. 8th Editio, n. 15, p. 1032, 2017.

BASKAR, R. et al. **Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions** *International Journal of Medical Sciences*, 27 fev. 2012.

BRADLEY, J. D. et al. Comparison of helical, maximum intensity projection (MIP), and averaged intensity (AI) 4D CT imaging for stereotactic body radiation therapy (SBRT) planning in lung cancer. **Radiotherapy and Oncology**, v. 81, n. 3, p. 264–268, dez. 2006.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018.

CHAUDHURI, A. A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. **Lung Cancer**, v. 89, n. 1, p. 50–56, 2015.

CHUA, T. C. et al. Long-term outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: an open-labeled prospective trial of 148 patients. **Annals of**

Oncology, v. 21, n. 10, p. 2017–2022, 1 out. 2010.

CHURCH, T. R. et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 21, p. 1980–1991, 2013.

DONG, B. et al. Comparison of the Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy versus Surgical Treatment for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer after Propensity Score Matching. **Translational Oncology**, v. 12, n. 8, p. 1032–1037, 1 ago. 2019.

DONINGTON, J. S.; TOWE, C. W. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e, Chapter 124 : Metastatic Cancer to the Lung. In: 10. ed. [s.l: s.n.]. p. 1–25.

ECKARDT, J.; LICHT, P. B. Thoracoscopic versus open pulmonary metastasectomy: A prospective, sequentially controlled study. **Chest**, v. 142, n. 6, p. 1598–1602, 2012.

EHRBAR, S. et al. Three-dimensional versus four-dimensional dose calculation for volumetric modulated arc therapy of hypofractionated treatments. **Zeitschrift fur Medizinische Physik**, v. 26, n. 1, p. 45–53, 2016.

FAN, J. et al. Sublobectomy versus lobectomy for stage i non-small-cell lung cancer, a meta-analysis of published studies. **Annals of Surgical Oncology**, v. 19, n. 2, p. 661–668, 2012.

FARIA, S. L. et al. Absence of toxicity with hypofractionated 3-dimensional radiation therapy for inoperable, early stage non-small cell lung cancer. **Radiation Oncology**, v. 1, n. 1, p. 1–6, 2006.

FIELD, J. K. et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 Report. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 7, n. 1, p. 10–19, 2012.

FRY, R. J. M.; HALL, E. J. **Radiobiology for the Radiologist**. 7th. ed. [s.l: s.n.]. v. 141

GOMEZ, D. R. et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 12, p. 1672–1682, 1 dez. 2016.

HAASBEEK, C. J. A. et al. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged ≥ 75 years: Outcomes after stereotactic radiotherapy. **Cancer**, v. 116, n. 2, p. 406–414, 2010.

HOFFMAN, D. et al. Lung Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) dose gradient and PTV volume: a retrospective multi-center analysis. **Radiation Oncology**, v. 14, n. 1, dez. 2019.

HOLT, A. et al. Volumetric-modulated arc therapy for stereotactic body radiotherapy of lung tumors: A comparison with intensity-modulated radiotherapy techniques. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 81, n. 5, p. 1560–1567, 1 dez. 2011.

Institucional | INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/institucional>>. Acesso em: 10 dez. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa Incidência de Câncer no Brasil - Biênio 2018-2019**. [s.l: s.n.]. v. 1

IYENGAR, P. et al. **Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial**. JAMA Oncology. **Anais...American Medical Association**, 1 jan. 2018

KHAMFONGKHRUEA, C. et al. Comparison of CT images with average intensity projection, free breathing, and mid-ventilation for dose calculation in lung cancer. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 18, n. 2, p. 26–36, 2017.

MOLINA, J. R. et al. **Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship** **Mayo Clin Proc**. [s.l: s.n.]. Disponível em:

<www.mayoclinicproceedings.com.>

OECHSNER, M. et al. Dosimetric impact of different CT datasets for stereotactic treatment planning using 3D conformal radiotherapy or volumetric modulated arc therapy. **Radiation oncology (London, England)**, v. 10, p. 249, 1 dez. 2015.

OSTHEIMER, C. et al. Mortality after radiotherapy or surgery in the treatment of early stage non-small-cell lung cancer: a population-based study on recent developments. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, 6 set. 2019.

PALMA, D. et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: A population-based time-trend analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 35, p. 5153–5159, 10 dez. 2010.

PERENTES, J. Y. et al. **Thoracoscopic resection of pulmonary metastasis: Current practice and results** **Critical Reviews in Oncology/Hematology** Elsevier Ireland Ltd, , 1 jul. 2015.

POTTERS, L. et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Body Radiation Therapy. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 76, n. 2, p. 326–332, 1 fev. 2010.

RIEBER, J. et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group “stereotactic radiotherapy”. **Lung Cancer**, v. 97, p. 51–58, 1 jul. 2016.

ROTH, J. A. et al. **Lung Cancer: Fourth Edition**. [s.l.] Wiley Blackwell, 2014.

SAPKAROSKI, D.; OSBORNE, C.; KNIGHT, K. A. A review of stereotactic body radiotherapy - is volumetric modulated arc therapy the answer? **Journal of Medical Radiation Sciences**, v. 62, n. 2, p. 142–151, jun. 2015.

SCHMID, T.; AUGUSTIN, F. From RATS to VATS: why we did choose this way. **Journal of Visualized Surgery**, v. 4, p. 23–23, 2018.

SHIGEMURA, N. et al. Complete vs assisted thoracoscopic approach: A prospective randomized trial comparing a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy techniques. **Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques**, v. 18, n. 10, p. 1492–1497, out. 2004.

SHINDE, A. et al. **Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly** *Seminars in Oncology* W.B. Saunders, , 1 ago. 2018.

STEPHENS, S. J.; MORAVAN, M. J.; SALAMA, J. K. Managing Patients With Oligometastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Oncology Practice**, v. 14, n. 1, p. 23–31, jan. 2018.

The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design 1 National Lung Screening Trial Research Team. [s.d.].

TIAN, Y. et al. Dosimetric comparison of treatment plans based on free breathing, maximum, and average intensity projection CTs for lung cancer SBRT. **Medical Physics**, v. 39, n. 5, p. 2754–2760, 2012.

TIMMERMAN, R. et al. Extracranial Stereotactic Radioablation: Results of a Phase I Study in Medically Inoperable Stage I Non-small Cell Lung Cancer. **Chest**, v. 124, n. 5, p. 1946–1955, 2003.

TIMMERMAN, R. et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 30, p. 4833–4839, 2006.

UNDERBERG, R. W. M. et al. Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 63, n. 1, p. 253–260, 1 set. 2005.

VANSTEENKISTE, J. et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: Early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 25, n. 8, p. 1462–1474, 2014.

VIDETIC, G. M. M. et al. **Stereotactic Body Radiation Therapy for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: an ASTRO Evidence-Based Guideline Conflict of Interest Disclosure Statement 2 ASTRO SBRT for Early Stage NSCLC Guideline Practical Radiation Oncology** Practical Radiation Oncology. [s.l: s.n.].

WANG, H. et al. Low-dose computed tomography (LDCT) versus other cancer screenings in early diagnosis of lung cancer. **Medicine (United States)**, v. 97, n. 27, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO | Disease burden and mortality estimates**. Disponível em: <https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/>. Acesso em: 4 jan. 2020.

ZHANG, G. G. et al. Volumetric modulated arc planning for lung stereotactic body radiotherapy using conventional and unflattened photon beams: a dosimetric comparison with 3D technique. **Radiation Oncology**, v. 6, n. 1, p. 152, 9 dez. 2011.

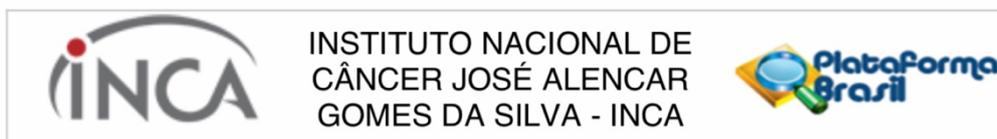
ANEXO II

1) Código do paciente no estudo:

2) Parâmetros dosimétricos registrados

	TC livre	AVG
D1500pulmão	<u> </u>	<u> </u>
D15coração	<u> </u>	<u> </u>
Volume PTV	<u> </u>	<u> </u>
Volume 100% dose	<u> </u>	<u> </u>
Volume 50% dose	<u> </u>	<u> </u>
IC	<u> </u>	<u> </u>
R50%	<u> </u>	<u> </u>

ANEXO III



Continuação do Parecer: 3.071.068

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_1208002.pdf	12/11/2018 13:03:18		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Formulariocomassinaturas.pdf	12/11/2018 13:02:46	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetorevisado.pdf	09/11/2018 14:27:17	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Orçamento	OrcamentoPB.pdf	09/11/2018 14:24:38	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	09/11/2018 14:23:04	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	09/11/2018 14:21:42	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PBdespesas.pdf	08/11/2018 08:44:11	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PBanexosuspensaoouencerramento.pdf	08/11/2018 08:43:42	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Declaração do Patrocinador	PBanexopublicacaore resultados.pdf	08/11/2018 08:43:16	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PBanexodados.pdf	08/11/2018 08:42:54	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PBanexoconfidencialidade.pdf	08/11/2018 08:42:17	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PBanexotermodecompromisso.pdf	08/11/2018 08:41:51	Carolina Seixas Dubeux	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	isencaotcle.pdf	08/11/2018 08:40:24	Carolina Seixas Dubeux	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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