

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

TAYNNÁ VERNALHA ROCHA ALMEIDA

**IMPACTO DA PET/CT NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO-PEQUENAS
CÉLULAS: CONTRIBUIÇÃO NO DELINEAMENTO TUMORAL**

DISSERTAÇÃO

CURITIBA
2013

TAYNNÁ VERNALHA ROCHA ALMEIDA

**IMPACTO DA PET/CT NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO-PEQUENAS
CÉLULAS: CONTRIBUIÇÃO NO DELINEAMENTO TUMORAL**

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Tecnológica Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do título de “Mestre em Ciências”. Área de concentração: Física Médica.

Orientador: Prof. Dr. Danyel Scheidegger Soboll

Co-orientador: Prof. Dr. Juliano Julio Cerci

CURITIBA
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

- A447 Almeida, Taynná Vernalha Rocha
Impacto da PET/CT no câncer de pulmão não-pequenas células : contribuição no delineamento tumoral / Taynná Vernalha Rocha Almeida. – 2013.
84 f. : il. ; 30 cm
- Orientador: Danyel Scheidegger Soboll.
Coorientador: Juliano Julio Cerci.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica. Curitiba, 2013.
Bibliografia: f. 78-83.
1. Tomografia por emissão de pósitrons. 2. Pulmões – Câncer – Tomografia. 3. Tumores – Imagem. 4. Radioterapia. 5. Conformismo – Índice. 6. Engenharia biomédica – Dissertações. I. Soboll, Danyel Scheidegger, orient. II. Cerci, Juliano Julio, coorient. III. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica. IV. Título.

CDD (22. ed.) 610.28

Biblioteca Central da UTFPR, Campus Curitiba

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ



Campus Curitiba



Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

Título da Dissertação Nº 007

“Impacto da PETICT no Câncer de Pulmão não-pequenas células: contribuição no delineamento tumoral”

por

Taynná Vernalha Rocha Almeida

Esta dissertação foi apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS (M.Sc.)** – Área de Concentração: Engenharia Biomédica, pelo **Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica (PPGEB)**, – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (**UTFPR**), *Campus Curitiba*, às 09h00min do dia **06 de agosto de 2013**. O trabalho foi aprovado pela Banca Examinadora, composta pelos professores:

Prof. Danyel Soboll, Dr.
(Presidente – UTFPR)

Prof. Hugo H. Schelin, Dr.
(AHPIRC/IPPPP)

Prof. Charlie Antoni Miquelin, Dr.
(UTFPR)

Visto da coordenação:

Prof. Bertoldo Schneider Jr., Dr.
(Coordenador do PPGEB)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor e amigo pessoal Danyel Soboll pelo apoio e incentivo de sempre, pelas muitas conversas e discussões motivadoras e por estar ao meu lado como mentor e amigo há mais de meia década.

Ao meu co-orientador Dr Juliano Cerci pela disposição em participar ativamente deste trabalho, por sua competência e paciência em me orientar.

Ao Dr Henrique Balloni, aos físicos Bernardo Batista, Fabio Alves e Fernanda Beletti por me auxiliarem em toda a construção do estudo, pelas horas de conversas e trocas de experiência, pela amizade e por me receberem sempre tão bem.

Ao Dr Carlos Lima, que apesar de não ser efetivamente meu segundo co-orientador eu o considero como tal, pela iniciativa de me ajudar no que fosse preciso, pelas inúmeras ideias e conversas científicas, pela amizade, pelos muitos e muitos livros doados, pelas aulas concedidas gratuitamente, por acreditar em mim e me incentivar a ser melhor, estudar e seguir em frente apesar das dificuldades.

A toda equipe/família Quanta Diagnóstico e Terapia que tanto amo, principalmente aos amigos e colegas Cassiano Krauzer, Cayo Fraresso, Isy Colaço, Jaqueline de Lara, Kelly Rothstein e Sandra Zier, pelos muitos ensinamentos, conselhos, ajudas prestadas durante este trabalho e por me darem a oportunidade de me aprofundar no tema.

Ao meu amigo, conselheiro e confidente marido Carlos Henrique Frank por tudo o que faz por mim, pela paciência em minhas horas de ausência, por me apoiar e incentivar em tudo que faço, pela companhia de todas as horas e por acreditar e viabilizar nossos sonhos.

A meus pais Ana Eliza e João Carlos, por estarem ao meu lado tanto nas derrotas quanto nas conquistas, me dando o apoio que preciso para continuar buscando meus ideais.

A minha irmã Tammy pelas horas e mais horas de estudo juntas, pelo incentivo, companhia e amor de sempre.

Aos meus amigos/irmãos da família Lanza, principalmente a minha “irmã ruiva” Andressa, ao querido amigo Flávio José Souza Silva e ao casal Renatha Rios Lima e Robson Solzelin pelos momentos de carinho e motivação.

Ao professor Valeriy Denyak pela simpatia, profissionalismo e pelo auxílio na análise do resultados, por sua disposição em me ajudar prontamente e por sua paciência nas muitas explicações sobre teoria de erros.

Por fim a Deus pois “Tudo posso Naquele que me fortalece”.

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.
(Albert Einstein)

RESUMO

Almeida, Taynná V. R. Impacto da PET/CT no câncer de pulmão não-pequenas células: contribuição no delineamento tumoral. 2013. 84 f Dissertação (Mestrado Profissional em Engenharia Biomédica) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2013.

Introdução: A definição do volume-alvo macroscópico, principalmente referente a casos de câncer de pulmão, exige o maior número de informações possíveis no que diz respeito à localização, extensão e mobilidade tumoral. A literatura demonstra um importante avanço quando utilizada imagens metabólicas como é o caso da tomografia por emissão de pósitron/tomografia computadorizada (PET/CT), porém a sua aplicação nos planejamentos radioterápicos ainda é muito discutida devido ao seu grau de complexidade. **Objetivos:** Avaliar o impacto da PET/CT no delineamento tumoral em casos de câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC) e linfonodos regionais. **Materiais e Métodos:** Foram selecionados retrospectivamente estudos de PET/CT de 26 casos de câncer de pulmão. Todos foram confirmados por biópsia, sendo em sua totalidade CPNPC. Todos os estudos foram realizados em um equipamento de PET/CT dedicado com parâmetros de aquisição idênticos. A interpretação das imagens e posterior delineamento foram realizados por dois médicos experientes, um radioterapeuta e um nuclear/radiologista. Os parâmetros ótimos de visualização foram pré-definidos, sendo mandatórios para os delineamentos. Os delineamentos foram realizados em duas etapas principais. A primeira relacionada ao desenho tumoral somente pela CT e a segunda, após no mínimo duas semanas de descanso visual, referindo-se ao desenho tumoral pela PET/CT. Somente o volume tumoral macroscópico (GTV) e os linfonodos regionais aumentados ou PET positivos foram delineados. Índices de conformidades (IC) foram calculados, tanto interobservadores (11 casos), quanto intra-observador (26 casos). Para a comparação entre observadores e entre delineamentos em relação ao volume, foi considerado o teste não-paramétrico de Wilcoxon. As comparações em relação ao IC foram feitas usando-se o teste *t* de Student para amostras pareadas. Em todos os testes, valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional *SPSS® Statistics 17.0* (EUA). **Resultados:** A análise dos dados demonstrou diferença significativa entre os volumes médios delineados na CT e na PET/CT ($p = 0,02$), com evidente redução volumétrica no delineamento por PET/CT. Houve diferença significativa entre os volumes CT delineados pelos dois observadores ($p = 0,03$) e uma tendência a apresentar diferença significativa entre volumes PET/CT ($p = 0,05$). A avaliação volumétrica intra-observador foi significativa ($p < 0,01$) apenas para o médico nuclear/radiologista, com redução de até 51% do volume CT e uma relação entre modalidades de $2,11 \pm 0,22$. Na análise dos IC, não houveram diferenças significativas entre as duas modalidades de imagem ($p = 0,598$). A análise dos IC intra-observadores demonstrou que para o radioterapeuta a PET/CT apresenta um impacto de 46% (IC médio = $0,54 \pm 0,06$), já para o nuclear/radiologista, o impacto foi de 65% (IC médio = $0,35 \pm 0,06$), representando uma diferença significativa ($p = 0,03$) em relação ao IC entre os médicos observadores. Para a análise linfonodal a PET/CT apresentou importante diferença na visualização de linfonodos, alterando 10 dos 26 casos, sendo 9 para a positividade apenas na fusão. **Conclusão:** A PET/CT apresentou significativo impacto no desenho do GTV e linfonodos regionais para casos de CPNPC.

Palavras-chave: Tomografia por emissão de pósitron/tomografia computadorizada. Câncer de pulmão não-pequenas células. Variabilidade interobservador. Índice de conformidade.

ABSTRACT

Almeida, V. Taynná R. Impact of PET/CT in non-small cell lung cancer: contributions in delineating tumor. 2013. 84 f Dissertação (Mestrado Profissional em Engenharia Biomédica) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2013.

Introduction: The definition of gross target volume, especially concerning cases of lung cancer, requires the greatest amount of information possible with regard to location, tumor size and tumor mobility. The literature demonstrates an important advancement using metabolic images such as PET/CT, however, its application in radiotherapy planning is still controversial due to its complexity. **Objectives:** To assess the impact of PET/CT in tumor delineation in cases of non-small cell lung cancer and regional lymph nodes as additional findings. **Materials and Methods:** Retrospectively studies of PET/CT of 26 lung cancer cases were selected. All were confirmed by biopsy, in its entirety NSCLC. All studies were performed on a PET/CT with dedicated acquisition identical parameters. Image interpretation and subsequent delineation were performed by two experienced physicians, one radiotherapist and the another nuclear/radiologist. The optimal parameters display were pre-defined, being mandatory for the designs. Each case received an identification of three random letters to access the medical images to be analyzed. The delineation was made in two main steps. The first reference to the drawing only in tumor CT and the second, after two weeks of visual rest, referring to the drawing on tumor PET/CT. Only the gross tumor volume (GTV) and regional lymph nodes were enlarged or PET + outlined. Conformity index (CI) were calculated both interobserver (11 cases), and intra-observer (26 cases). For comparison between observers and between designs in relation to the volume, was considered the nonparametric Wilcoxon test. Comparisons regarding the conformity index were made using the Student t test for paired samples. To assess the degree of agreement regarding positive lymph nodes were estimated with kappa coefficients of agreement. In all tests, p values <0.05 were considered statistically significant. Data were analyzed with the software *SPSS Statistics 17.0* (USA). **Results:** Data analysis showed significant difference between the average volumes delineated on CT and PET/CT (p = 0.02), with obvious volume reduction. Significant difference between the volumes delineated by CT observers medical distinct classes (p = 0.03) and a tendency to present significant difference between volumes PET / CT (p = 0.05). The intraobserver volumetric evaluation was significant (p <0.001) only for observer 2, being the nuclear medicine physician / radiologist, reducing up to 51% of the volume CT and a relationship between methods of 2.11 ± 0.22 . In the analysis of CI, there were no significant differences between the two imaging modalities (p = 0.598). CI analysis showed that intra-observer to observer 1 PET / CT has an impact of 46% (average CI = 0.54 ± 0.06). The viewer 2, the impact was greater, 46% (average IC = 0.39 ± 0.03), representing a difference of opinion regarding the CI (p = 0.03) between the medical classes. To regional lymph nodes with PET/CT revealed an important difference in the visualization of lymph nodes, changing 10 of the 26 cases, 9 to positivity only in the image fusion. **Conclusion:** PET/CT has a significant impact on the design of the GTV and regional lymph nodes in cases of NSCLC.

Keywords: Positron emission tomography/computed tomography. Non-small cell lung cancer. Interobserver variability. Conformity index.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Adenocarcinoma pulmonar	18
Figura 2	Adenocarcinoma lepidico, antes chamado de carcinoma broquialveolar	18
Figura 3	Carcinoma de células escamosas	19
Figura 4	Carcinoma de pequenas células	20
Figura 5	Carcinoma de grandes células	20
Figura 6	Curva dose/resposta caracterizando a TCP (curva A) e a NTCP (curva B)	26
Figura 7	Delineamento tumoral em CT em um caso de câncer de pulmão	30
Figura 8	Exemplo de barra de ferramentas para delineamento tumoral	30
Figura 9	Exemplos de carta de isodose	31
Figura 10	Típico acelerador linear	32
Figura 11	Figura esquemática ilustrando o processo de aquisição de imagens PET	34
Figura 12	(a) Típico sistema PET/CT. (b) Visão interior do gantry. (c) Divisão da PET/CT	35
Figura 13	Esquema ilustrativo demonstrando o funcionamento da CT	36
Figura 14	Fluxograma apresentando o protocolo operacional para aquisição de imagens PET/CT	36
Figura 15	Diagrama esquemático da detecção coincidente na PET	37
Figura 16	Corte axial na CT, fusão PET/CT e imagem PET demonstrando o aumento da captação de FDG em um caso de pneumonite radioinduzida	38
Figura 17	Ilustração do IC no caso de dois volumes	42
Figura 18	Esperas ilustrativas simulando possíveis volumes-alvo	42
Figura 19	PET/CT GE <i>healthcare</i> Discovery STE da clínica Quanta Diagnóstico e Terapia, Curitiba-PR	45
Figura 20	Exemplo de imagem PET/CT – início no topo da cabeça à raiz das coxas	46
Figura 21	Exemplo de janela de pulmão em CT de W1600L-300	48
Figura 22	Exemplo de janela de mediastino em CT de W600L40	48
Figura 23	Exemplo de janela de W30000L15000 para PET	48
Figura 24	Identificação dos casos a serem analisados por meio de código composto de três letras aleatórias para acesso médico	49
Figura 25	Pastas de delineamento por imagem	49
Figura 26	Pastas de delineamento por médico observador (1, 2)	50
Figura 27	Subpastas de delineamento do volume-alvo macroscópico (GTV) e linfonodos aumentados (In) de cada modalidade de imagem	50
Figura 28	Ferramenta operacional do programa Eclipse® para a fusão das imagens PET e CT	51
Figura 29	Resultado da operação para fusão das imagens PET e CT sem perda do valor padronizado de janelamento e cor	51
Figura 30	Janela visualizada no programa Eclipse® demonstrando a ferramenta booleana	52

Figura 31	Pasta “CT_RESULTS” contendo as subpastas “Inter_CT” e “Un_CT”	52
Figura 32	Exemplo de delineamentos identificados por cores distintas	53
Figura 33	Caso ZAC (a), SAA (b) e VAK (c) delineamentos na CT.	59
Figura 34	Caso ZAC (a), SAA (b) e VAK (c) delineamentos na PET/CT.	61
Figura 35	Caso ABK, delineamentos realizados pelo observador 1 em destaque.	64
Figura 36	Caso SDX, delineamentos realizados pelo observador 2 em destaque.	66
Figura 37	Caso ABK, delineamentos realizados pelo observador 1.	72
Figura 38	Caso ZAC, delineamentos realizados pelo observador 1.	72
Figura 39	Caso SAA, delineamentos realizados pelo observador 2.	72
Figura 40	Caso SDX, delineamentos realizados pelo observador 2.	73

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Valores dos volumes (cm) delineados por ambos os observadores	56
Gráfico 2	Valores dos volumes (cm) delineados apenas pelo observador 2	57
Gráfico 3	Valores IC da relação entre volumes por método	67
Gráfico 4	Valores IC da relação entre volumes CT e PET/CT intra-observador 2	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	7ª Edição do estadiamento TNM para câncer de pulmão não-pequenas células	21
Tabela 2	Classificação Clínica referente à 7ª edição TNM para câncer de pulmão não-pequenas células	22
Tabela 3	Características dos casos estudados	54
Tabela 4	Análise dos volumes CT dos casos delineados por ambos os observadores	58
Tabela 5	Valores relativos referentes aos casos delineados por ambos os observadores	59
Tabela 6	Análise dos valores absolutos PET/CT dos casos delineados por ambos os observadores	60
Tabela 7	Valores relativos referentes aos casos delineados por ambos os observadores	61
Tabela 8	Análise dos valores absolutos das médias CT e PET/CT dos casos delineados por ambos os observadores	62
Tabela 9	Valores relativos das médias de cada modalidade de imagem	63
Tabela 10	Análise da relação entre volumes para o observador 1	64
Tabela 11	Análise da relação entre volumes do observador 2 dos casos delineados por ambos os observadores	65
Tabela 12	Análise da relação entre volumes delineados apenas pelo observador 2	65
Tabela 13	Valores IC interobservadores	69
Tabela 14	Valores IC intra-observadores para os casos estudados por ambos os observadores	70
Tabela 15	Valores IC intra-observadores para os casos estudados apenas pelo observador 2	70
Tabela 16	Relação de positividade/negatividade dos linfonodos regionais dos casos estudados	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D-CRT	<i>3D- Conformal radition therapy</i> (radioterapia conformada tridimensional)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BGO	Germanato de bismuto
CEC	Carcinoma espinocelular, epidermóide ou escamoso
CGC	Carcinoma de grandes células
CPNPC	Câncer de pulmão não-pequenas células
CT	<i>Computed Tomography</i> (tomografia computadorizada)
CTV	<i>Clinical Target Volume</i> (volume alvo clínico)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDG- ¹⁸ F	Fluordesoxiglicose marcada com flúor-18
GE	<i>General Electric</i>
GHz	10 ⁹ hertz
GTV	<i>Gross tumor volume</i> (volume tumoral demonstrável)
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IC	Índice de conformidade
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IMRT	<i>Intensity modulated radiotion therapy</i> (radioterapia com intensidade modulada)
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LID	Lobo inferior direito
LIE	Lobo inferior esquerdo
LMSD	Lobo médio superior direito
LSD	Lobo superior direito
LSE	Lobo superior esquerdo
MBq	10 ⁶ becquerel
mCi	10 ⁻³ curie
NTCP	<i>Normal tissue complication probability</i> (probabilidade de complicações a tecidos normais)
OER	<i>Oxygen enhancement ratio</i> (taxa de aumento de oxigênio)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	<i>Positron emission tomography</i> (tomografia por emissão de pósitron)
PTV	<i>Planning traget volume</i> (volume alvo de planejamento)
RMN	Ressonância magnética nuclear
SBRT	<i>Stereotactic body radiation therapy</i> (radioterapia esteriotáxica corporal)
SI	Sistema Internacional
SSD	<i>Source-surface distance</i> (distância fonte-superfície)
SUV	<i>Standardized uptake value</i> (valor padronizado de captação)
TCP	<i>Tumor control probability</i> (probabilidade de controle tumoral)
TNM	<i>Tumor-Node-Metastase</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	MOTIVAÇÃO	15
1.2	OBJETIVOS	16
1.2.1	Objetivo Geral	16
1.2.2	Objetivos Específico	16
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	CÂNCER DE PULMÃO	17
2.1.1	Subtipos Histológicos	17
2.1.2	Estadiamento	21
2.1.3	Tratamento	23
2.2	CONCEITOS BÁSICOS DA RADIOTERAPIA	24
2.2.1	Radiobiologia	24
2.2.2	Kerma	24
2.2.3	Dose absorvida e efeitos da radiação ionizante	25
2.2.4	Curva dose/resposta	25
2.2.5	Fracionamento radioterápico	26
2.2.6	Planejamento Radioterápico	27
2.2.7	Acelerador Linear	31
2.3	PET/CT	32
2.3.1	Funcionamento da PET	33
2.3.2	Características Estruturais	35
2.3.3	FDG- ¹⁸ F	37
2.4	DELINEAMENTO DO VOLUME-ALVO COM USO DE IMAGENS PET/CT	38
2.5	MÉTODOS DE ANÁLISE E COMPARAÇÃO DE DELINEAMENTOS	40
2.5.1	Análise inter e intra-observador	40
2.5.2	Índices de Conformidade	42
3	MATERIAIS E MÉTODOS	45
3.1	CRITÉRIOS ADOTADOS	45
3.1.1	Dados do equipamento	45
3.1.2	Técnicas de aquisição das imagens	45
3.1.3	Desenho do Estudo	46
3.1.4	Critérios de Inclusão e Exclusão	46
3.2	ARRANJO EXPERIMENTAL	47
3.2.1	Escolha de Observadores	47
3.2.2	Padronização de Janelamentos	47
3.2.3	Inclusão de Imagens no Sistema Eclipse	49
3.2.4	Delineamento dos Volumes-alvo	50
3.2.5	Técnica de Análise Estatística e Comparação de Delineamentos	52
4	RESULTADOS	54
4.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO	54
4.2	AValiação DE VOLUMES INTEROBSERVADORES	58
4.2.1	CT	58
4.2.2	PET/CT	60
4.3	ANÁLISE DAS MÉDIAS VOLUMÉTRICAS CT E PET/CT	62

4.4	AVALIAÇÃO ENTRE VOLUMES CT E PET/CT INTRA-OBSERVADORES	63
4.4.1	Observador 1	63
4.4.2	Observador 2	65
4.5	AVALIAÇÃO DE CT E PET/CT EM RELAÇÃO AO ÍNDICE DE CONFORMIDADE	67
4.5.1	Análise dos IC interobservadores	69
4.5.2	Análise dos IC intra-observadores	69
4.6	AVALIAÇÃO DE LINFONODOS	71
5	DISCUSSÕES	74
6	CONCLUSÕES	77
	REFERÊNCIAS	78
	ANEXOS	84

1. INTRODUÇÃO

A evolução tecnológica significativa na medicina de forma geral e na oncologia possibilitou o desenvolvimento da chamada terapia personalizada, ou seja, o estudo minucioso de cada caso, individualmente, tanto no que diz respeito ao diagnóstico quanto ao estadiamento, tratamento e controle da doença oncológica (CHITI *et al.*, 2010). No Reino Unido, o uso de imagens médicas modernas aliadas a um controle de qualidade dos equipamentos rigoroso e padronização de procedimentos trouxeram maior precisão e conseqüente redução da morbidade, aumento da qualidade de vida e melhora do prognóstico do doente (MCNEE *et al.*, 1998).

Por ser detectado geralmente em estágios avançados, o câncer de pulmão representa uma doença altamente letal com uma das mais altas incidências mundiais entre neoplasias, indicando uma razão mortalidade/incidência próxima a 86% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Inúmeros estudos envolvendo casos de câncer de pulmão têm sido desenvolvidos visando formas de tratamento mais eficazes. A radioterapia conformada, a qual busca um “planejamento alvo-dirigido”, aprimorou os métodos de visualização do tumor já existentes, de forma a projetar campos de tratamentos menores e minimizar a irradiação de estruturas críticas adjacentes, representando considerável redução das complicações ocorridas devido à radiação ionizante como pneumonites, esofagites e cardiopatias actínicas (ARMSTRONG *et al.*, 1993, 1998).

Para a definição do volume-alvo macroscópico ou *gross tumor volume* (GTV), a literatura demonstra um importante avanço relacionado ao registro de imagens - conhecido como fusão de imagens- tais como a tomografia por emissão de pósitron/tomografia computadorizada (PET/CT), na qual a imagem funcional da PET soma-se à anatômica da CT (BANOS-CAPILLA *et al.*, 2007) (GONG *et al.*, 2005) (ROSENMAN *et al.*, 1998) (VOGEL *et al.*, 2006).

Apesar do significativo número de estudos apontando a grande utilidade da PET/CT na radioterapia para casos de câncer de pulmão, o desenho do GTV usualmente é realizado com base apenas em imagens de CT.

O grau de dificuldade na definição volumétrica dos volumes-alvo a serem irradiados exige aplicação de regras metodológicas e abordagem qualificada, indicando a necessidade de profissionais experientes para tal função, além de ferramentas operacionais e imagens médicas capazes de auxiliar na tomada de decisão em relação ao volume delineado. Porém, a interpretação humana ainda é o fator predominante no delineamento tumoral, sendo esta passível de erros. A

definição incorreta ou incompleta do volume-alvo pode superestimar ou subestimar um tratamento resultando em perda geográfica ou irradiação desnecessária de estruturas (BLACK *et al.*, 2004) (BURNET *et al.*, 2004) (CALDWELL *et al.*, 2001) (CHIANG, 2006) (FITTON *et al.* 2007) (GIRAUD *et al.*, 2000).

A chamada “variabilidade inter e intra-observadores” é, portanto, frequente e resulta em diferenças volumétricas muitas vezes significativas em relação ao GTV. Inúmeras técnicas podem ser utilizadas para a quantificação dessa variabilidade, uma delas é chamada de índice de conformidade (IC), o qual traduz o grau de similaridade tanto em localização quanto em volume dos volumes-alvo delineados (KOWENHOVEN; GIEZEN; STRUIKMANS, 2009).

Muitos fatores podem reduzir essa variabilidade e, apesar de já serem discutidos em larga escala, ainda representam uma lacuna na radioterapia a ser melhor avaliada.

1.1 MOTIVAÇÃO

A dificuldade na interpretação de imagens médicas para a definição do volume-alvo a ser irradiado e as técnicas para a redução da variabilidade inter e intra-observadores representam um ponto crítico na radioterapia ainda muito discutido na literatura devido a seu grau de complexidade.

Aliado à padronização de metodologias e treinamento prévio dos profissionais incumbidos de analisar e efetuar o desenho tumoral, o uso de imagens PET/CT para o delineamento do GTV traduz uma das possíveis saídas para um melhor planejamento radioterápico e menor variabilidade volumétrica principalmente em casos de câncer de pulmão.

Para tanto, um estudo no qual houvesse a comparação entre delineamentos com base na CT e na PET/CT, envolvendo médicos de especialidades distintas, seguindo um protocolo de padronização de delineamento, poderia avaliar melhor o impacto da união de duas modalidades de imagem, uma anatômica e outra funcional, e adicionar informações e dados acerca de tais questionamentos.

1.2 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Este trabalho visa a avaliação do impacto da PET/CT no delineamento tumoral em casos de câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC).

1.1.2 Objetivos Específicos

O presente estudo tem por objetivos específicos:

- Investigar se há discrepância ou similaridade nos delineamentos entre médicos de especialidades distintas (radioterapeuta e médico nuclear/radiologista);
- Determinar os volumes tumorais delineados com base, primeiramente, em uma modalidade de imagem isolada, usualmente utilizada na radioterapia (a CT) e comparar com os volumes delineados com base em fusão de imagens (PET/CT).
- Identificar os casos com linfonodos regionais positivos.

Por meio desses resultados, pretende-se:

- Quantificar as diferenças entre volumes;
- Relacionar os casos em que linfonodos regionais foram positivos na PET/CT e negativos na CT e vice-versa;
- Aplicar testes de hipóteses para saber se as diferenças são significativas;
- Calcular os índices de conformidade (IC) dos volumes delineados para análise da variabilidade inter e intra-observadores;
- Comparar os IC e determinar se há real redução da variabilidade humana com o uso da PET/CT.

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CÂNCER DE PULMÃO

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) apresentou a estimativa de 17.210 novos casos de câncer de pulmão em homens e 10.110 em mulheres no Brasil, para o ano de 2012 e 2013. Sendo atualmente, o terceiro mais incidente em homens e o quinto em mulheres, essa neoplasia pode ser associada à exposição a poluentes ambientais, níquel, cromo, radônio e berílio, além da principal causa, o tabagismo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Apesar da eficácia da prevenção primária por meio de políticas de educação e restrição ao uso do tabaco e frequentes campanhas abordando os fatores de risco relacionados à doença, o elevado índice de mortalidade persiste apontando as regiões Sul e Sudeste como as regiões com as maiores taxas de incidência da doença no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O crescimento de apenas 10 a 15% da taxa de sobrevivência em 5 anos para pacientes com câncer de pulmão indica a necessidade de maiores investimento em pesquisa relacionadas a novos tratamentos e manejo de pacientes com essa neoplasia.

2.1.1 Subtipos Histológicos

A complexidade do sistema respiratório traduz-se em uma diversificada formação celular, responsável pelos vários tipos histológicos de câncer de pulmão.

De forma geral, o tipo histológico mais frequente e que reúne três dos subtipos existentes é o não-pequenas células (CPNPC), ocorrendo em cerca de 80% dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, sendo os demais 20% do tipo histológico pequenas células (TRAVIS *et al.*, 2004).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a classificação dos subtipos histológicos de câncer de pulmão são as seguintes (BEASLEY; BRAMBILLA; TRAVIS, 2005):

- Adenocarcinoma
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma de pequenas células
- Carcinoma de grandes células (CGC)

Juntamente com o carcinoma bronquioloalveolar ou atualmente nomeado como adenocarcinoma lepidico, o adenocarcinoma corresponde a cerca de 40% do casos de câncer de pulmão (Figura 1 e 2). Localiza-se predominantemente na periferia dos pulmões, podendo ou não envolver a pleura. Muitas vezes está relacionado a lesões destrutivas como a fibrose ou hiperplasia dos pneumócitos (TERASAKI *et al.*, 2003) (KERR, 2013).

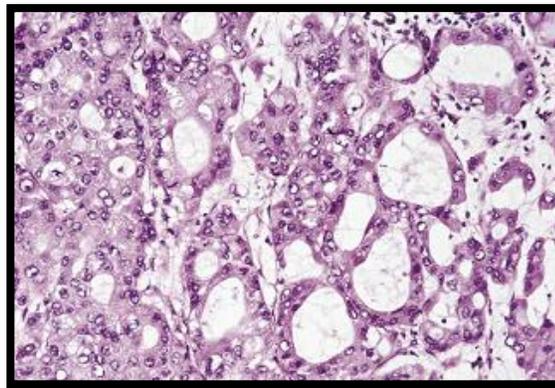


Figura 1. Adenocarcinoma pulmonar.
Fonte: Beasley; Brambilla; Travis (2005)

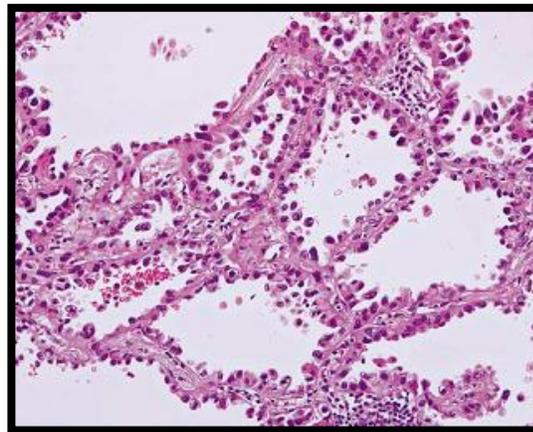


Figura 2. Adenocarcinoma lepidico, antes chamado de carcinoma broquialveolar.
Fonte: Beasley; Brambilla; Travis (2005)

Algumas mudanças neste subtipo histológico foram publicadas nos últimos meses por órgãos tais como a *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS) com o objetivo de melhor distingui-lo de outros subtipos já existentes e aplicar novos conceitos e terminologias (KERR, 2013).

Correspondendo a aproximadamente 20% dos casos de câncer pulmonar (Figura 3) o carcinoma de células escamosas é uma neoplasia com células justapostas que se inicia com células escamosas. Também chamados de células epidermóides (CEC) são encontrados em vários tecidos humanos como a superfície de órgãos ocos e pele. Este tipo de neoplasia localiza-se geralmente nas regiões centrais do pulmão, como nos grandes brônquios. É o de melhor prognóstico (TRAVIS *et al.*, 1999).

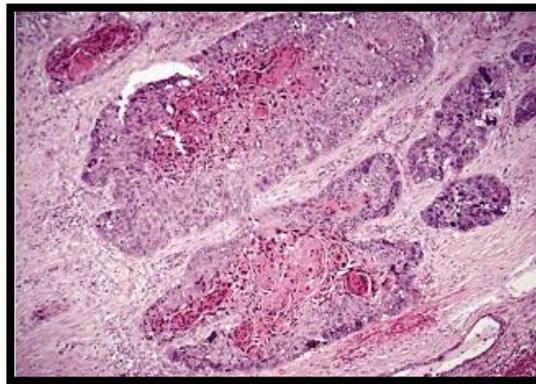


Figura 3. Carcinoma de células escamosas.
Fonte: Beasley; Brambilla; Travis (2005)

O carcinoma de pequenas células apresenta cerca de 15 a 20 % de frequência (Figura 4). Este tipo de neoplasia é constituída por células pequenas indiferenciadas, com citoplasma escasso. Demonstra forte correlação ao tabagismo e possui grande potencial de agressividade (TRAVIS *et al.*, 2004).

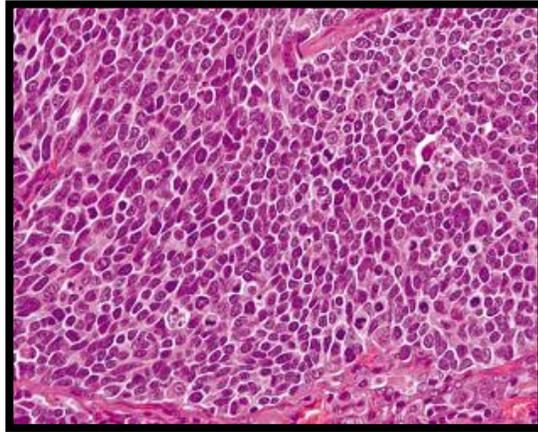


Figura 4. Carcinoma de pequenas células.
Fonte: Beasley; Brambilla; Travis (2005)

Com o menor percentual de frequência, o CGC é um carcinoma não-pequenas células com até três vezes o tamanho de um carcinoma de pequenas células (Figura 5). Possui células paliçadas ou em forma de roseta e apresenta alta taxa mitótica. É altamente agressivo e demonstra prognóstico sombrio. Possui subtipos de carcinoma neuroendócrino (ZACHARIAS *et al.*2003).

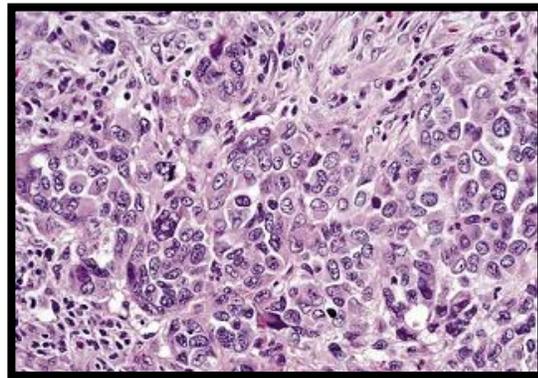


Figura 5. Carcinoma de grandes células.
Fonte: Beasley; Brambilla; Travis (2005)

2.1.2 Estadiamento

Como solução para tornar possível a análise e posterior tratamento de casos neoplásicos, foi desenvolvida, no final da década de 70, uma classificação do estadiamento tumoral de acordo com o grau de dissiminação tecidual, chamado sistema TNM, do inglês *tumor-node-metastasis* ou tumor-linfonodo-metástases. Este sistema, recomendado pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), classifica o tumor em seguimentos, sendo “T” seguido de sufixo 1-4 resultado do tamanho e extensão do tumor primário, “N” seguido de sufixo 0-3, o acometimento de linfonodos locais e “M” 0 ou 1, a presença ou ausência de metástase (GREENE *et al.*, 2002).

A avaliação das categorias TNM é dada por meio de exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia e/ou exploração cirúrgica e precede a classificação por estádios como demonstra a Tabela 1 e 2 abaixo (ARJUR, 2011).

Tabela 1. 7ª Edição do estadiamento TNM para câncer de pulmão não-pequenas células.

Estadiamento	T	N	M
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estádio 0	T0	N0	M0
	Tis (in situ)	N0	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Estádio IB	T2a	N0	M0
Estádio IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
Estádio IIB	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
	T2b	N1	M0
Estádio IIIA	T3	N0	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0, N1	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	T4	N2	M0
	Qualquer T	Qualquer N	Qualquer M

Fonte: Arjur *et al.*, 2011 . Adaptada.

Tabela 2. Classificação Clínica referente à 7ª edição TNM para câncer de pulmão não-pequenas células.

Classificação Clínica	Descrição Patológica
TX	Tumor primário não pode ser avaliado ou detectado na imagem.
T0	Sem evidência de lesão primária.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm em sua maior dimensão, sem invasão e mais proximal que o brônquio lobar.
T1a	Tumor ≤ 2 cm em sua maior dimensão.
T1b	Tumor > 2 cm e ≤ 3 cm em sua maior dimensão.
T2	Tumor > 3 cm e ≤ 7 cm ou com qualquer uma das seguintes características: invasão do brônquio principal e distância de 2 cm da carina; invasão de pleura visceral; atelectasia ou pneumonite obstrutiva parcial com extensão para região hilar.
T2a	Tumor > 3 cm e ≤ 5 cm em sua maior dimensão.
T2b	Tumor > 5 cm e ≤ 7 cm em sua maior dimensão.
T3	Tumor > 7 cm ou com qualquer uma das seguintes características: Invasão direta da parede torácica, diafragma, pericárdio, nervo frênico, pleura mediastinal ou pericárdio parietal, envolvimento do brônquio principal < 2 cm da carina, atelectasia ou pneumonite obstrutiva total ou nódulo tumoral adicional ao primário no mesmo lobo.
T4	Tumor com qualquer dimensão invadindo mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, laringe, esôfago, corpo vertebral, carina ou nódulo tumoral separado do primário em lobo ipsilateral.
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Sem linfonodos regionais metastáticos.
N1	Metastases para linfonodos peribrônquicos, hilares ou intrapulmonares ipsilaterais, incluindo extensão direta.
N2	Metastases para linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou subcarinais.
N3	Metastases para linfonodos hilares ou mediastinais contralateral, escalenos ou supraclaviculares.
MX	Possíveis locais metastáticos não podem ser avaliados.
M0	Sem metastases à distância.
M1	Metastases à distância.
M1a	Inclui nódulo distinto em lobo contralateral, tumor com extensão pleural ou derrame pleural (pode ser do pericárdio).
M1b	Mestastases à distância.

Fonte : Arjur *et al*, 2011 . Adaptada.

2.1.3 Tratamento

A sintomatologia em pacientes com câncer de pulmão apresenta-se de forma tardia, conseqüentemente a detecção da doença tende a ocorrer quando em estádios avançados. As técnicas prescritas para o diagnóstico dessa neoplasia são várias porém, as mais utilizadas são: citologia do escarro, punção transtorácica, broncoscopia e técnicas cirúrgicas (ZANDWIJK, 2002).

O tratamento dependerá de fatores tais como o *status performance* do paciente, tipo histológico e estadiamento da doença, o que poderá envolver cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia. Geralmente, quando em estádios I e II, há indicação cirúrgica como tratamento, com percentual de cura em mais de 50% do casos. Nos demais estádios, recomenda-se associação de quimioterapia e radioterapia, muitas vezes aliada a processos cirúrgicos, possibilitando um percentual de até 30% de cura. No caso de estágio IV a quimioterapia é indicada em geral com intenção paliativa (GOLDSTEIN; YANG, 2011); (MARTINI *et al.*, 1999).

A radioterapia pode ser utilizada no controle tumoral, como medida paliativa contra dor e síndromes associadas à intervenção cirúrgica, como a da veia cava superior ou estenose brônquica parcial. Possui ainda a capacidade de reduzir o tamanho tumoral, diminuir a pressão tumoral sobre estruturas vitais e possibilitar a ressecção cirúrgica. Para tanto, necessita de técnicas de alta precisão e exatidão, planejamento detalhado do tratamento para cada caso e equipe altamente qualificada, capaz de consolidar o tratamento de forma personalizada (MARTEL *et al.*, 1997); (QIAO *et al.*, 2003).

Para o CPNPC a radioterapia é indicada nos processos que envolvem (CHIANG, 2006):

- Estágios clínicos I e II: a cirurgia consiste no tratamento preferencial porém, em situações as quais o paciente não apresenta boas condições clínicas para cirurgia a radioterapia pode ser uma alternativa.
- Estágio clínico IIIA: a radioterapia é indicada como terapia adjuvante nos casos que apresentam comprometimento de linfonodos mediastinais e/ ou em cirurgias com margens positivas.
- Estágio clínico IIIB: a associação entre a radioterapia e a quimioterapia é o tratamento mais usual e indicado para esse estágio.

- Estágio clínico IV: com intuito paliativo, a radioterapia pode ser indicada para a irradiação da lesão primária, com finalidade descompressiva, hemostática ou antiálgica.

2.2 CONCEITOS BÁSICOS DA RADIOTERAPIA

Os avanços na engenharia, relativos ao desenvolvimento de aceleradores lineares e o aprimoramento da tecnologia computacional na criação de softwares interligados com mais funções e ferramentas dosimétricas permitiram uma significativa melhora no plano de tratamento radioterápico, tornando-o mais efetivo (BHIDE; NUTTING, 2010).

O conhecimento da radiobiologia celular humana, seja ela sadia ou tumoral, impulsionou pesquisas mais detalhadas sobre a morte e reparo celular e, aliada a métodos de detecção e diagnóstico de neoplasias, facilitou o estudo dosimétrico ideal para cada caso a ser tratado.

2.2.1 Radiobiologia

Em teoria, seria perfeitamente possível erradicar por completo alguns tipos de tumores malignos apenas aplicando alta dose de radiação ionizante diretamente no volume tumoral. Na prática, as consequências biológicas para tecidos normais que envolvem a massa tumoral devem ser levadas em consideração a fim de evitar danos irreversíveis e desnecessários (ALONGI; DI MUZIO, 2010); (HEDMAN, *et al.*, 2009).

A otimização da dose de radiação é uma das principais etapas de um tratamento radioterápico e exige extrema cautela. Para tanto, a análise criteriosa do histórico do paciente e da biologia celular tumoral, ferramentas computacionais e exames de imagem de alta qualidade são fundamentais.

2.2.2 Kerma

A medida kerma refere-se a quantidade de energia cinética transferida ao meio através de uma fonte de radiação ionizante indireta tal como um nêutron ou um fóton, o último sendo muito utilizado nas radioterapias.

Sua fórmula expressa-se na equação abaixo (1) em J/kg ou simplesmente Gy quando no sistema internacional (SI) (PODGORSAK, 2005).

$$K = dE_{tr}/dm \quad (1)$$

2.2.3 Dose absorvida e efeitos da radiação ionizante

A dose de radiação absorvida (D), assim como a medida Kerma, é medida em Gy e traduz a energia (dose) realmente absorvida por um corpo específico. Sendo assim, 1 Gy equivale a 1 J de energia para 1 kg de massa (SCHLEGEL; BORTFELD; GROSU, 2006).

O efeito estocástico, desencadeado pela radiação ionizante, é aquele cuja probabilidade de ocorrer aumenta com a dose de radiação, todavia a gravidade do efeito não depende da dose. Ou seja, o dano causado por 2 Gy pode não ser diferente em severidade ao dano provocado por 0,2 Gy. Portanto, a neoplasia radioinduzida não possui uma dose exata de indução (SCHLEGEL; BORTFELD; GROSU, 2006).

No efeito determinístico, a severidade do dano biológico está em função de um limiar de dose e cresce com o aumento da mesma, notado apenas quando em alta dose de radiação, gerando sintomas devido ao alto índice de morte celular (SCHLEGEL; BORTFELD; GROSU, 2006).

2.2.4 Curva dose/resposta

A biologia molecular dos tecidos sadios difere da dos tecidos neoplásicos, o que possibilita o cálculo e fracionamento da dose e momento celular corretos para a irradiação terapêutica. A curva dose/resposta que relaciona a dose mínima para controle tumoral e a dose máxima tolerável pelo tecidos sadios demonstra a chamada janela ou razão terapêutica (LEVITT *et al.*, 2006). As curvas sigmóides a seguir (Figura 6) representam a pequena distância entre a probabilidade de controle tumoral (TCP) (curva A) e a probabilidade de complicações a tecidos normais (NTCP) (curva B).

A destruição total, parcial ou controle tumoral irá depender da capacidade de reparação celular do tumor. A morte celular ocorre, portanto, por perda da capacidade proliferativa ou perda da integridade reprodutiva.

Os mecanismos de ionização causadores de morte celular são lesões, alterações gênicas ou acúmulo de danos subletais ao DNA das células neoplásicas.

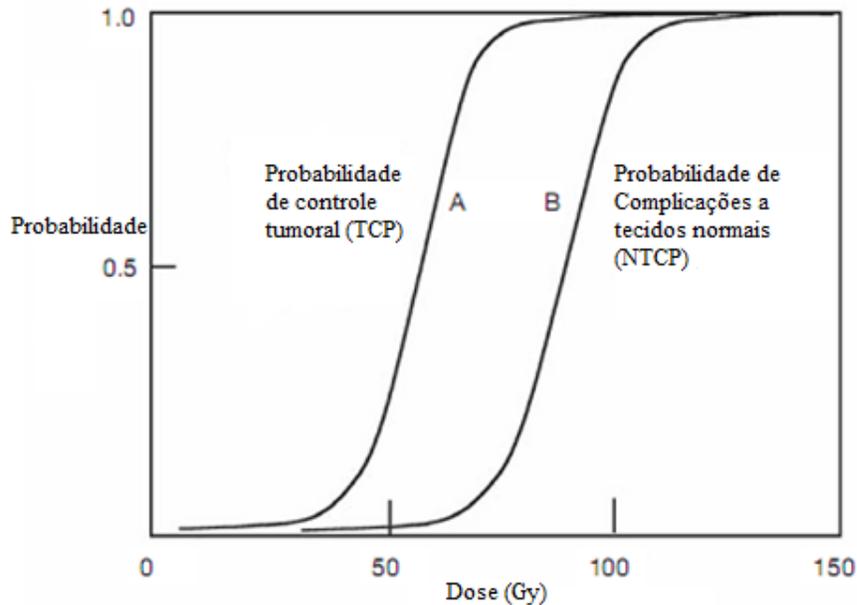


Figura 6. Curva dose/resposta caracterizando a TCP (curva A) e a NTCP (curva B).

Fonte: Podgorsak (2005, p.497). Adaptada.

Esses mecanismos podem ser desencadeados por meio da ação direta de partículas carregadas (elétrons ou prótons) ou da ação indireta de fótons de raios X ou gama os quais, ao se ligarem às moléculas de água, são capazes de formar radicais livres (LEVITT *et al.*, 2006).

2.2.5 Fracionamento radioterápico

O fracionamento da dose de radiação permite a recuperação dos tecidos normais, sem comprometer o controle tumoral. As quatro ocorrências fundamentais favorecidas pela administração fracionada são (BAUMANN *et al.*, 2001) (GUNDERSON; TEPPER, 2007):

- Recuperação do dano sub-letal o qual as células sadias possuem maior eficiência;
- Repopulação de células normais;
- Redistribuição no ciclo celular;

- Reoxigenação das zonas tumorais hipóxicas, à medida que o volume tumoral é reduzido.

A possibilidade de sincronização celular em fases mais radiosensíveis como na mitose, resulta em ganho terapêutico, pois a redistribuição ocorre para células com rápida proliferação, como é o caso das células neoplásicas.

Na reoxigenação há alteração da composição química do material exposto pois há formação de radicais livres, o que impede a auto-reparação e possibilita a fixação do dano ao DNA tumoral. A razão entre as doses necessárias para um mesmo efeito celular, em tecido oxigenado e outro em hipoxia, chama-se razão de aumento de radiosensibilidade por oxigênio ou *oxygen enhancement ratio* (OER) (GUNDERSON; TEPPER, 2007).

Com base nesses fenômenos físico-químicos são realizados cálculos específicos que darão origem ao planejamento radioterápico.

2.2.6 Planejamento Radioterápico

A identificação do padrão tumoral, sua histologia e estadiamento, somado à história clínica do paciente definem qual tipo de tratamento deverá ser aplicado. A avaliação clínica deve ser seguida de análise do melhor posicionamento do paciente no equipamento de tratamento e projeção das imagens para o planejamento computadorizado por meio de processos de simulação e aquisição de imagens de alta qualidade. Por fim, a definição da técnica a ser utilizada, o delineamento e cálculo de distribuição de dose de radiação do volume a ser tratado deverão ser realizados (GOITEIN, 2008).

A primeira etapa que antecede o tratamento propriamente dito é a etapa da simulação e imobilização. Nesta etapa são definidos os procedimentos geométricos que antecedem a terapia como o posicionamento do paciente, métodos de imobilização ou fixação como máscaras ou marcadores cutâneos e o alinhamento da área de interesse. Um sistema de lasers auxilia no correto posicionamento do doente e será essencial para o a terapia final (GOITEIN, 2008).

Os diferentes volumes de tratamento que constituem o planejamento radioterápico correspondem, em geral, aos níveis de concentração das células malignas. De acordo com a

International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (1993, 1999), os volumes que deverão ser incluídos no plano radioterápico são basicamente:

- Volume Tumoral Demonstrável (*Gross Tumor Volume - GTV*), constituído pelo tumor visível ou demonstrável clinicamente;
- Volume Alvo Clínico (*Clinical Target Volume - CTV*), volume que deverá englobar o GTV somado à doença subclínica ou microscópica, ou seja, uma margem de segurança a critério e experiência médica;
- Volume Alvo de Planejamento (*Planning Target Volume - PTV*), o qual acrescentará mais uma margem ao CTV, levando-se em consideração as alterações de mobilidade de órgãos internos ou do paciente (erros randômicos) e de pequenas imprecisões no posicionamento do doente e localização dos feixes de tratamento (erros sistemáticos).

Fatores como a qualidade da radiação administrada, seja ela por fótons ou partículas, a técnica e o equipamento adequados devem ser escolhidos antes de dar início ao planejamento propriamente dito. A segunda etapa será a determinação do campo de irradiação, ou seja, a área da superfície do paciente que se pretende irradiar (GOITEIN, 2008).

Há uma grande variedade de tipos de tratamentos radioterápicos, porém pode-se dividi-los em dois grupos principais, a radioterapia externa ou teleterapia e a braquiterapia.

A radioterapia externa consiste na emissão de feixes de radiação dirigidos através da pele para o volume-alvo de tratamento e subdividi-se basicamente em radioterapia conformacional 3D (3D-CRT), radioterapia com intensidade modulada (IMRT), radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT) e radioterapia guiada por imagem (IGRT). Essas modalidades são associadas ao termo “conformal” o qual descreve uma técnica capaz de minimizar a dose de radiação a tecidos saudáveis e maximizar a dose no volume-alvo de tratamento (GUNDERSON; TEPPER, 2007).

A 3D-CRT utiliza imagens especiais para determinar o volume, forma e localização tumoral, protegendo órgãos adjacentes por meio do uso de colimadores personalizados para tais campos de irradiação (SCHLEGEL; BORTFELD; GROSU, 2006).

Definida como a versão mais avançada da 3D-CRT, a IMRT permite que o feixe de radiação seja modulado em diferentes intensidades de acordo com o formato do tumor, contando

com colimadores multi-laminados que aumentam o grau de precisão da terapia (MEYER; HINKELBEIN, 2007); (SCHLEGEL; BORTFELD; GROSU, 2006).

A SBRT apresenta a administração de alta dose de radiação focada em um volume-alvo bem definido, através de uma rigorosa imobilização do doente e técnicas que permitem que o feixe acompanhe o movimento natural de órgãos como o pulmão durante a respiração. Normalmente indicada para tumores pequenos (SCHLEGEL; BORTFELD; GROSU, 2006).

A realização diária de exames de imagem na sala de tratamento pouco antes da terapia propriamente dita foi possibilitada por meio da IGRT. Essas imagens são comparadas com a imagem de simulação e permitem correções consecutivas e minuciosas com o objetivo de garantir a precisão da dose prescrita ao volume de tratamento (MEYER; HINKELBEIN, 2007).

Outro tipo de tratamento radioterápico muito utilizado é aquele em que fontes radioativas são implantadas dentro ou próximas ao tumor, chamada braquiterapia. A distribuição de dose ao redor das fontes radioativas dependerá, principalmente, das propriedades físicas do isótopo utilizado. Estas fontes podem ser temporárias ou permanentes, dependendo do tipo tumoral e localização (GUNDERSON; TEPPER, 2007).

Uma das etapas mais importantes de um tratamento radioterápico está na determinação do volume-alvo, ou seja, no desenho tumoral que deverá ser a base do planejamento terapêutico (ARMSTRONG, 1998); (BOURLAND; SHAW, 2003); (GIRAUD *et al.*, 2000).

Há hoje métodos automáticos para o desenho tumoral com base em imagens médicas porém, o método visual ainda é o mais utilizado e permite o delineamento manual corte a corte do volume e área tumoral (Figura 7) (HANNA; HOUNSELL; O'SULLIVAN, 2010); (NESTLE *et al.*, 2005).

Órgãos de risco também são determinados a fim de serem poupados na etapa de distribuição de dose.

Todo o delineamento deve seguir diretrizes pré estabelecidas no que diz respeito às margens dadas a cada volume e ao órgãos que deverão ser protegidos para que o tratamento seja bem sucedido (ARMSTRONG, 1998); (BLACK *et al.*, 2004); (BURNET *et al.*, 2004); (FITTON *et al.* 2007); (GIRAUD *et al.*, 2000).

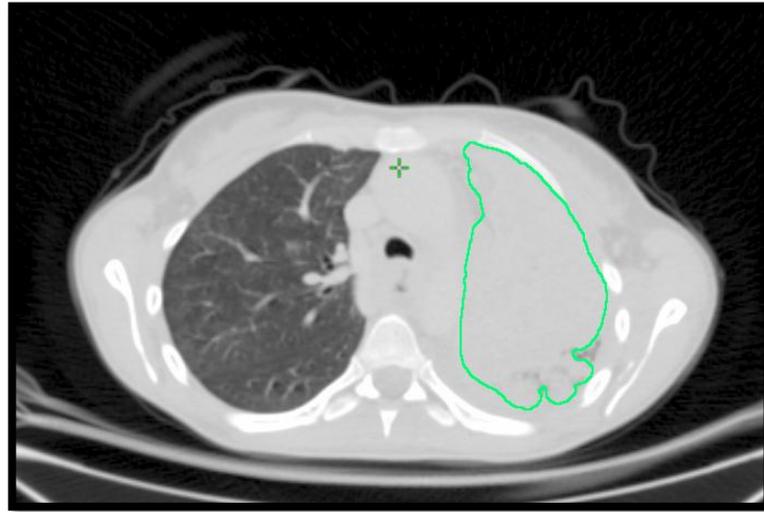


Figura 7. Exemplo de delineamento tumoral em CT em um caso de câncer de pulmão.

Fonte: Autoria própria.

As ferramentas usadas para o desenho tumoral estão disponíveis nos sistemas de planejamento e são inúmeras (Figura 8).



Figura 8. Exemplo de barra de ferramentas para delineamento tumoral. Disponível em sistemas Eclipse®.

Fonte: Autoria própria.

Imagens médicas tais como a CT, RM e PET/CT podem ser utilizadas para o delineamento tumoral porém, a escolha da melhor modalidade de imagem para este fim ainda é muito discutida na literatura (ABRAMYUK, 2012); (ASHAMALLA, 2007); (BRADLEY, 2012) (GIRAUD, 2002); (NESTLE, 2005) e exige uma união prévia da radioterapia à radiologia e medicina nuclear para uma melhor definição das estruturas que deverão ser irradiadas.

Por meio dos sistemas de planejamento é possível a inserção de diversos feixes de radiação, variações de ângulos do equipamento de tratamento, assim como rotação de colimadores, mesa e visualização dos volumes a serem irradiados. Esses sistemas baseam-se em algoritmos de cálculo e processamento de imagens médicas extremamente elaborados e são

capazes de reproduzir coordenadas e campos de entrada de radiação personalizados para cada caso (GOITEIN, 2008).

Muitos são os fatores dosimétricos que devem ser levados em consideração no cálculo da distribuição da dose de radiação como a distância fonte-superfície (SSD), isocentro de tratamento, profundidade de equilíbrio máximo ($D_{máx}$), região de *build-up*, fator de campo, etc (GUNDERSON; TEPPER, 2007). A partir desses fatores cartas de isodose são criadas e demonstram a dose recebida por tecidos neoplásicos e sadios adjacentes (Figura 9).



Figura 9. Exemplos de carta de isodose. Tratamento de cabeça e pescoço.
Fonte: Meyer; Hinkelbein (2007, p. 227) Adaptada.

2.2.7 Acelerador Linear

O acelerador linear (Figura 10) é um equipamento de alta complexidade que utiliza microondas de frequência de GHz para acelerar elétrons. O feixe de elétrons acelerados pode ser utilizado para tratamentos superficiais ou pode atingir um alvo de material com alto número atômico no interior do equipamento, o qual causará a desaceleração dos elétrons com consequente emissão de fótons de raios X. Esses fótons apresentam energia de MeV de grandeza e são indicados para o tratamento de neoplasias mais profundas (SCHLEGEL; BORTFELD; GROSU, 2006).

Estão associados ao acelerador linear: um *gantry* giratório com janela de emissão de feixe de radiação, uma mesa de tratamento passível de rotação lateral para posicionamento do paciente, um sistema de lasers de localização da área tumoral a partir das marcas cutâneas, um sistema de dimensionamento de campos de irradiação, um sistema de vídeo para monitoramento à distância e um console de comandos interligado à sala de tratamento (GOITEIN, 2008).

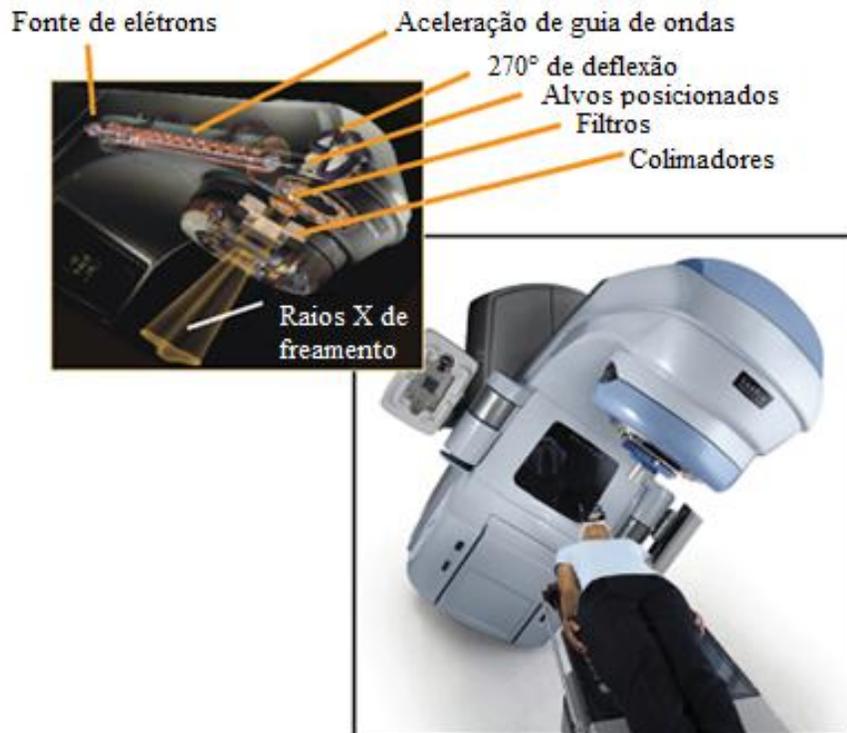


Figura 10. Típico acelerador linear. Varian Medical System® .
Fonte: Goitein (2008, p.4). Adaptada.

2.3 PET/CT

A PET é um método diagnóstico utilizado para avaliar a fisiologia por meio de marcadores radioativos emissores de pósitrons. De grande importância para área oncológica, a PET pode ser útil não só para o diagnóstico de neoplasias como também para o estadiamento da doença e controle pós-tratamento. A capacidade de caracterizar doenças antes destas apresentarem alterações morfológicas revolucionou a medicina e intensificou o uso da PET. Aliada à CT, a PET demonstrou benefícios ainda maiores e um potencial envolvimento em áreas terapêuticas

como a radioterapia (ERASMUS; MACAPINLAC; SWISHER, 2007); (GUHA *et al.*, 2008); (KLUETZ *et al.*, 2000).

2.3.1 Funcionamento da PET

Diferentemente da RM e da CT, a PET é uma modalidade pertencente à medicina nuclear e portanto a formação da imagem envolve a administração de isótopos emissores de radiação, detectados pelo equipamento e mapeados em posição e distribuição (DELBEKE; ISRAEL, 2010).

Para a PET os radioisótopos devem ser emissores de pósitrons, partículas carregadas positivamente. Essas partículas são emitidas pela desintegração de um próton do núcleo atômico por emissão da carga positiva (β^+). Este processo pode ser artificialmente produzido por adição de um próton a um isótopo estável em um acelerador de partículas, ou a remoção de nêutrons por um reator, causando instabilidade (O^{18} dá origem ao F^{18} quando adicionado um próton em seu núcleo). Isso é possível pois há equilíbrio no número de prótons e nêutrons em átomos estáveis (SAHA, 2004).

O marcador emissor de pósitron (N^{13} , O^{15} , C^{11} , F^{18}) irá acumular-se em áreas de maior afinidade molecular e, por ser instável, o núcleo radioativo deste elemento irá decair para um estado mais estável, emitindo pósitrons. Esse processo será seguido pela aniquilação decorrente da associação pósitrons-elétron e liberação de energia na forma de dois fótons, em sentidos opostos. Estes fótons referem-se a raios gama que serão detectados, quando coincidentes, por uma combinação de cristais de cintilação, capazes de converter os fótons em luz. Subsequentemente, a luz será convertida em sinal elétrico por tubos fotomultiplicadores (Figura 11) (DELBEKE; ISRAEL, 2010).

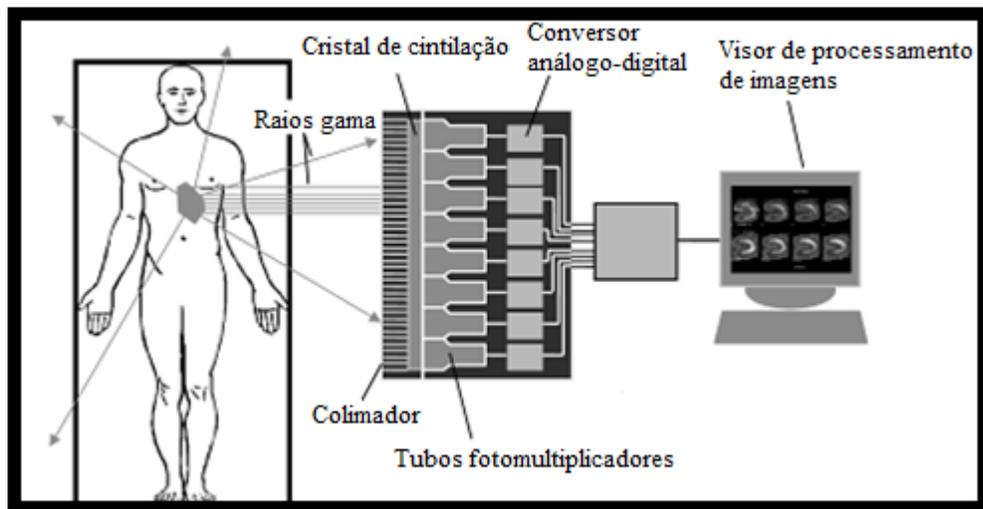


Figura 11. Figura esquemática ilustrando o processo de aquisição de imagens PET.
 Fonte: Wenick; Aarsvold (2004, p. 16). Adaptada.

Reconstruções tomográficas darão origem às imagens médicas passíveis de diagnóstico e correspondem a medidas da distribuição do marcador, qualitativamente e quantitativamente. Qualitativamente em relação ao local de maior acúmulo do marcador e quantitativamente à captação do mesmo numericamente através do valor de padronizado de captação (DELBEKE; ISRAEL, 2010).

O Valor Padronizado de Captação ou *Standardized Uptake Value* (SUV) basicamente é o valor semiquantitativo que descreve o acúmulo do traçador em um ponto específico. Está associado à concentração de atividade no tecido em questão (kBq/mL), à atividade administrada (MBq) e massa (kg) do paciente (PHELPS, 2000).

Existem duas formas mais usuais de quantificação do SUV, a primeira refere-se ao voxel de SUV máximo (SUV_{máx}), a segunda refere-se à média dos SUV de todos os voxels que compõem a região ou volume de interesse (SUV_{médio}). Valores de corte ou *thresholds* (%) podem ser aplicados com base no SUV. O método *threshold* assume que a radiação de fundo é homogênea ao redor do tumor, de forma a distinguir o volume tumoral dos tecidos saudáveis adjacentes (BLACK *et al.*, 2004); (DAISNE *et al.*, 2003); (PHELPS, 2000).

Alguns estudos sugerem que para o CPNPC, geralmente um SUV com valor acima de 2,5 indica uma atividade provavelmente positiva para malignidade (GIMAN; AQUINO, 2005).

2.3.2 Características Estruturais

A PET/CT é um equipamento híbrido composto por uma CT e uma PET (Figura 12). A primeira é constituída por um tubo de raios X no interior de um *gantry*. Para seu funcionamento, um gerador de energia associado ao sistema produzirá a tensão necessária para acelerar elétrons do filamento do tubo, os quais irão interagir com o anodo giratório do mesmo, produzindo fótons de raios X. Detectores posicionados no sentido oposto ao tubo absorvem os raios X que atravessam o corpo do paciente.

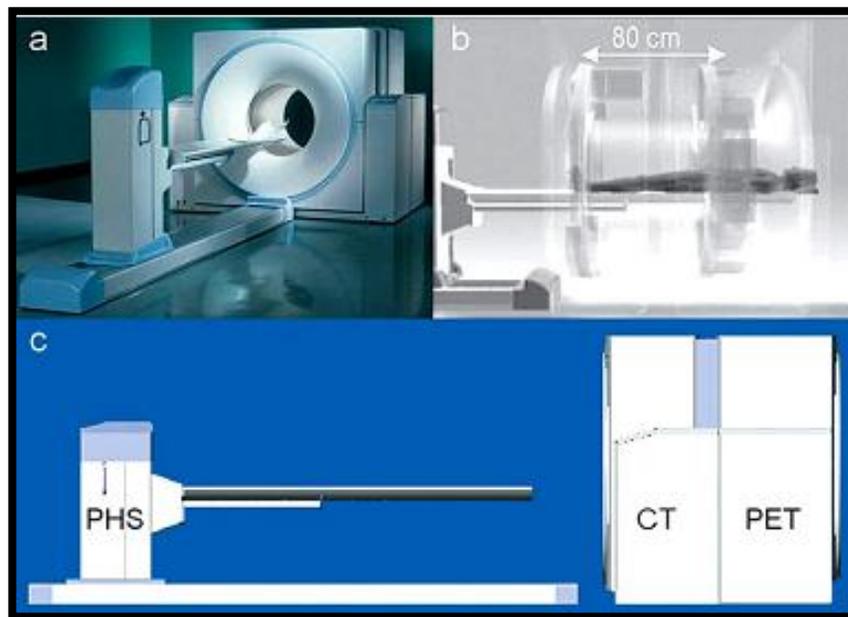


Figura 12. (a) Típico sistema PET/CT. (b) Visão interior do gantry. (c) Divisão da PET/CT.

Fonte: Wenick; Aarsvold (2004). Adaptada.

Após serem detectados, os raios X serão convertidos em sinais elétricos e posteriormente irão gerar imagens em tons de cinza equivalentes à densidade dos tecidos em estudo. A Figura 13 demonstra uma CT esquematizada.

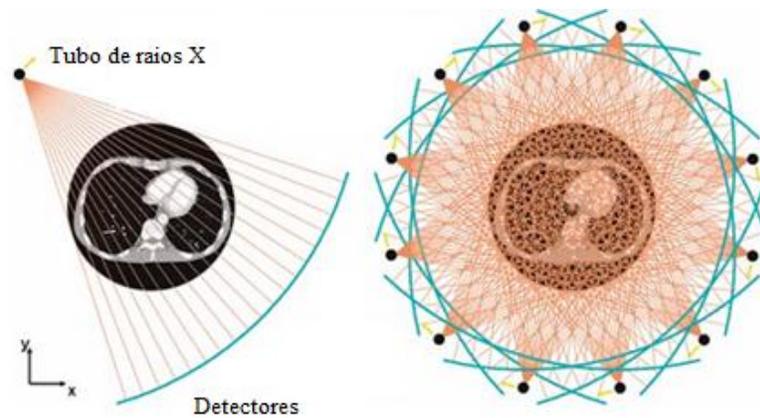


Figura 13. Esquema ilustrativo demonstrando o funcionamento da CT.

Fonte: Schlegel; Bortfeld; Grosu (2006, p. 68). Adaptada.

A PET é composta por cristais de cintilação e tubos fotomultiplicadores. O cristal mais utilizado comercialmente é o germanato de bismuto (BGO), devido sua alta densidade e número atômico. O cristal cintilador é posicionado no interior de detectores rígidos. Cada detector é acoplado a tubos fotomultiplicadores, formando blocos em formato de anel. O protocolo operacional de uma PET/CT segue um fluxograma padronizado, como mostra a Figura 14.

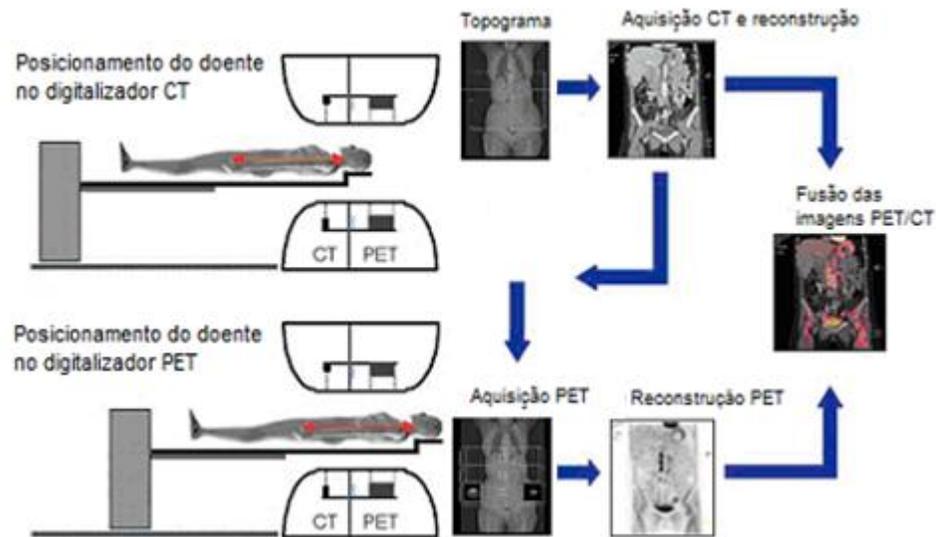


Figura 14. Fluxograma apresentando o protocolo operacional para aquisição de imagens PET/CT.
Fonte: Wenick; Aarsvold (2004). Adaptada.

Apenas fótons coincidentes, ou seja, fótons que interagem simultaneamente a detectores opostos, formarão imagem (Figura 15). A janela de coincidência está tipicamente entre $6-12 \times 10^{-9}$ segundos. Fótons fora desta janela são considerados eventos simples e descartados pelo circuito.

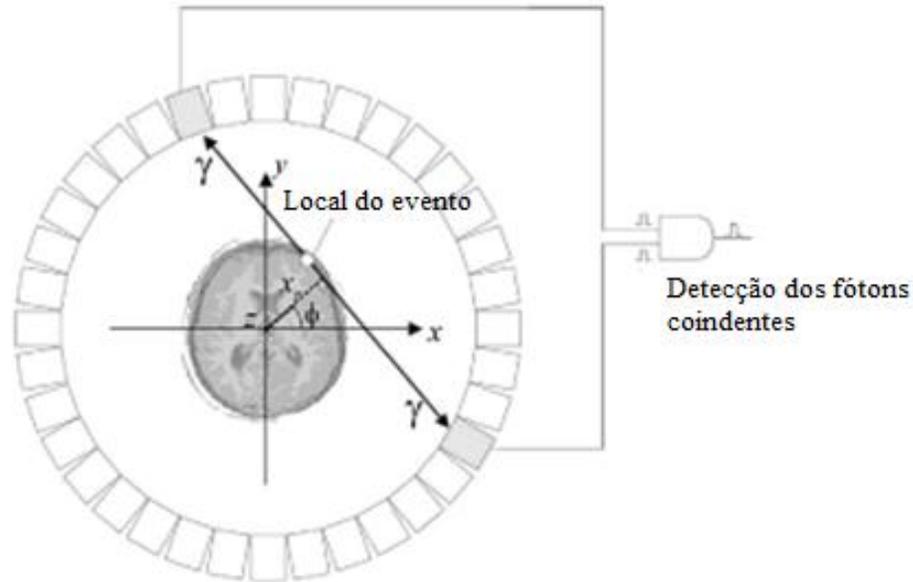


Figura 15. Diagrama esquemático da detecção coincidente na PET.
Fonte: Wenick; Aarsvold (2004, p. 17).

2.3.3 FDG- ^{18}F

Devido sua grande utilidade em várias áreas da oncologia, cardiologia e neurologia, a produção e uso da 2- ^{18}F] Flúor 2-deoxi-D-glicose apresenta-se em grande escala.

Apesar de sua meia vida curta, de 109,8 min, sua utilização é possível mesmo quando depende de transporte para outras cidades. A identificação de áreas metabolicamente mais ativas, tipicamente encontradas em células tumorais, intensificaram o uso do ^{18}F tornando o FDG- ^{18}F o marcador mais frequentemente utilizado em exames PET (GIMAN; AQUINO, 2005).

A farmacocinética do transporte de FDG do meio extra para o intracelular, com acúmulo em regiões mais metabólicas é utilizada para diferenciar tecidos sadios de anormais em imagens PET.

A FDG é uma molécula análoga da glicose marcada com ^{18}F , porém, diferentemente da glicose, após sofrer fosforilação pela hexoquinase, não segue a via glicolítica habitual, sendo então retida no interior da célula como FDG-6-fosfato. Boa parte das células malignas

apresentam níveis reduzidos de fosfatase, responsável pela desfosforilação e portanto acumulam progressivamente o marcador, demonstrando o chamado “aprisionamento metabólico”, facilitando o diagnóstico de neoplasias (GIMAN; AQUINO, 2005).

Apesar de muito útil na oncologia, a captação de FDG não é específica para células tumorais. Processos inflamatórios e infecciosos, devido a tratamentos prévios ou não, também podem aumentar o acúmulo de FDG intracelular (Figura 16). Granulomas, pneumonias e pneumonites são exemplos típicos de aumento da captação de FDG em casos de câncer pulmonar (MOCHIZUKI *et al.*, 2001).

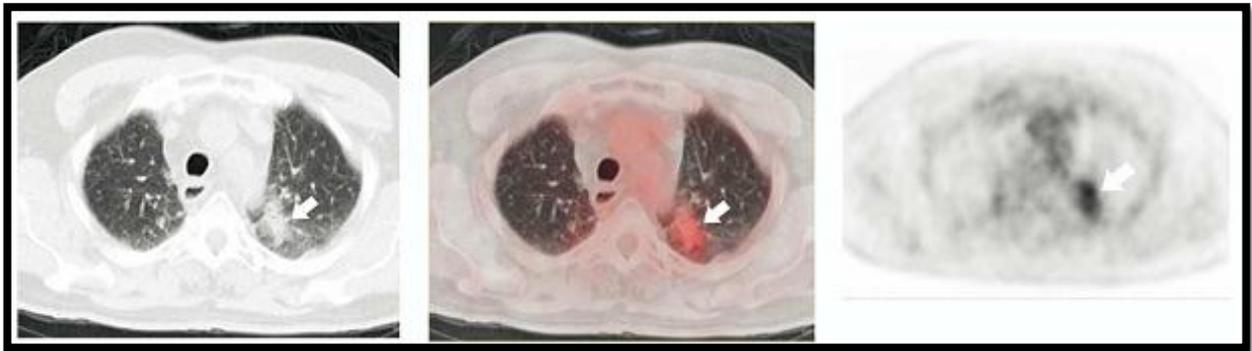


Figura 16. Corte axial na CT, fusão PET/CT e imagem PET demonstrando o aumento da captação de FDG em um caso de pneumonite radioinduzida.

Fonte: Gimán; Aquino (2005).

Para pacientes com CPNPC a identificação de linfonodos mediastinais comprometidos é extremamente importante no estadiamento inicial. A existência ou não de linfonodos positivos para malignidade influencia no planejamento terapêutico e modifica a distribuição de dose de radiação. O uso de imagens PET/CT com FDG-¹⁸F mostrou avanços no diagnóstico e estadiamento linfonodal e pode ser decisivo na conduta médica pré tratamento (VANUYTSEL *et al.*, 2000).

2.4 DELINEAMENTO DO VOLUME-ALVO COM USO DE IMAGENS PET/CT

Progressivamente a radioterapia tem adotado campos de irradiação cada vez menores e mais focados, com doses mais elevadas. Inovações tecnológicas permitiram, entre inúmeras

facilidades, a definição tridimensional do volume alvo tumoral, demonstrando melhorias na eficácia do tratamento e preservação de estruturas sadias (BRIDE; NUTTING, 2010).

Após a evolução do planejamento radioterápico com o uso de imagens anatômicas, como a CT e RM, houve um ganho significativo no controle da doença e menor morbidade. Todavia, tais técnicas demonstraram limitações importantes como dificuldade em diferenciar tecidos de densidades muito próximas e definir precisamente a extensão tumoral. Variações volumétricas foram observadas entre os delineamentos de um mesmo observador (intra-observador) e entre delineamento de observadores diferentes (interobservadores) devido a essas limitações, subestimando ou superestimando tecidos tumorais (CALDWEEL *et al.*, 2001) (CHIANG, 2006).

O estudo mais aprofundado sobre o comportamento das células tumorais mostrou a importância da análise metabólica tecidual, abrindo caminho para o uso intensivo de técnicas de imagem que permitissem visualizar concomitantemente processos bioquímicos, fisiológicos e biológicos *in vivo*.

Comprovadamente a FDG-PET/CT possui um grande impacto no diagnóstico, estadiamento e seguimento de neoplasias. É considerada uma técnica de imagem molecular importante na predição de resposta tumoral, seleção e delineamento do volume-alvo, como também na avaliação de recorrência precoce (CALDWEEL *et al.*, 2001) (LARDINOIS *et al.*, 2003).

Quando utilizada no delineamento tumoral, estudos mostram que a PET/CT permite um decréscimo na variabilidade intraobservadores e interobservadores aumentando a efetividade terapêutica (ASHAMALLA *et al.*, 2005).

No CPNPC o impacto ainda é maior na presença de áreas de atelectasia não-ativas e pequenos linfonodos regionais (BAARDWIJK *et al.* 2007); (GIRAUD *et al.*,2000); (VANUYTSEL *et al.*, 2000).

O uso da PET/CT na radioterapia deu origem ao chamado “volume alvo biológico” para caracterizar volumes tumorais definidos pela imagem metabólica e apresentou mudanças superiores a 50% na definição de volumes-alvo (ASHAMALLA *et al.*, 2005); (BRADLEY *et al.*, 2004); (BRADLEY *et al.*, 2012)

De acordo com Gregoire *et al.* (2007), os benefícios do uso de imagens PET/CT no planejamento radioterápico não se limitam apenas a melhor definição de estruturas. A capacidade de otimizar a distribuição de dose por meio da diferença de comportamento metabólico, na qual

valores maiores de SUV receberiam maiores doses (*dose painting*) e a possibilidade de replanejamento com adequação de dose ao longo do tratamento permitiria um hipofracionamento da terapia com potencial aumento de controle tumoral, sobrevida e qualidade de vida ao paciente.

Entretanto, para ser utilizado, o método necessita da fusão entre os setores de medicina nuclear e radioterapia devido a impossibilidade de visualização dos valores SUV nos programas de planejamentos atuais, dificultando seu uso em instituições não integradas.

Inúmeros métodos têm sido adotados em busca de soluções para essa limitação e devem ser avaliados para o progresso e expansão desta tecnologia na área da radioterapia.

Metodologias tais como a aplicação de *thresholds*, valores fixos de SUV e métodos baseados em gradientes são discutidas em grande escala porém, muitos investigadores decidem adotar o método visual qualitativo para o delineamento tumoral devido a facilidade e simplicidade do método. Neste caso, Nestle *et al.* (2005) sugere a interpretação volumétrica realizada por um médico nuclear experiente.

Em busca de uma melhor precisão o delineamento visual poderá ser associado a fatores quantitativos. Hong *et al.*(2007) e Baardwijk *et al.* (2007) correlacionaram valores de janela (*window*) e nível (*level*) da CT com os valores de SUV da PET, de forma a padronizar o delineamento e efetivamente definir as bordas tumorais.

O fenômeno halo, descrito por Ashamalla *et al*, (2005) envolveu 19 pacientes com câncer de pulmão em um estudo sobre a aplicação de contornos biológicos por meio de ajustes na janela e no nível das imagens PET/CT. O resultando foi uma redução na variabilidade interobservador e uma modificação no GTV PET/CT em até 53% quando comparado aos delineados na CT.

Não há, porém, uma orientação consensual sobre o método para definição de volumes de forma precisa. A recomendação encontrada na literatura aponta principalmente o bom senso clínico e a experiência médica daqueles que irão delimitar estes volumes (CHIANG, 2006).

2.5 MÉTODOS DE ANÁLISE E COMPARAÇÃO DE DELINEAMENTOS

2.5.1 Análise inter e intra-observador

A análise de imagens médicas envolve, além da experiência prática e teórica do observador, fatores técnicos como a escolha do método apropriado para uma avaliação efetiva.

Como já citado, na radioterapia, o principal requisito para um tratamento adequado encontra-se na melhor definição de volumes sejam eles neoplásicos ou sadios.

A mobilidade natural de órgãos adjacentes à lesão e os pequenos desvios de posicionamento durante a radioterapia intensificam a dificuldade de estabelecer volumes de forma precisa. Esse fato deve ser considerado e quando possível corrigido antes e durante tratamentos radioterápicos.

Nos casos que envolvem câncer de pulmão, a variação da posição tumoral devido ao movimento dos pulmões durante a respiração e à mobilidade cardíaca resulta em incerteza geométrica e deve ser minimizada. Dependendo da localização tumoral, esse fato pode ser intensificado (STEENBAKKERS *et al.*, 2006).

Métodos computadorizados e muitas vezes automatizados podem ser usados para a segmentação de volumes, porém não há uma “verdade absoluta” sobre a presença ou não de células neoplásicas em toda a extensão delineada. Para esses casos Bouix *et al.* (2007) indicam como saída, entre outros métodos, a comparação de delineamentos realizados por observadores experientes na área. Quanto menor a variação volumétrica resultante, maiores as chances de um tratamento mais preciso. Portanto, a “maximização da expectativa” sugere uma melhora na performance terapêutica. Além disso, a repetição de delineamentos realizados por um mesmo observador baseado em métodos de imagens distintos pode demonstrar o impacto de cada método e resultar em mudança de conduta clínica.

Para Bowden *et al.* (2002) e Fitton *et al.* (2007) a implementação de condutas padronizadas em relação à imobilização do paciente, posicionamento, ferramentas de segmentação sejam manuais ou automáticas e a comparação de delineamentos entre instituições com o intuito de criar protocolos para definição de volumes, pode reduzir a variabilidade intra e inter-observadores.

Para estudos sobre desenhos tumorais volumétricos, análises geométricas são necessárias e envolvem algoritmos matemáticos para a comparação entre volumes. Os chamados índices de conformidade (IC) representam um método prático para esse fim e são muito comuns em estudos volumétricos (FEUVRET *et al.*, 2006); (KOUWENHOVEN; GIEZEN; STRUIKMANS, 2009).

2.5.2 Índices de Conformidade

Os IC demonstram o grau de similaridade entre formas geométricas, tanto no que diz respeito à localização quanto ao tamanho, orientação e formato. Diferentes IC podem ser utilizados, dependendo do tipo de comparação e número de observadores (HARRIS *et al.*, 2009); (HURKMANS *et al.*, 2009).

Esses índices podem apresentar diferenças matemáticas porém todos consistem em valores entre 0 e 1. Quanto mais próximo do valor 0, menor a semelhança entre volumes. Quanto mais próximo de 1, maior a similaridade entre eles. Todos envolvendo a interseção e/ou união entre volumes (Figura 17 e 18) (KOUWENHOVEN; GIEZEN; STRUIKMANS, 2009).

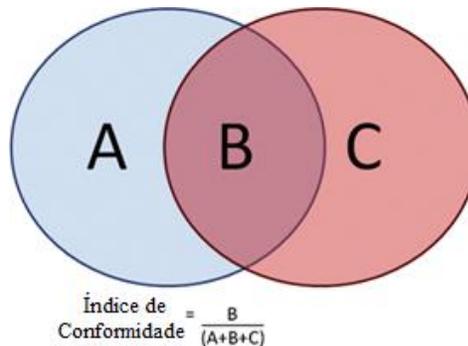


Figura 17. Ilustração do IC no caso de dois volumes. O IC é definido pela razão entre a interseção e a união entre volumes.

Fonte: Jane *et al.* (2010, p. 45). Adaptada.

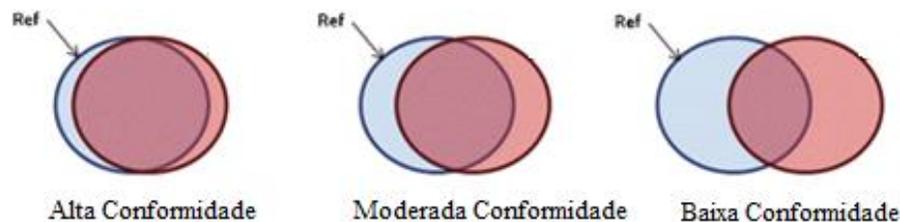


Figura 18. Esferas ilustrativas simulando possíveis volumes-alvo. Quanto menor o IC entre elas, menos conformadas serão.

Fonte: Jane *et al.* (2010, p. 46). Adaptada.

Quatro tipos de IC são definidos na literatura, sendo eles o método de Jaccard, Dice, IC por pares e generalizado, ou apenas gen. Cada um deles apresenta uma finalidade específica,

sendo dois deles capazes de comparar mais de dois volumes simultaneamente (KOUWENHOVEN; GIEZEN; STRUIKMANS, 2009).

O índice de Jaccard (2) é o mais comum porém limita-se a comparar somente dois volumes individualmente. Esse índice apresenta-se através da interseção dos volumes analisados pela união dos mesmo.

Intitulado inicialmente como *coefficient de communauté*, por Paul Jaccard, esta fórmula era utilizada na botânica (KOUWENHOVEN; GIEZEN; STRUIKMANS, 2009).

$$IC\ Jaccard = (|A \cap B| / |A \cup B|) \quad (2)$$

Onde A e B são volumes (cm).

O índice de Dice (3) reproduz uma pequena variação do índice de Jaccard, relacionando a interseção dos volumes propostos, multiplicados por dois, à soma destes volumes. Em geral, os valores obtidos por esta fórmula são maiores dos que o de Jaccard principalmente quando relacionados dois volumes muito diferentes (um muito pequeno e outro muito grande) porém presumi-se que este IC tenha a mesma finalidade do método de Jaccard (KOUWENHOVEN; GIEZEN; STRUIKMANS, 2009).

$$IC\ Dice = (2|A \cap B|) / (|A| + |B|) \quad (3)$$

O ICpares (4) considera a possibilidade de mais de dois volumes comparados ao mesmo tempo por meio da média aritmética dos pares constituintes do índice de Jaccard. Apresenta, portanto, uma alternativa para mais de dois estudos simultâneos com mais de dois observadores (KOUWENHOVEN; GIEZEN; STRUIKMANS, 2009).

$$ICpares = XIC\ JACCARD \quad (4)$$

Onde X é a Média Aritmética

O ICgen (5) apresenta outro método para a análise de mais de dois volumes

concomitantemente. Este índice resulta da razão do somatório das interseções pelo somatório das uniões dos volumes analisados. O que difere do ICpares é a base matemática da fórmula. No ICgen cada ponto específico dos volumes em questão é levado em consideração apresentando resultados mais precisos (KOUWENHOVEN; GIEZEN; STRUIKMANS, 2009).

$$CI_{gen} = \frac{\sum_{pares\ ij} |A_i \cap A_j|}{\sum_{pares\ ij} |A_i \cup A_j|} \quad (5)$$

Onde A_{ij} refere-se aos diferentes delineamentos de um mesmo volume.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 CRITÉRIOS ADOTADOS

3.1.1 Dados do equipamento

Todos os estudos foram realizados em um equipamento PET/CT dedicado, modelo GE Discovery STE (Figura 19), 16 canais, em modo helicoidal, com parâmetros de aquisição idênticos. Este aparelho apresenta, na CT, cortes de 3,75 mm de espessura, com reconstrução em 1,25 mm, em matriz de 512x512, *pitch* de 1,75:1 e resolução espacial de 0,6 mm. Na PET, com cristais de gemanato de bismuto (BGO), observa-se um FOV axial de 15,7 cm, transaxial de 70 cm, diâmetro interior de 88 cm, uma sensibilidade de 8,5cps/kBq, resolução espacial axial de 5 mm e temporal de 2 min.



Figura 19. PET/CT GE *healthcare* Discovery STE da clínica Quanta Diagnóstico e Terapia, Curitiba-PR.
Fonte: Autoria própria.

3.1.2 Técnicas de aquisição das imagens

As imagens CT e PET foram sequencialmente adquiridas, sendo utilizado beta-bloqueador e 50 mL de contraste endovenoso em todos os estudos. Todos os pacientes receberam entre 296 e

444 MBq (8 e 12 mCi) de FDG-18 via endovenosa após jejum de 4 horas. A aquisição das imagens ocorreu após 1 hora da administração do traçador, estendendo-se da porção superior da calota craniana à raiz das coxas (Figura 20). Para a fusão das imagens foram utilizadas técnicas de correção de atenuação.

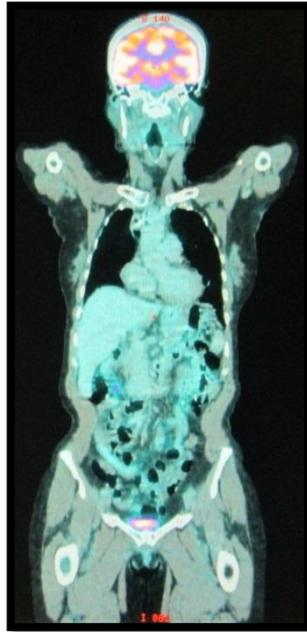


Figura 20. Exemplo de imagem PET/CT – início no topo da cabeça à raiz das coxas.
Fonte: Autoria própria.

3.1.3 Desenho do Estudo

Este trabalho trata-se de um estudo retrospectivo, observacional do tipo transversal, unicêntrico, desenvolvido em conjunto ao setor de PET/CT da Clínica Quanta Diagnóstico e Terapia e ao Departamento de Física Médica do Centro de Radioterapia Oncoville.

3.1.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foi considerado como critério de inclusão a existência de CPNPC, sendo esta primária e com acentuado aumento de metabolismo. Todas as imagens selecionadas tinham o intuito de estadiamento clínico e possuíam resultado anatomopatológico da doença em questão.

Foram considerados como critérios de exclusão pacientes que apresentavam tratamento prévio, seja quimioterapia, radioterapia, cirurgias ou qualquer combinação entre as terapias,

pacientes com doenças inflamatórias ou infecciosas locais concomitantes, aqueles em que a lesão pulmonar apresentava discreto ou moderado aumento de metabolismo, e exames não biopsiados.

Estes requisitos foram necessários visando a padronização dos métodos adotados, tornando-os passíveis de reprodução. Além disso, em relação ao metabolismo, observou-se que os estudos com metabolismo discreto ou moderado não eram visualmente bem delimitados no programa de planejamento exclusivamente ao se utilizar o padrão de janelamento fixo adotado neste trabalho, descrito na seção 3.2.2. Para tanto, foram inclusos apenas casos com acentuado aumento de metabolismo.

3.2 ARRANJO EXPERIMENTAL

3.2.1 Escolha de Observadores

A interpretação das imagens e posterior delineamento foram realizados por dois médicos experientes, um médico nuclear com especialização em radiologia e um radioterapeuta, sendo o nuclear/radiologista Doutor em Ciências, área de concentração em Radiologia.

3.2.2 Padronização de Janelamentos

Os parâmetros ótimos de visualização foram pré-definidos, sendo mandatórios para os delineamentos, de forma a padronizar o método e possibilitar futuras reproduções. Para a CT, uma janela/nível (*window-level*) de pulmão de W1600 L-300 (Figura 21) e mediastino de W600 L40 (Figura 22) foram sugeridas por We *et al.* (2010) como ideais para desenho tumoral. Para a PET, Baardwijk *et al.* (2007) definem uma janela de pulmão e mediastino de W30000 L15000 (Figura 23) como uma saída para a impossibilidade de visualizar o valor do SUV no programa de delineamento. O fator de magnificação ficou a critério dos médicos. A cor utilizada para as imagens PET foi a “pseudo_color”, disponível no sistema Eclipse® (Varian, EUA).

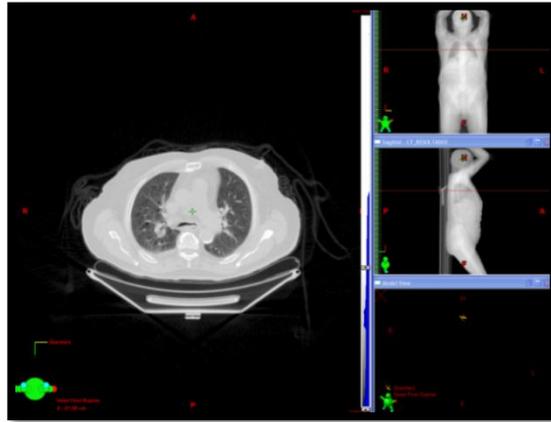


Figura 21. Exemplo de janela de pulmão em CT de W1600L-300.
Fonte: Autoria própria.

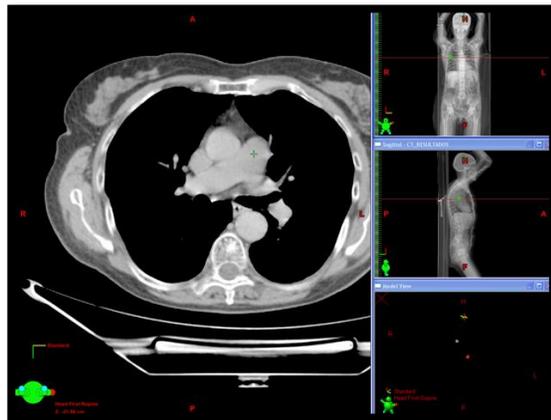


Figura 22. Exemplo de janela de mediastino em CT de W600L40.
Fonte: Autoria própria.

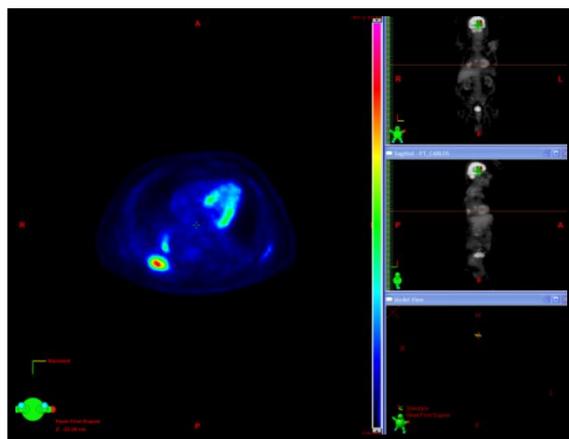


Figura 23. Exemplo de janela de W30000L15000 para PET.
Fonte: Autoria própria.

3.2.3 Inclusão de Imagens no Sistema Eclipse

As imagens PET/CT foram gravadas em DVD e na sequência importadas no sistema Eclipse® (Varian, EUA) do centro de Radioterapia Oncoville, situada na cidade de Curitiba-PR. Estas imagens entram no sistema Eclipse® como séries de imagens isoladas – uma série CT e outra PET- para então serem fusionadas por ferramentas operacionais.

Cada caso recebeu uma identificação de três letras aleatórias (Figura 24) para acesso médico das imagens a serem analisadas.

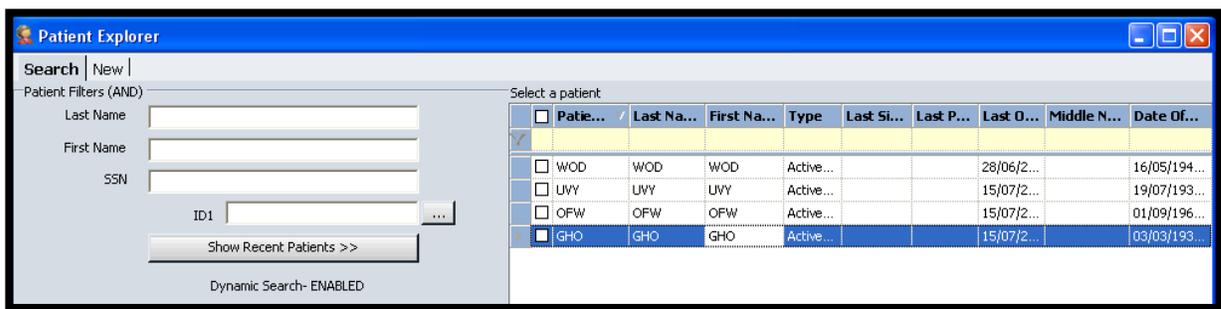


Figura 24. Identificação dos casos a serem analisados por meio de código composto de três letras aleatórias para acesso médico.

Fonte: Autoria própria.

Para cada caso, foram criadas pastas distintas de delineamento por imagem e por médico observador, como mostram as Figuras 25 e 26. Dessa forma a consulta entre os desenhos delineados ficaria impossibilitada, resultando em um estudo metodologicamente cego.

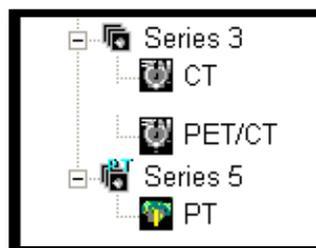


Figura 25. Pastas de delineamento por imagem. Na serie 3 encontram-se as pastas para desenhos na CT e na PET/CT. Na serie 5 encontram-se a pasta para desenho na PET isolada.

Fonte: Autoria própria.

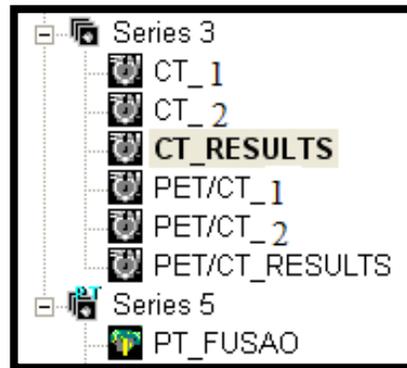


Figura 26. Pastas de delineamento por médico observador (1, 2). Para cada modalidade de imagem foi criada uma pasta “RESULTS”, nas quais serviriam para a computação dos resultados. Na serie 5 foi criada a pasta “PT_FUSAO” para ser utilizada no delineamento exclusivo das imagens de fusão entre CT e PET.
Fonte: Autoria própria.

Para armazenar os delineamentos já realizados, subpastas com o título “GTVct, GTVct_In, GTVpet/ct e GTVpet/ct_In” de cada médico foram criadas, sendo o “In” uma referência aos linfonodos aumentados. As demais pastas referenciam o desenho do volume-alvo macroscópico (Figura 27).

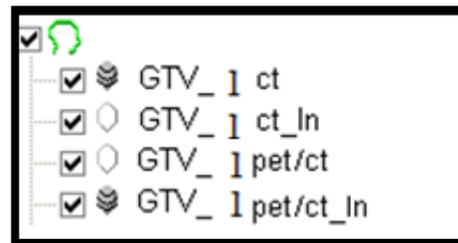


Figura 27. Subpastas de delineamento do volume-alvo macroscópico (GTV) e linfonodos aumentados (In) de cada modalidade de imagem. Em foco, todas as subpastas do médico observador 1.
Fonte: Autoria própria.

3.2.4 Delineamento dos Volumes-alvo

Os delineamentos deram-se em duas etapas principais. A primeira referindo-se ao desenho tumoral somente na CT e a segunda, após pelo menos duas semanas de descanso visual, referindo-se ao desenho tumoral na PET/CT.

Cada médico observador realizou seus delineamentos sem consultar o prontuário dos casos estudados, o colega ou delineamentos já realizados.

Devido a uma eventualidade operacional, o radioterapeuta não pode finalizar os delineamentos, resultando em apenas 11 casos passíveis de comparações interobservadores.

Somente o volume tumoral demonstrável (GTV) e os linfonodos regionais com dimensões aumentadas ou apresentando metabolismo aumentado foram delineados.

Para possibilitar o cálculo do volume tumoral, os delineamentos foram feitos corte a corte, em todas as modalidades de imagem, sendo então gravados em cada subpasta descrita acima.

Para o delineamento na fusão PET/CT, houve a necessidade de criar a pasta “PT_FUSAO” com as informações de janelamento e cor das imagens PET para, ao ser fusionada com a imagem da pasta “PET/CT” de cada médico observador, tornar possível o armazenamento dos padrões de delineamento pré-estabelecidos (Figura 28 e 29).

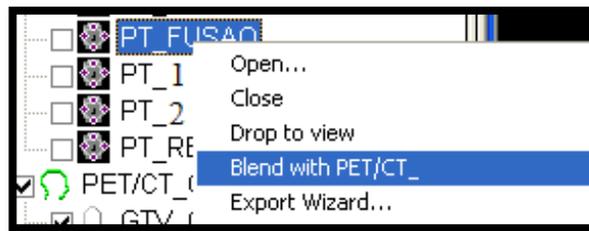


Figura 28. Ferramenta operacional do programa Eclipse® para a fusão das imagens PET e CT.
Fonte: Autoria própria.

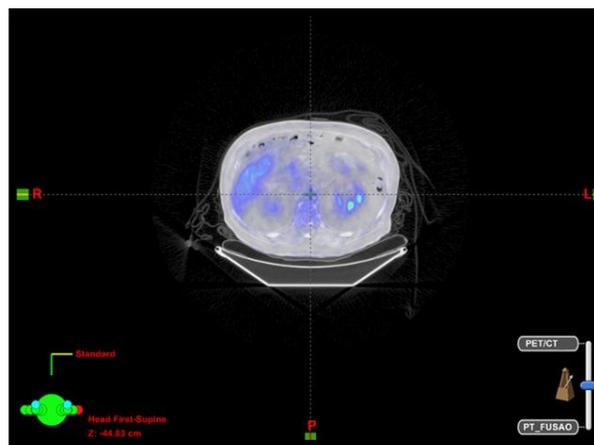


Figura 29. Resultado da operação para fusão das imagens PET e CT sem perda do valor padronizado de janelamento e cor.
Fonte: Autoria própria.

3.2.5 Técnica de Análise Estatística e Comparação de Delineamentos

Os volumes delineados foram medidos automaticamente pelo programa de planejamento utilizado. Para a comparação de volumes entre as modalidades de imagem e entre os dois médicos observadores foram utilizados índices booleanos já intrínsecos no sistema Eclipse® (Figura 30).

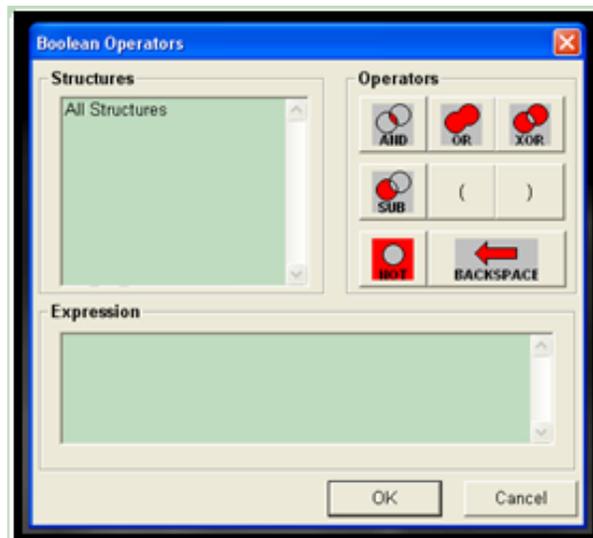


Figura 30. Janela visualizada no programa Eclipse® demonstrando a ferramenta booleana.
Fonte: Autoria própria.

Para tanto foi necessário criar subpastas intituladas “Intercessão” e “União”, dentro da pasta principal “RESULTS” de cada imagem (Figura 31), aonde dois volumes poderiam então ser analisados.

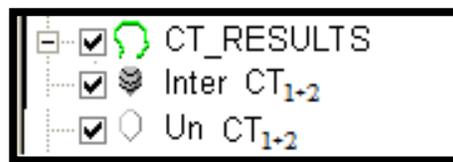


Figura 31. Pasta “CT_RESULTS” contendo as subpastas “Inter_CT” e “Un_CT”.
Fonte: Autoria própria.

Cada delineamento recebeu uma cor distinta dos demais para a identificação prévia (Figura 32).

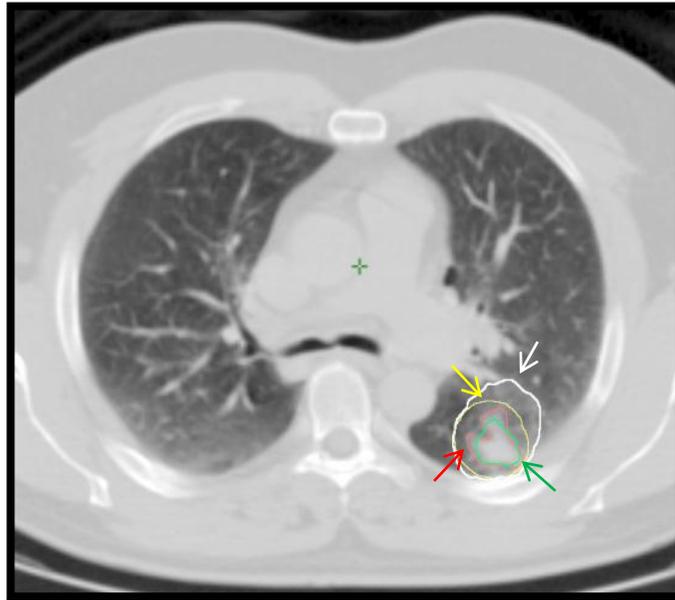


Figura 32. Exemplo de delineamentos identificados por cores distintas. Setas para melhor identificação de delineamentos.

Fonte: A autoria própria.

Por meio desses resultados, índices de conformidades foram calculados, tanto interobservadores (11 casos), quanto intra-observador (26 casos) para análise da reprodutibilidade. Por ser um estudo com apenas dois observadores e dois métodos de imagem o tipo de IC utilizado foi de Jaccard devido seu cálculo matemático simplificado e sua praticidade.

Neste estudo, optou-se por analisar os resultados através de três métodos numéricos principais: valores absolutos por meio das médias, erros e desvios padrões; valores relativos por meio das relações entre volumes e finalmente utilizando testes de hipóteses.

A condição de normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilks.

Para a comparação entre observadores e entre delineamentos CT e PET/CT em relação ao volume, foi considerado o teste não-paramétrico de Wilcoxon devido a não normalidade da distribuição das variáveis. As comparações entre os delineamentos em relação ao índice de conformidade foram feitas usando-se o teste *t* de Student para amostras pareadas.

Em todos os testes, valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional *SPSS® Statistics 17.0* (USA).

4. RESULTADOS

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram selecionados retrospectivamente do arquivo da clínica Quanta Diagnóstico e Terapia, Curitiba-PR, 26 dos 137 (não foram consideradas repetições de um mesmo paciente) estudos de PET/CT identificados como pacientes com câncer de pulmão.

Dos 137 casos de câncer de pulmão do acervo utilizado, 87,6% apresentavam indicação de exame para estadiamento inicial e 12,4% para avaliação após tratamento e/ou para resposta terapêutica. Dos exames para estadiamento inicial, 23,3% não apresentaram metabolismo fora do padrão fisiológico, 9,2% apresentaram discreto aumento de metabolismo, 2,5% discreto/moderado aumento de metabolismo, 6,7% moderado aumento de metabolismo e 58,3% acentuado aumento de metabolismo. Dos casos com acentuado aumento de metabolismo, 62,9% não pertenciam ao tipo CPNPC ou não foi possível a identificação do tipo histológico.

Os 26 exames selecionados foram realizados no período entre janeiro de 2011 e janeiro de 2013. A identificação dos pacientes foi retirada assim respeitando os critérios do Comitê de Ética em Pesquisa. Dos 26 casos, 15 eram do sexo masculino e 11 do feminino. Destes pacientes, 16 casos de adenocarcinoma, 5 de células escamosas e nos demais não foi possível a identificação do subtipo histológico pelo anatomopatológico, apenas constando o tipo não-pequenas células. A idade média foi de 64,8 anos. A Tabela 3 mostra as características detalhadas dos casos em questão.

Tabela 3. Características dos casos estudados.

(continua)

Código	Idade	Sexo	Localização do Tumor	SUVmáx	Subtipo histológico a partir do Laudo Anatomopatológico	TNM** por meio da PET/CT	Estágio
ABK	54	M	LIE	17,0	CPNPC*	T2aN1M0	IIA
KOC	76	F	LID	12,4	CPNPC*	T1bN3M0	IIIB
ZAC	51	F	LSE	11,5	Adenocarcinoma	T4N3M1a	IV
JXZ	68	M	LSE	13,7	Adenocarcinoma	T2aN2M1b	IV
SAA	56	M	LSE	16,6	CPNPC*	T4N3M1a	IV
DLN	62	F	LIE	2,6	Carcinoma Bronquioalveolar/ Adenocarcinoma Lepídico	T2aN3M1a	IV

Tabela 3. Características dos casos estudados.

Código	Idade	Sexo	Localização do Tumor	SUVmáx	Subtipo histológico a partir do Laudo Anatomopatológico	(conclusão)	
						TNM** por meio da PET/CT	Estágio
LTU	71	M	LSE	15,3	CPNPC*	T2bN3M0	IIIB
VAK	85	M	LIE	11,7	Adenocarcinoma	T2bN0M1b	IV
BRJ	58	M	LSE	11,0	Adenocarcinoma	T4N3M1b	IV
ITJ	54	M	LSE	22,2	CEC	T4N0M0	IIIA
BSZ	67	F	LSD	10,8	CEC	T2aN0M0	IB
EPG	82	F	LSD	7,8	CEC	T3N0M1a	IV
JQW	70	F	LMSD	8,2	Adenocarcinoma	T1bN0M0	IA
EXH	67	F	LSD	8,3	Adenocarcinoma	T2aN1M1b	IV
KBM	57	F	LIE	15,5	Adenocarcinoma	T2aN1M0	IIA
GTY	74	M	LIE	16,7	Adenocarcinoma	T3N3M1b	IIIB
TYW	44	M	LSD	17,3	Adenocarcinoma	T2bN1M0	IIB
DSA	84	M	LSE	28,6	CEC	T1bN0M0	IA
CCV	63	M	LSD	13,9	Adenocarcinoma	T3N0M0	IIB
DXZ	70	M	LSE	9,0	Adenocarcinoma	T1aN1M0	IIA
BNG	76	M	LSE	10,1	Adenocarcinoma	T1bN0M0	IA
LKJ	68	M	CENTRAL E	18,8	Adenocarcinoma	T4N2M0	IIIB
FJI	34	F	E	16,5	CEC	T3N2M1a	IV
LKO	67	F	LSE	15,1	Adenocarcinoma	T4N0M0	IIIA
SDX	56	F	LSD	22,6	CPNPC*	T4N0M0	IIIA
ZWE	77	M	LSD	5,5	Adenocarcinoma	T3N2M0	IIIA

* Subtipo histológico não identificado pelo anatomopatológico.

** TNM baseado na 7ª edição (Arjur *et al*, 2011).

Os Gráficos 1 e 2 apresentam os valores, em cm, dos volumes delineados. Sendo o primeiro para os onze casos delineados por ambos os observadores e o segundo para os quinze casos delineados apenas pelo observador 2.

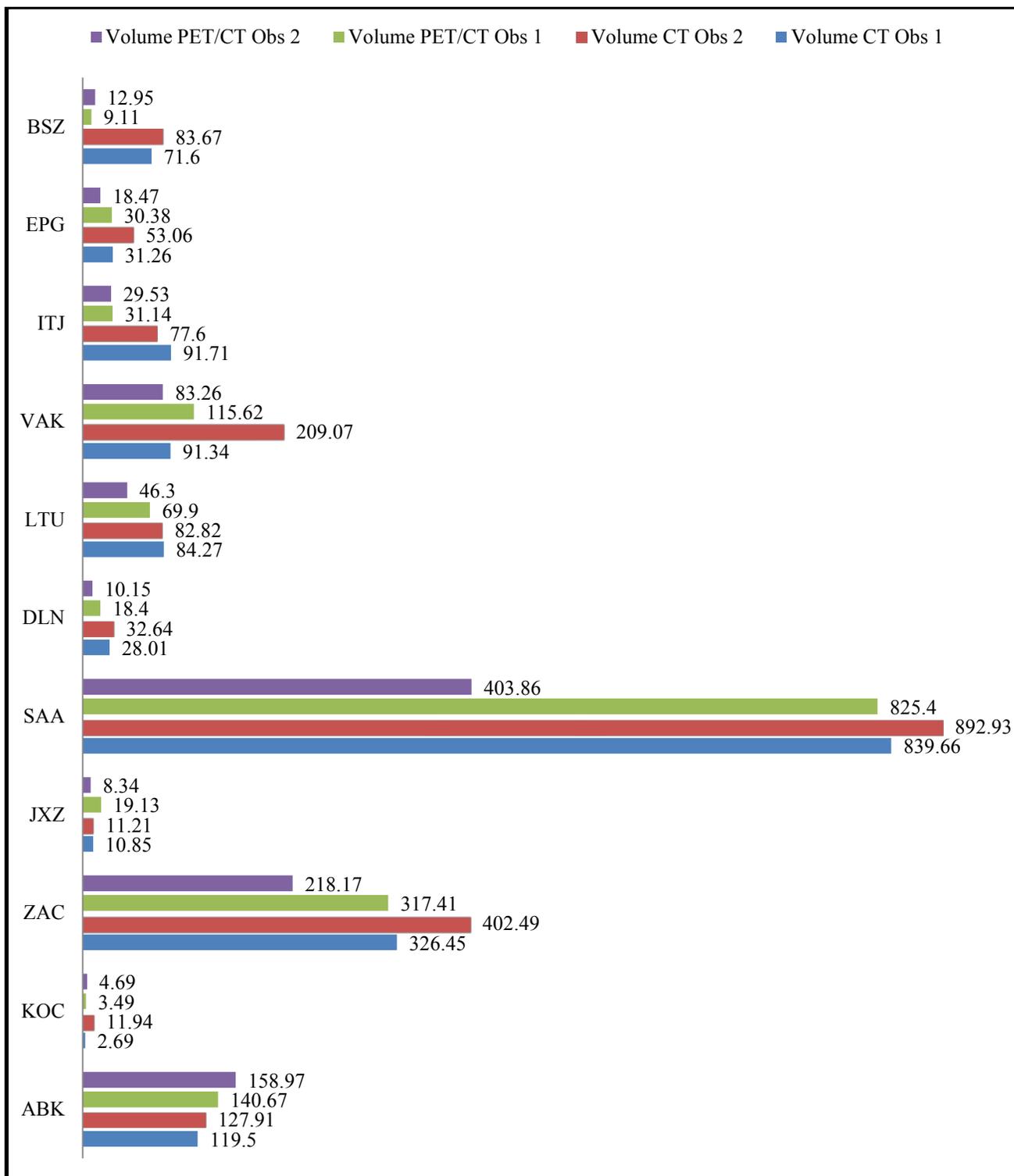


Gráfico 1. Valores dos volumes (cm) delineados por ambos os observadores.

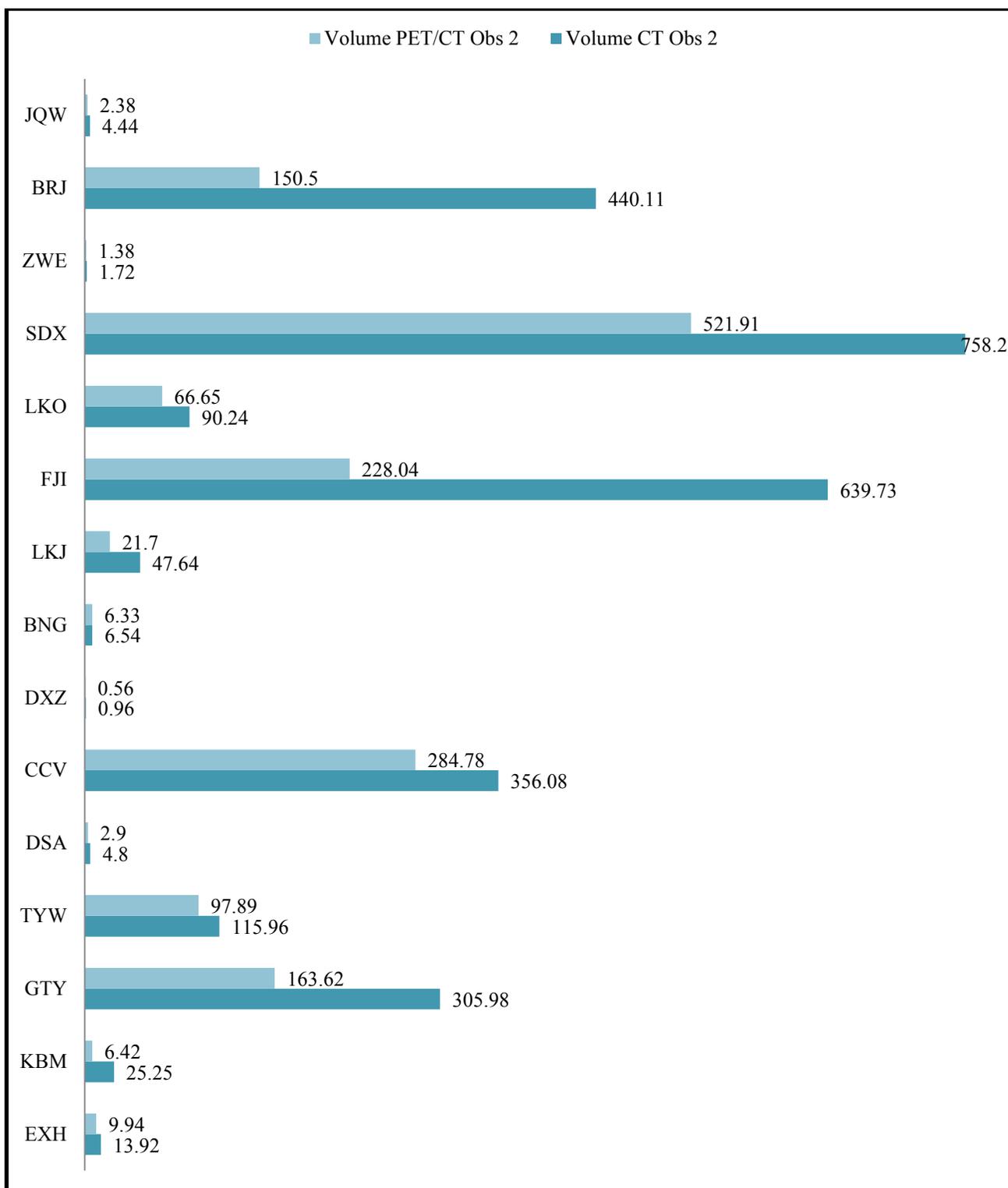


Gráfico 2. Valores dos volumes (cm) delineados apenas pelo observador 2.

4.2 AVALIAÇÃO DE VOLUMES INTEROBSERVADORES

4.2.1 CT

Com o objetivo de avaliar os volumes (cm³) de CT delineados por ambos os observadores de forma univariada, foram analisados os valores absolutos, valores relativos e valor de ρ relacionado a um grau de confiança de 95%.

Na Tabela 4, os valores absolutos são descritos pela média aritmética e erros de estimativa de cada observador.

Tabela 4. Análise dos volumes absolutos CT dos casos delineados por ambos os observadores.

CT	Obs1	Obs2
ABK	119.50	127.91
KOC	2.69	11.94
ZAC	326.45	402.49
JXZ	10.85	11.21
SAA	839.66	892.93
DLN	28.01	32.64
LTU	84.27	82.82
VAK	91.34	209.70
ITJ	91.71	77.76
EPG	31.26	53.06
BSZ	71.60	83.67
Média geral	154.30 ± 73.53	180.49 ± 78.92

Para a análise dos valores relativos, foram calculadas as diferenças absolutas entre os volumes dos observadores, a relação entre a diferença em módulo pela média aritmética caso a caso e, ao final, a média ponderada (MP) dos resultados, adotando como peso os erros de estimativa de acordo com a teoria de propagação de erros (Tabela 5). Valores negativos sugerem redução volumétrica.

Tabela 5. Valores relativos referentes aos casos delineados por ambos os observadores.

CT	Diferença (Obs1-2)	Diferença/Média
ABK	-8.41	0.07
KOC	-9.25	1.26
ZAC	-76.04	0.21
JXZ	-0.36	0.03
SAA	-53.27	0.06
DLN	-4.63	0.15
LTU	1.45	0.02
VAK	-118.36	0.79
ITJ	13.95	0.16
EPG	-21.8	0.52
BSZ	-12.07	0.16
MP		0.02 ± 0.0004

Testou-se a hipótese nula de resultados iguais dos 2 observadores, versus a hipótese alternativa de resultados diferentes. De acordo com o teste não-paramétrico de Wilcoxon, há diferença significativa ($p = 0.03$) entre os resultados dos dois observadores em relação à avaliação do volume CT.

A Figura 33 demonstra os delineamentos realizados pelos dois observadores apenas com a imagem CT.

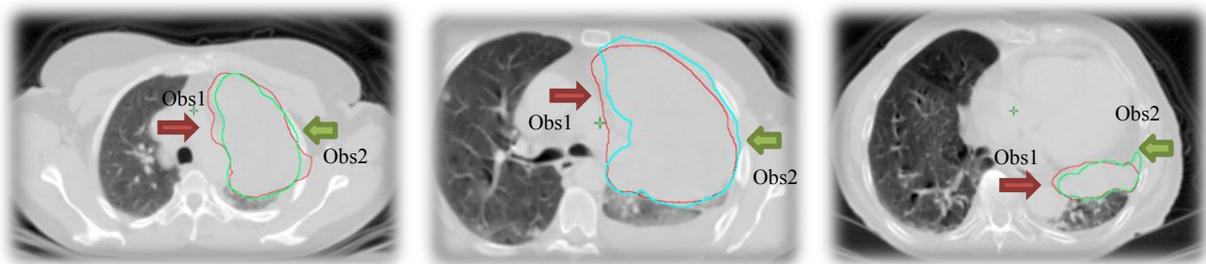


Figura 33. Caso ZAC (a), SAA (b) e VAK (c) delineamentos na CT. Em vermelho, observador 1, em tons de verde, observador 2.

Fonte: Autoria própria.

4.2.2 PET/CT

Com o objetivo de avaliar os volumes (cm³) de PET/CT delineados por ambos os observadores de forma univariada, foram analisados os valores absolutos, valores relativos e valor de ρ relacionado a um grau de confiança de 95%.

Na Tabela 6, os valores absolutos são descritos pela média aritmética e erros de estimativa de cada observador.

Tabela 6. Análise dos valores absolutos PET/CT dos casos delineados por ambos os observadores.

PET/CT	Obs1	Obs2
ABK	140.67	158.97
KOC	3.49	4.69
ZAC	317.41	218.17
JXZ	19.13	8.34
SAA	825.40	403.86
DLN	18.40	10.15
LTU	69.90	46.30
VAK	115.62	83.26
ITJ	31.14	29.53
EPG	30.38	18.47
BSZ	9.11	12.95
Média geral	143.70 ± 73.60	90.43 ± 37.74

Para a análise dos valores relativos, foi calculada as diferenças absolutas entre os volumes dos observadores, a relação entre a diferença em módulo pela média aritmética caso a caso e, ao final, a média ponderada (MP) dos resultados, adotando como peso os erros de estimativa de acordo com a teoria de propagação de erros (Tabela 7). Valores negativos sugerem redução volumétrica.

Tabela 7. Valores relativos referentes aos casos delineados por ambos os observadores.

PET/CT	Diferença (Obs1-2)	Diferença/Média
ABK	-18.3	0.12
KOC	-1.2	0.29
ZAC	99.24	0.37
JXZ	10.79	0.79
SAA	421.54	0.69
DLN	8.25	0.58
LTU	23.6	0.41
VAK	32.36	0.33
ITJ	1.61	0.05
EPG	11.91	0.49
BSZ	-3.84	0.35
MP		0.06 ± 0.004

Testou-se a hipótese nula de resultados iguais dos 2 observadores, versus a hipótese alternativa de resultados diferentes. De acordo com o teste não-paramétrico de Wilcoxon, há uma tendência a diferença significativa ($p = 0.05$) entre os resultados dos dois observadores em relação à avaliação do volume PET/CT.

Abaixo, Figura 34 demonstrando os delineamentos realizados pelos dois observadores apenas com a imagem PET/CT.

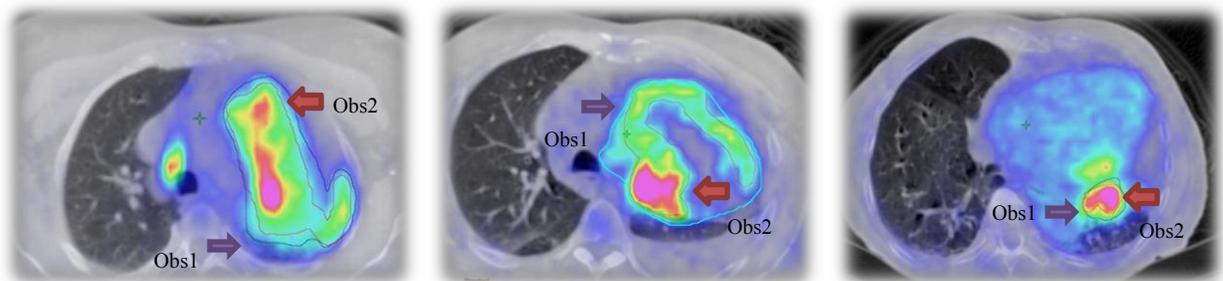


Figura 34. Caso ZAC (a), SAA (b) e VAK (c) delineamentos na PET/CT. Em tons de azul, observador 1, em vermelho, observador 2.

Fonte: Autoria própria.

4.3 ANÁLISE DAS MÉDIAS VOLUMÉTRICAS CT E PET/CT

Com o objetivo de avaliar as médias volumétricas gerais CT e PET/CT foram analisados os valores absolutos, valores relativos e valor de p relacionado a um grau de confiança de 95%.

Na Tabela 8, os valores absolutos são descritos pela média aritmética e erros de estimativa de cada modalidade de imagem.

Tabela 8. Análise dos valores absolutos das médias CT e PET/CT dos casos delineados por ambos os observadores.

Casos	Média CT	Média PET/CT
ABK	123.71 ± 4.21	149.82 ± 9.15
KOC	7.32 ± 4.63	4.09 ± 0.60
ZAC	364.47 ± 38.02	267.79 ± 49.62
JXZ	11.03 ± 0.18	13.74 ± 5.40
SAA	866.30 ± 26.64	614.63 ± 210.77
DLN	30.33 ± 2.32	14.28 ± 4.13
LTU	83.55 ± 0.73	58.10 ± 11.80
VAK	150.52 ± 59.18	99.44 ± 16.18
ITJ	84.74 ± 6.97	30.34 ± 0.81
EPG	42.16 ± 10.90	24.43 ± 5.96
BSZ	77.64 ± 6.04	11.03 ± 1.92
Média geral	167.43±76.04	117.06±55.31

Para a análise dos valores relativos, foi calculada a relação entre os volumes médios CT pelos volumes médios PET/CT, ao final, a média ponderada (MP) dos resultados, adotando como peso os erros de estimativa de acordo com a teoria de propagação de erros (Tabela 9).

Tabela 9. Valores relativos das médias de cada modalidade de imagem.

CASOS	CT/PETCT
ABK	0.83
KOC	1.79
ZAC	1.36
JXZ	0.80
SAA	1.41
DLN	2.12
LTU	1.44
VAK	1.51
ITJ	2.79
EPG	1.73
BSZ	7.04
MP	0.99 ± 0.67

Testou-se a hipótese nula de resultados iguais entre as médias dos volumes delineados, versus a hipótese alternativa de resultados diferentes. De acordo com o teste não-paramétrico de Wilcoxon, há uma diferença significativa ($p = 0.02$) entre as médias volumétricas gerais CT e PET/CT.

4.4 AVALIAÇÃO ENTRE VOLUMES CT E PET/CT INTRA-OBSERVADORES

4.4.1 Observador 1

Para avaliar os volumes (cm³) entre as modalidades de imagem CT e PET/CT, foi calculada a relação entre estes volumes e a média aritmética dessa relação, assim como o erro de estimativa intrínseco ao sistema. Abaixo tabela 10 com os resultados.

Tabela 10. Análise da relação entre volumes para o observador 1.

Obs 1	CT/PETCT
ABK	0.85
KOC	0.77
ZAC	1.03
JXZ	0.57
SAA	1.02
DLN	1.52
LTU	1.21
VAK	0.79
ITJ	2.95
EPG	1.03
BSZ	7.86
Média	1.78 ± 0.64

Testou-se a hipótese nula de resultados iguais entre os volumes delineados pelo observador 1, versus a hipótese alternativa de resultados diferentes. De acordo com o teste não-paramétrico de Wilcoxon, não há uma diferença significativa ($p = 0.286$) entre os volumes CT e PET/CT para o observador 1, ou seja, não há como descartar a hipótese nula de resultados iguais.

A seguir, Figura 35 apresentando um caso com delineamentos do observador 1 em destaque.

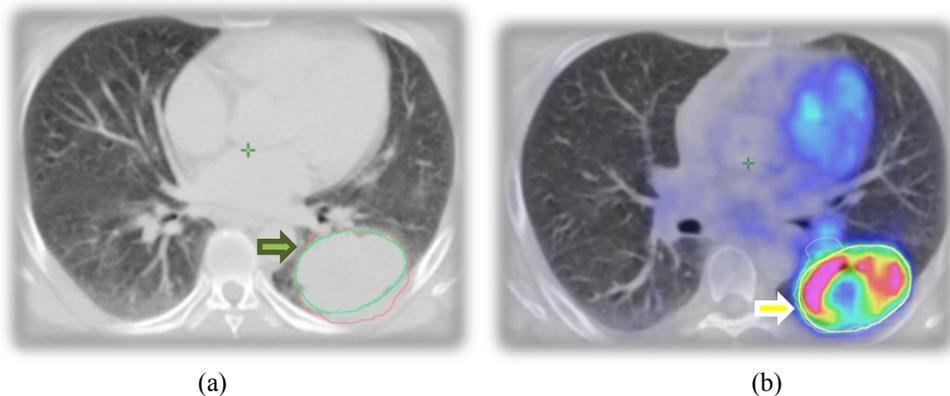


Figura 35. Caso ABK, delineamentos realizados pelo observador 1 em destaque. (a) Delineamento na CT em verde. (b) Delineamento na PET/CT em branco.

Fonte: Autoria própria.

4.4.2 Observador 2

Para avaliar os volumes (cm) entre as modalidades de imagem CT e PET/CT, foi calculada a relação entre estes volumes e a média aritmética dessa relação, assim como o erro de estimativa intrínseco ao sistema. Abaixo tabela 11 e 12 com os resultados.

Tabela 11. Análise da relação entre volumes do observador 2 dos casos delineados por ambos os observadores.

Obs 2	CT/PETCT
ABK	0.80
KOC	2.55
ZAC	1.84
JXZ	1.34
SAA	2.21
DLN	3.22
LTU	1.79
VAK	2.52
ITJ	2.63
EPG	2.87
BSZ	6.46
Média	2.57 ± 0.44

Tabela 12. Análise da relação entre volumes delineados apenas pelo observador 2.

(continua)

Obs 2	CT/PETCT
EXH	1.40
KBM	3.93
GTY	1.87
TYW	1.18
DSA	1.66
CCV	1.25
DXZ	1.71
BNG	1.03

Tabela 12. Análise da relação entre volumes delineados apenas pelo observador 2.

(conclusão)

Obs 2	CT/PETCT
L K J	2.20
F J I	2.81
L K O	1.35
S D X	1.45
Z W E	1.25
B R J	2.92
J Q W	1.87
Média	2.11 ± 0.22

Testou-se a hipótese nula de resultados iguais entre os volumes delineados pelo observador 2, versus a hipótese alternativa de resultados diferentes. De acordo com o teste não-paramétrico de Wilcoxon, há uma diferença significativa ($p < 0.01$) entre os volumes CT e PET/CT para o observador 1 tanto para os 11 casos analisados por ambos os observadores quanto para os demais casos analisados apenas por este observador.

A seguir, Figura 36 apresentando um caso com delineamentos do observador 2 em destaque.

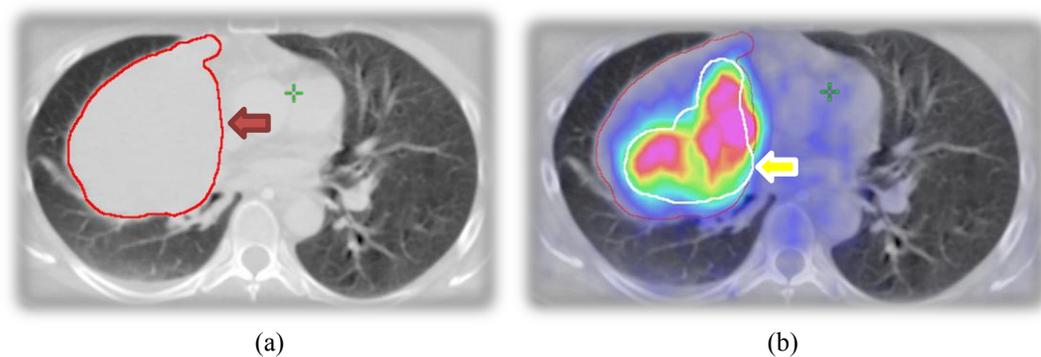


Figura 36. Caso SDX, delineamentos realizados pelo observador 2 em destaque. (a) Delineamento na CT em vermelho. (b) Delineamento na PET/CT em branco.

Fonte: Autoria própria.

4.5 AVALIAÇÃO DE CT E PET/CT EM RELAÇÃO AO ÍNDICE DE CONFORMIDADE

Os Gráficos 3 e 4 apresentam os valores resultantes da interseção pela união de cada volume delineado. O primeiro referindo-se aos volumes delineados por ambos os observadores, relacionando volumes CT e PET/CT, separadamente, por método, e o segundo apenas relacionando os volumes delineados pelo observador 2, referentes a análise intra-observador, entre os métodos.

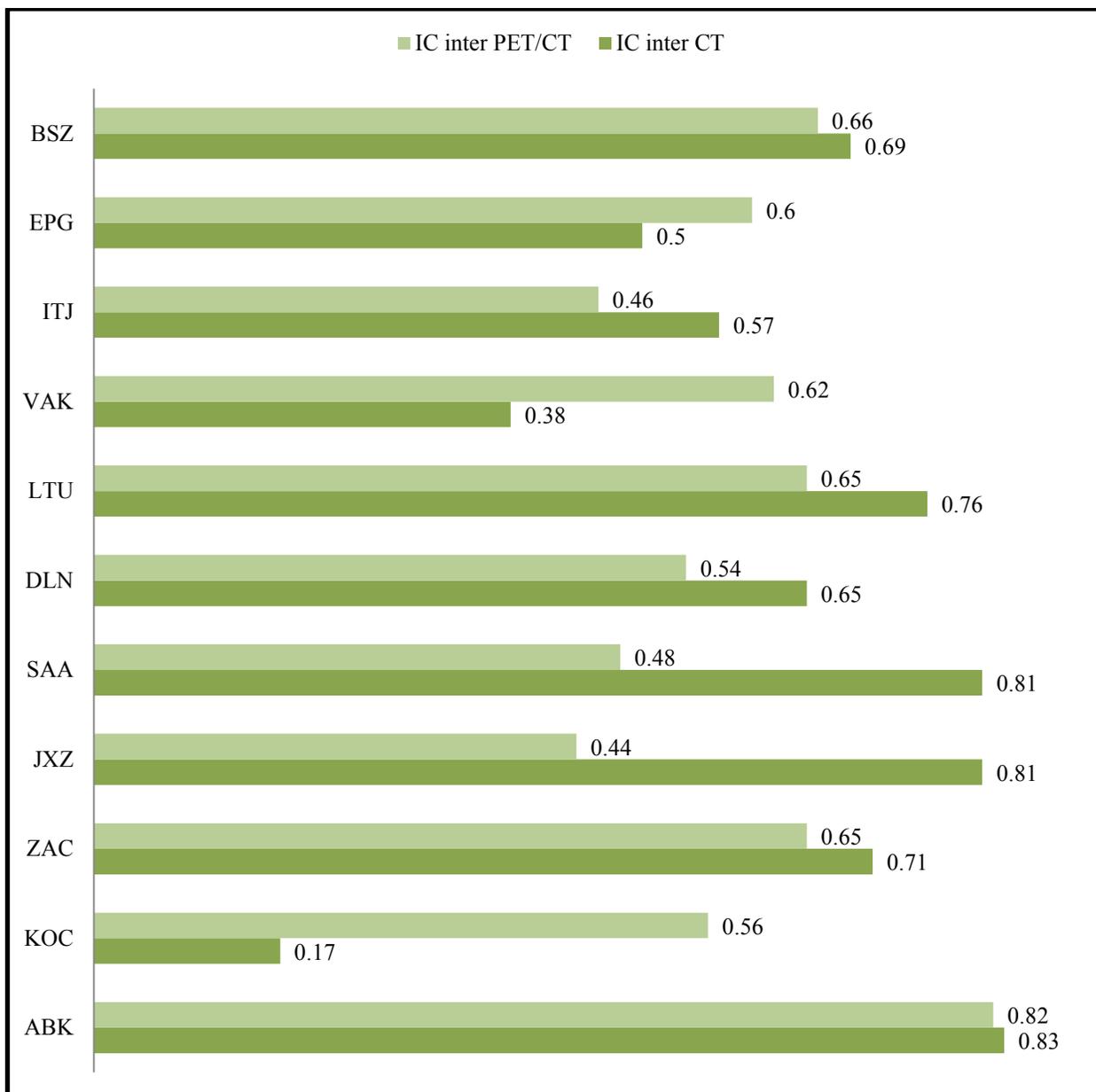


Gráfico 3. Valores IC da relação entre volumes por método.

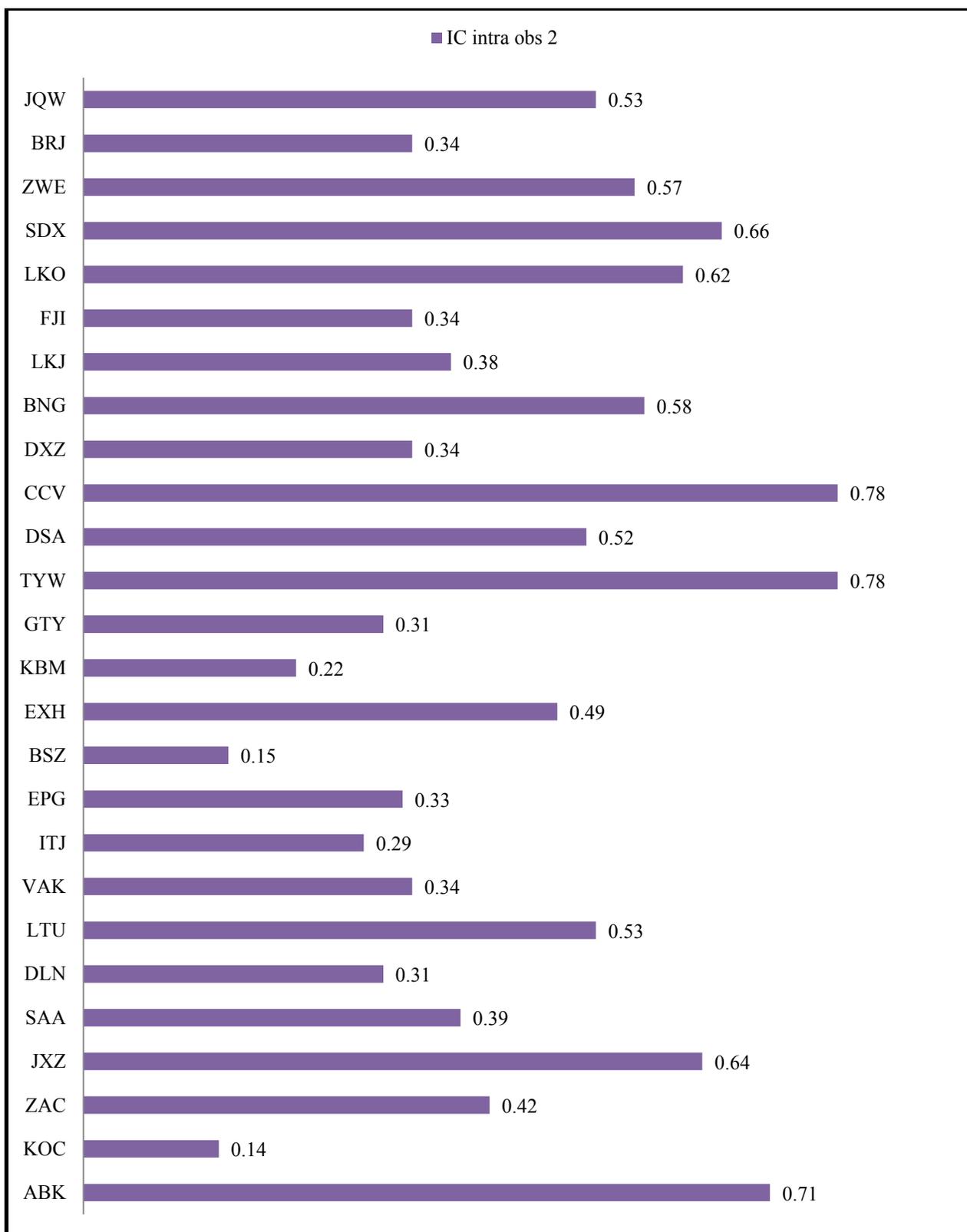


Gráfico 4. Valores IC da relação entre volumes CT e PET/CT intra-observador 2.

4.5.1 Análise dos IC interobservadores

Para avaliar os IC entre as modalidades de imagem CT e PET/CT, foi calculado o IC interobservadores de cada modalidade, as médias aritméticas, erro de estimativa e valor de p relacionado a um grau de confiança de 95 % (Tabela 13).

Tabela 13. Valores IC interobservadores.

IC	CT	PET/CT
ABK	0.83	0.82
KOC	0.17	0.56
ZAC	0.71	0.65
JXZ	0.81	0.44
SAA	0.81	0.48
DLN	0.65	0.54
LTU	0.76	0.65
VAK	0.38	0.62
ITJ	0.57	0.46
EPG	0.50	0.60
BSZ	0.69	0.66
Média geral	0.63 ± 0.06	0.59 ± 0.03

Testou-se a hipótese nula de IC iguais entre as modalidades de imagem, versus a hipótese alternativa de IC diferentes. De acordo com o teste paramétrico para amostras pareadas t de Student, os resultados não indicam diferença significativa interobservadores ($p = 0.598$) em relação aos IC das diferentes modalidades de imagem. Ou seja, neste estudo não há evidências de que uma das modalidades de imagem estudadas possibilite menor variabilidade interobservador.

4.5.2 Análise dos IC intra-observadores

Para avaliar os IC intra-observadores entre as modalidades de imagem CT e PET/CT, foram calculadas as médias aritméticas, erro de estimativa e valor de p relacionado a um grau de confiança de 95 %.

Abaixo tabela 14 com os resultados dos 11 casos delineados por ambos os observadores e tabela 15 com os casos delineados apenas pelo observador 2.

Tabela 14. Valores IC intra-observadores para os casos estudados por ambos os observadores.

IC	OBS1	OBS2
ABK	0.76	0.71
KOC	0.73	0.14
ZAC	0.57	0.41
JXZ	0.5	0.64
SAA	0.72	0.39
DLN	0.6	0.31
LTU	0.66	0.53
VAK	0.39	0.34
ITJ	0.34	0.29
EPG	0.52	0.33
BSZ	0.11	0.15
Média geral	0.54 ± 0.06	0.35 ± 0.06

Tabela 15. Valores IC intra-observadores para os casos estudados apenas pelo observador 2.

IC	OBS2
EXH	0.49
KBM	0.22
GTY	0.31
TYW	0.78
DSA	0.52
CCV	0.78
DXZ	0.34
BNG	0.58
LKJ	0.38
FJI	0.34
LKO	0.62
SDX	0.66
ZWE	0.57
BRJ	0.34
JQW	0.53
Média	0.50 ± 0.04

Testou-se a hipótese nula de IC intra-observadores iguais, versus a hipótese alternativa de IC diferentes diferentes para os 11 casos estudados por ambos os observadores. De acordo com o teste paramétrico para amostras pareadas *t* de Student, os resultados indicam uma diferença

significativa ($p = 0.03$) entre os IC intra-observadores demonstrando que há divergência de opinião entre os dois médicos. Sendo que, para o observador 2, há maior mudança de conduta quando adicionada a imagem metabólica.

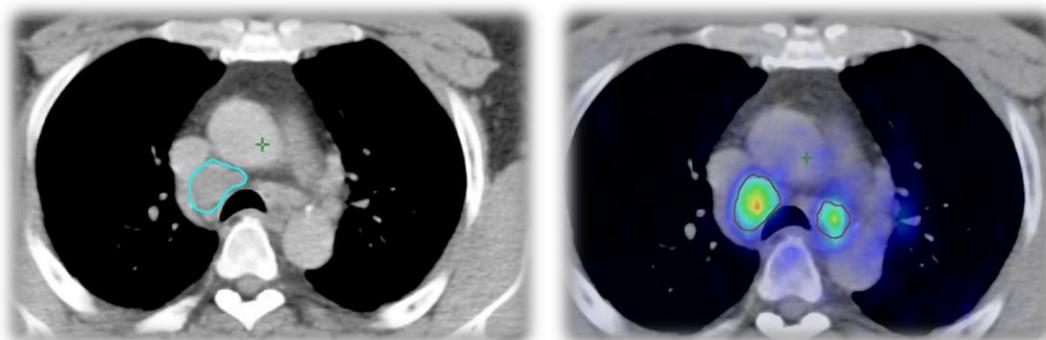
4.6 AVALIAÇÃO DE LINFONODOS

Os linfonodos dos 26 casos incluídos neste estudo foram analisados em relação a positividade/negatividade tanto na CT quanto na PET/CT, sendo na CT incluídos quando maiores de 10 mm e na PET/CT quando metabolicamente ativos, de acordo com os padrões de janelamento adotados e análise visual de cada observador.

A Tabela 16 mostra a relação dos casos e as Figura 37 a 40 com exemplos dos delineamentos realizados.

Tabela 16. Relação de positividade/negatividade dos linfonodos regionais dos casos estudados.

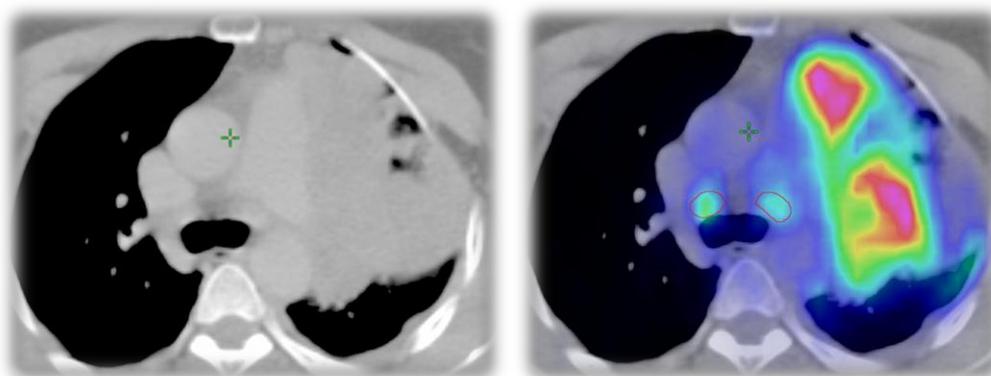
CASOS	Linfonodos CT		Linfonodos PET/CT	
	Obs 1	Obs 2	Obs 1	Obs 2
ABK	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
KOC	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
ZAC	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
JXZ	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
SAA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
DLN	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
LTU	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
VAK	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
ITJ	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
EPG	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
BSZ	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
EXH	-	Negativo	-	Negativo
KBM	-	Negativo	-	Negativo
GTY	-	Positivo	-	Positivo
TYW	-	Negativo	-	Negativo
DSA	-	Negativo	-	Negativo
CCV	-	Negativo	-	Negativo
DXZ	-	Negativo	-	Negativo
BNG	-	Negativo	-	Positivo
LKJ	-	Positivo	-	Positivo
FJI	-	Negativo	-	Positivo
LKO	-	Negativo	-	Negativo
SDX	-	Positivo	-	Negativo
ZWE	-	Positivo	-	Positivo
BRJ	-	Negativo	-	Positivo
JQW	-	Negativo	-	Negativo



(a)

(b)

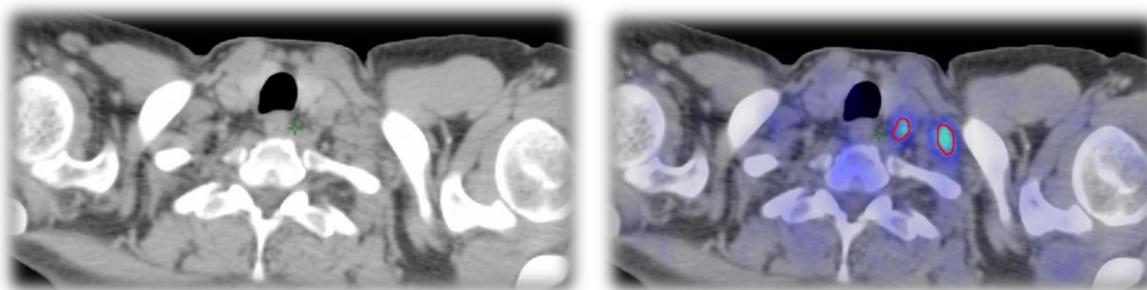
Figura 37. Caso ABK, delineamentos realizados pelo observador 1. (a) na CT e (b) na PET/CT.
Fonte: Autoria própria.



(a)

(b)

Figura 38. Caso ZAC, delineamentos realizados pelo observador 1. (a) na CT e (b) na PET/CT.
Fonte: Autoria própria.



(a)

(b)

Figura 39. Caso SAA, delineamentos realizados pelo observador 2. (a) na CT e (b) na PET/CT.
Fonte: Autoria própria.

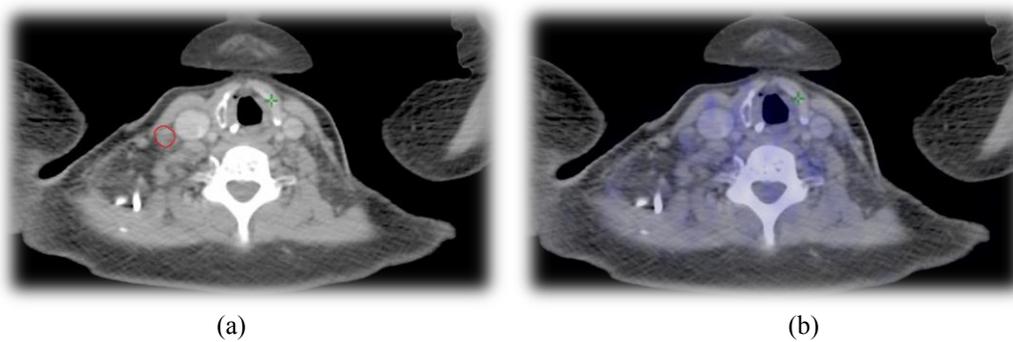


Figura 40. Caso SDX, delineamentos realizados pelo observador 2. (a) na CT e (b) na PET/CT.
Fonte: Autoria própria.

5. DISCUSSÕES

Apesar dos volumes delineados pela CT serem considerados como “padrão-ouro” para planejamentos radioterápicos, a avaliação volumétrica interobservadores do presente estudo demonstrou uma diferença significativa ($p = 0,033$) em relação aos volumes CT delineados pelos dois médicos observadores. Para a PET/CT, um valor de $p = 0,05$ representou apenas uma tendência a diferença significativa. Porém, ao considerar os resultados relativos obtidos pela razão entre a diferença/média volumétrica, observou-se uma divergência média 3 vezes maior na PET/CT o que pode ter sido ocasionado devido a grande diferença de conduta entre os médicos incluídos neste trabalho.

Houve diferença significativa ($p = 0,02$) entre as médias gerais dos delineamentos CT e PET/CT, evidenciando uma redução considerável dos delineamentos quando utilizada a PET/CT.

No caso da análise volumétrica intra-observadores, o radioterapeuta não demonstrou diferença significativa entre seus delineamentos CT e PET/CT ($p = 0,286$), o que hipoteticamente pode ter sido ocasionado pelo pequeno número de pacientes delineados por este observador. Porém, para o médico nuclear/radiologista houve diferença significativa ($p < 0,01$) com redução de até 51% do volume CT ou uma relação geral entre modalidades de $2,11 \pm 0,22$.

Em relação ao IC, não houve diferença significativa entre valores interobservadores CT e PET/CT ($p = 0,598$). Ou seja, neste estudo não houve evidências de que uma das modalidades de imagem estudadas possibilitasse menor variabilidade interobservadores.

A análise dos resultados intra-observadores demonstrou que para o radioterapeuta a PET/CT apresenta um impacto de 46% (IC médio = $0,54 \pm 0,06$), já para o médico nuclear/radiologista, o impacto foi bem maior, de 65% (IC médio = $0,35 \pm 0,06$), representando uma diferença de opinião em relação ao IC significativa ($p = 0,03$) entre os médicos observadores.

Como resultados adicionais, a análise linfonodal dos casos estudados demonstrou uma importante diferença na visualização de linfonodos com a PET/CT, assim como no estudo de Baardwijk *et al.* (2007), Bradley *et al.* (2012) e Abramyuk *et al.* (2012), alterando 10 dos 26 casos, sendo 9 para a positividade apenas na fusão.

Habitualmente radioterapeutas, ou os também chamados radiooncologista, são os principais responsáveis pelo delineamento tumoral. Todavia, ao adicionar imagens metabólicas

ao planejamento radioterápico, o acompanhamento de médicos nucleares experientes torna-se muito importante pois cabe a eles a análise final do volume metabólico. Nestle *et al.* (2005) sugerem que a participação do médico nuclear neste processo é indispensável, principalmente em relação a estudos utilizando métodos visuais de delineamento, como é o caso do presente trabalho. Além disso, em seu estudo comparativo entre volumes delineados por radioterapeutas e radiologistas, relacionando volumes apenas na CT, Giraud *et al.* (2002) sugerem treinamento prévio dos radioterapeutas em imagens torácicas, devido a resultados mais homogêneos provenientes do grupo dos radiologistas. Por esse motivo, neste trabalho, todos os 26 casos foram delineados pelo médico nuclear com especialização em radiologia.

De acordo com Bradley *et al.* (2002), para um planejamento radioterápico, onde inúmeras variáveis influenciam no bom andamento terapêutico, o desenho do GTV é a variável com maior impacto na sobrevida global do paciente. Sendo assim, quanto maior o número de informações relacionadas a este volume, melhor poderá ser o resultado final da terapia aplicada. Entretanto incertezas sobre a extensão real do tumor existem, e podem resultar em variações volumétrica e/ou de localização quando avaliadas mais de uma vez, seja devido à análise visual equivocada ou pela movimentação natural dos órgãos envolvidos. Para tanto, não só a análise volumétrica foi realizada neste estudo, mas também a relação entre a interseção e união de volumes, resultando no cálculo dos IC.

Em seu estudo sobre a variabilidade interobservador, Steene *et al.* (2002) citaram alguns dos possíveis motivos que dificultam o desenho do GTV e que aumentam a variabilidade volumétrica. Um deles refere-se a não padronização de protocolos de operações como no caso de janelamentos tomográficos. Para tanto, neste estudo optou-se pela utilização de valores *window-level* padronizados, tanto para a CT quanto para a fusão, em todos os delineamentos.

Para a melhor visualização metabólica no programa de planejamento, a padronização de janelamentos exigiu a inclusão de casos que apresentassem acentuado aumento de metabolismo, este sendo determinado pelo médico nuclear de forma visual, qualitativa e não necessariamente pelo valor SUV.

O motivo pelo qual optou-se pela seleção de casos de estadiamento inicial não tratados foi o fato de que pacientes já tratados poderiam apresentar lesões actínicas ou alterações relacionadas a cirurgias prévias ou áreas de fibrose pós-tratamento não relacionadas ao CPNPC, o que

eventualmente dificultaria ainda mais a análise dos volumes. Seguindo, portanto, a conduta adotada por vários autores como Ashamalla *et al.* (2007).

Para que o estudo refletisse dados não manipulados, pastas distintas foram criadas para cada observador e para cada modalidade de imagem. Além disso, não houve interação entre os observadores durante os delineamentos, assim como não foi dado nenhum tipo de informação prévia do paciente a ambos os médicos.

Pode-se observar pela análise das diferenças que, a maior parte dos casos em que há redução volumétrica na PET/CT em relação à CT inclui pacientes com lesões extensas, ou seja, casos que apresentam potencialmente atelectasia pulmonar, derrame pleural maligno e/ou outros fatores que dificultam a análise apenas por densidades. Deniaud-Alexandre *et al.* (2005) relatam diferenças volumétricas em até 81% dos pacientes analisados citando ser as atelectasias ou displasias o principal preditor de mudança de volume entre CT e PET/CT. Traduzindo assim uma grande vantagem diagnóstica no uso de imagens metabólicas.

Faria *et al.* (2006), em sua revisão sobre a utilização da PET/CT no planejamento radioterápico afirmam que o indesejado movimento tumoral devido à respiração para casos pulmonares não pode ser determinado pela CT, pois sua aquisição leva segundos para ser finalizada. Porém na PET esse movimento é demarcado (neste estudo cada segmento de imagem de 20 cm é adquirido em 2 min), aumentando a probabilidade de irradiação de toda a extensão tumoral quando levado em conta esse volume. Esta observação pode explicar o acréscimo volumétrico na fusão em relação à CT em casos de tumores principalmente em lobos inferiores, como o ABK, em que ambos os observadores aumentaram o desenho do GTV.

Por fim, os resultados apresentados neste trabalho demonstraram que a PET/CT apresenta grande impacto no delineamento do GTV e pode alterar significativamente a conduta terapêutica.

Pode-se sugerir, como citado por Chiang (2006) em seu trabalho sobre as diferenças volumétricas delineadas por radioterapeutas e radiologistas, a fusão de departamentos ou a proximidade entre os mesmos, de forma a contribuir positivamente na redução da variabilidade interobservador. Da mesma forma, ressalta-se a criação de protocolos padronizados para a análise das diferentes modalidades de imagem, o que tende a reduzir incertezas no tratamento radioterápico, sendo viabilizado pela colaboração entre classes médicas da radioterapia, radiologia e medicina nuclear.

CONCLUSÕES

A PET/CT apresentou um significativo impacto no desenho do GTV para casos de CPNPC.

A análise dos dados demonstrou haver diferença significativa entre os volumes médios delineados na CT e na PET/CT ($p=0,02$), com evidente redução volumétrica.

Houve diferença significativa entre os volumes CT delineados por observadores de classes médicas distintas ($p=0,03$) e uma tendência a apresentar diferença significativa entre volumes PET/CT ($p=0,05$).

A avaliação volumétrica intra-observador foi significativa ($p<0,001$) apenas para o observador 2, sendo ele o médico nuclear/radiologista, com redução de até 51% do volume CT ou uma relação entre modalidades de $2,11 \pm 0,22$.

Em relação ao IC, não houve diferença significativa entre valores interobservadores CT e PET/CT ($p = 0,598$). Ou seja, neste estudo não houve evidências de que uma das modalidades de imagem estudadas possibilitasse menor variabilidade interobservadores.

A análise dos IC intra-observadores demonstrou que para o observador 1 a PET/CT apresenta um impacto de 46% (IC médio = $0,54 \pm 0,06$), já para o observador 2, o impacto foi bem maior, de 65% (IC médio = $0,35 \pm 0,06$), representando uma diferença de opinião em relação ao IC significativa ($p = 0,03$) entre os médicos observadores.

Para a análise linfonodal a PET/CT apresentou uma importante diferença na visualização de linfonodos regionais, alterando 10 dos 26 casos, sendo 9 para a positividade apenas na fusão, o que pode representar mudança de conduta terapêutica com a adição de imagens metabólicas.

REFERÊNCIAS

- ABRAMYUK, Andrij *et al.* Quantitative modifications of TNM staging, clinical staging and therapeutic intent by FDG-PET/CT in patients with non small cell lung cancer scheduled for radiotherapy--a retrospective study. *Lung Cancer*, v78, n.2, p. 148-52, Nov. 2012.
- ALONGI, Filippo; Di MUZIO, Nadia. Radiobiology and molecular oncology: how are they changing radiotherapy in clinical practice? *Tumori*, v.96, n.1, p.175-7, Jan-Feb, 2010.
- ARJUN, Nair *et al.* Revisions to the TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: Rationale, Clinicoradiologic Implications, and Persistent Limitations. *Radiographics*, v. 31, p. 215-238, Jan, 2011.
- ARMSTRONG, John. G. *et al.* Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.26, n.4, p.685-9, Jul, 1993.
- ARMSTRONG, John. G. Target volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer. *Br J Radiol*, v.71, n.846, p.587-94, Jun, 1998.
- ASHAMALLA, Hani *et al.* The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 63, n. 4, p. 1016-1023, Jun, 2005.
- BAARDWIJK, Angela van *et al.* PET-CT-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduce interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 68, n.3, p. 771-778, Jul 2006.
- BANOS-CAPILLA, Carmen M. *et al.* PET/CT image registration: preliminary tests for its application to clinical dosimetry in radiotherapy. *Med Phys*, v.34, n.6, p.1911-7, Jun, 2007.
- BAUMANN, Michael *et al.* Dose and fractionation concepts in the primary radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, v.33, n.1, 35-45, Sep, 2001.
- BEASLEY, Mary B.; BRAMBILLA, Elisabeth; TRAVIS, William D. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Seminars in Roentgenology*, v. 40, n. 2, p. 90-97, April, 2005.
- BHIDE, Sheerang A.; NUTTING, Christopher M. Recent advances in radiotherapy. *BMC Medicine*, v.8, p.25, April, 2010.
- BLACK, Q. C. *et al.* Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.60, n.4, p.1272-82, Nov, 2004.

BOUIX, Sylvain *et al.* On evaluating brain tissue classifiers without a ground truth. *Neuroimage*, v. 36, n. 4, p. 1207-24, April, 2007.

BOURLAND, Daniel J.; SHAW, Edward G. The evolving role of biological imaging in stereotatic radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat*, v. 2, n.2, p.135-9, April, 2003.

BOWDEN, Patrick *et al.* Measurement of lung tumor volumes using three-dimensional computer planning software. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.53, n.3, p.566-73, Jul, 2002.

BRADLEY, Jeffrey *et al.* Impact of FGD PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 59, n. 1, p. 78-86, Oct, 2004.

BRADLEY, Jeffrey *et al.* A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 82, n. 1, p. 435-441, Jan, 2012.

Brasil. Estimativa 2012-2013 incidência de câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2011

BURNET, Neil G. *et al.* Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*, v.4, n.2, p.153-61, Oct, 2004.

CALDWELL, Curtis *et al.* Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18-FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 51, n.4, p. 923-31, Nov, 2001.

CHIANG, Jeng T. Radioterapia conformada para câncer pulmonar: variabilidade interobservadores na definição do volume tumoral macroscópico entre radiologistas e radioterapeutas. 2006. Dissertação 34 f. (Mestrado em Oncologia) - Fundação Antônio Prudente, Hospital AC Camargo, São Paulo, 2006.

CHITI, Arturo. *et al.* Clinical use of PET-CT data for radiotherapy planning: what are we looking for? *Radiother Oncol*, v.96, n.3, p.277-9, Sep, 2010.

DAISNE, Jean-François *et al.* Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiother Oncol*, v.69, n. 3, p. 247-50, Dec, 2003.

DELBEKE, Dominique; ISRAEL, Ora. Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging. Nashville: Springer, 2010.

DENIAUD-ALEXANDRE, Elisabeth *et al.* Impact of computed tomography and (18)F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of

conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 63, n. 5, p.1432–1441, Dec, 2005.

ERASMUS, Jeremy J.; MACAPINLAC, Homer A.; SWISHER, Stephen G. PET imaging in non-small-cell lung cancer. *Cancer*, v. 110, p.2155-68, 2007.

FARIA, Sergio L. *et al.* O uso da FDG-PET/CT scan no planejamento da radioterapia em câncer do pulmão não de pequenas células. *Radiol Bras*, v. 40, n. 5, p. 345-348, set, 2007.

FEUVRET, Loic *et al.* Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.64, n.2, p.333-42, Feb, 2006.

FITTON, Isabelle *et al.* Retrospective attenuation correction of PET data for radiotherapy planning using a free breathing CT. *Radiother Oncol*, v.83, n.1, p.42-8, April, 2007.

GIMAN, Matthew D.; AQUINO, Suzanne L. State-of-the-art FDG-PET Imaging of Lung Cancer. *Seminars in Roentgenology*, v. 40, n. 2, p.143-153, April, 2005.

GIRAUD, Philippe. *et al.* Evaluation of microscopic tumor extension in no-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radat Oncol Biol Phys*, v.48, n. 4, p.1015-24, Nov, 2000.

GOITEIN, Michael. **Radiation Oncology: A Physicist's – Eye View.** Biological and Medical Physics. Biomedical Engineering. Boston: Springer, 2008.

GOLDSTEIN, Seth D.; YANG, Stephen C. Role of Surgery in Small Cell Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, v. 20, n.1, p. 769–777, Oct, 2011.

GONG, Shaogang *et al.* Comparison and Evaluation of PET/CT Image Registration. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, v.2, p.1599-603, 2005.

GREENE, Frederick L. *et al.* *AJCC Cancer staging handbook.* 6 ed. New York: Springer-Verlag, 2002.

GREGÓIRE, Vicent *et al.* PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard? *J Nucl Med*, v. 48, n.1, p. 68-77, Jan, 2007.

GUHA, Chandan *et al.* Tumor biology-guided radiotherapy treatment planning: gross tumor volume versus functional tumor volume. *Semin Nucl Med*, v. 38, n. 2, p. 105-113, Mar 2008.

GUNDERSON, Leonard L.; TEPPER, Joel E. *Clinical Radiation Oncology.* Churchill Livingstone. 2 ed. Philadelphia: Elsevier, 2007.

HANNA, Gerard G.; HOUNSELL, A. R.; O'SULLIVAN, Joe M. Geometrical Analysis of Radiotherapy Target Volume Delineation: A systematic Review of Reported Comparison Methods. *Clinical Oncology*, v. 22, n. 7, p.515-525, Sep, 2010.

HARRIS, Emma J. *et al.* Characterization of target volume changes during breast radiotherapy using implanted fiducial markers and portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.73, n. 3, p. 958-66, Mar, 2009.

HEDMAN, Mattias *et al.* Comparison of predicted and clinical response to radiotherapy: a radiobiology modeling study. *Acta Oncol*, v.48, n.4, p.584-90, 2009.

HONG, Ruey-Long *et al.* Correlation of PET SUV and CT window-level thresholds for target delineation in CT-based radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 67, n. 3, p. 720-6, Mar, 2007.

International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50. Bethesda: ICRU, 1993.

International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Bethesda: ICRU, 1999.

JENA, Raj *et al.* A novel algorithm for the morphometric assessment of radiotherapy treatment planning volumes. *British Journal of Radiology*, v. 83, n. 985, p. 44-51, Jul, 2010.

KAIKIANG, Wu *et al.* PET CT thresholds for radiotherapy target definition in non-small-cell lung cancer: how close are we to the pathologic findings? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.77, n. 3, p. 699-706, Oct, 2009.

KERR, Keith M. Clinical relevance of the new IASLC/ERS/ATS adenocarcinoma classification. *J Clin Pathol.*, p. 1-7, April, 2013. [*Epub ahead of print*].

KLUETZ, Paul G. *et al.* Combined PET/CT imaging in oncology: impact on patient management. *Clin Positron Imaging*, v. 3, n.6, p. 223-30, Nov, 2000.

KOUWENHOVEN, Erik; GIEZEN, Marina; STRUIKMANS, Henk. Measuring the similarity of target volume delineations independent of the number of observers. *Phys Med Biol*, v.54, n.9, p.2863-73, May, 2009.

LARDINOIS, Didier *et al.* Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*, v. 348, p. 2500-7, Jun, 2003.

LEVITT, Michael, *et al.* Stability of human methanogenic flora over 35 years and a review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* v. 4, p. 123-29, Jan, 2006.

MARTEL, Mary K. *et al.* Volume and dose parameters for survival of non-small cell lung cancer patients. *Radiother Oncol*, v. 44, n.1, p. 23-9, Jul, 1997.

MARTINI N. *et al.* Factors influencing ten-year survival in resected stages I to IIIa non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, v. 117, n. 1, p. 32-36 (Discussion 37/8), Jan, 1999.

MCNEE, Stuart G. *et al.* An audit of 3D treatment planning facilities and practice in the UK. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, v.10, n.1, p.18-23, 1998.

MEERBEECK, Jan P. van. Staging of non-small cell lung cancer: consensus controversies and challenges. *Lung Cancer*, v. 34, p. 95-107, Dec, 2001.

MEYER, John. L.; HINKELBEIN, W. IMRT, IGRT, SBRT- Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. 2 ed. San Francisco: Karger, 2007.

MOCHIZUKI, Takafumi *et al.* FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med*, v. 42, n.10, p. 1551-1555, Oct, 2001.

NESTLE, Ursula *et al.* Comparison of different methods for delineation of FDG-18F positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patient with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*; v. 46, n.8, p.1342-8, Aug, 2005.

PHELPS, Michael E. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med*, v. 41, n4, p 661-81, April, 2000.

PODGORSAK, Ervin. B.; sponsored by IAEA, *et al.* Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005.

QIAO, Xueying *et al.* The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, v. 41, n.1, p. 1-11, Jul, 2003.

ROSENMAN, Julian G. *et al.* Image registration: an essential part of radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.40, n.1, p.197-205, Jan, 1998.

SAHA, Gopal B.; *Basics of PET Imaging: physics, chemistry and regulation*. Cleveland Clinic Foundation. Springer, 2004.

SCHLEGEL, Wolfgang C.; BORTFELD, Thomas; GROSU, Anca L. *New Technologies in Radiation Oncology*. Medical Radiology. Radiation Oncology. Berlin: Springer, 2006.

SEYMOUR, Levitt H. *et al.* Technical Basis of Radiation Therapy. Practical Clinical Applications. 4 ed. Springer. 2006.

STEENBAKKERS, Roel J. H. M. *et al.* Reduction of observer using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.64, n. 2, p. 435-48, Sep, 2006.

TERASAKI, Hiroshi. *et al.* Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohisto-chemical characterization. *Am J Surg Pathol*, v. 27, n. 7, p. 937-951, Jul, 2003.

TRAVIS, William D. *et al.* *Histologic Typing of Lung and Pleural Tumors*. 3 ed. Berlin: Springer, 1999.

TRAVIS, William D. *et al.* *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press, 2004.

VANUYTESEL, Luc J. *et al.* The impact of FDG PET lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, v. 55, n. 3, p. 317-24, Jun, 2000.

VOGEL, Wouter V. *et al.* Adequate evaluation of image registration in hybrid PET/CT. *J Nucl Med*, v. 47, n. 9, p. 1556; author reply 1557-8, Sep, 2006.

WERNICK, Miles N.; AARSVOLD, John N.; *Emission Tomography: the fundamentals of PET and SPECT*. San Diego: Elsevier, 2004.

ZACHARIAS, Joseph *et al.* Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg*, v. 75, n. 2, p.348-352, Jul, 2003.

ZANDWIJK, Nico van. New methods for early diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer*, v. 38, n.1, p. 9-11, Oct, 2002.

ANEXOS



Quanta
Diagnóstico e Terapia

Dr. João V. Vitola - CRM 15719
Dr. Arnaldo L. Sizer Junior - CRM 9471
Dr. Rodrigo Cenci - CRM 15718
Dr. Fábio Rocha Farias - CRM 15791
Dr. Tuffi Dippe Jr. - CRM 15700
Dra. Maria Cláudia Vieira - CRM 26308
Sandra Selati Zier - CRM 21911

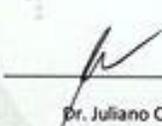
Dr. Carlos Cunha Pereira Neto - CRM 16408
Dr. Olimpio R. França Neto - CRM 14087
Dr. Marcelo Zappavoli - CRM 17219
Dr. Renato Marotti - CRM 14076
Dr. Christian Bark Laj - CRM 17452
Dra. Tatiana Araújo Fernandes - CRM 19527
Kelly Francisca Rothstein - CRM 28879K

Dr. Juliano Julio Cerci - CRM 26343
Dr. Osvaldo J. Karamian - CRM 12152
Dr. José Antonio da Silva - CRM 2879
Dr. Luís Antonio Froust Bettini - CRM 2888
Dra. Tatiane Vitola Rubin - CRM 2884
Iry Medeiros Colago - CRM 30162

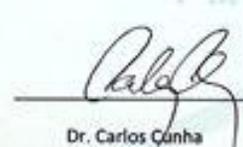
DECLARAÇÃO

Declaramos que a Quanta Diagnóstico e Terapia está de acordo com a condução do projeto de pesquisa "IMPACTO DA PET/CT NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS: CONTRIBUIÇÃO NO DELINEAMENTO TUMORAL" sob a responsabilidade da Mestranda TAYNNA VERNALHA ROCHA ALMEIDA e do Orientador Prof. Dr. DANYEL S. SOBOLL, nas nossas dependências.

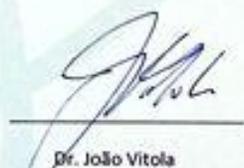
Estamos cientes que os dados dos sujeitos de pesquisa serão coletados em nossas bases, bem como de que o presente trabalho deve seguir a Resolução CNS 196/96 e complementares.



Dr. Juliano Cerci
Diretor do Serviço de PET/CT



Dr. Carlos Cunha
Diretor Clínico



Dr. João Vitola
Diretor Geral

CINTILOGRAFIAS - ANGIOTOMOGRAFIA CARDÍACA EM 128 CANAIS - PET/CT - TOMOGRAFIAS - IODOTERAPIA PARA TIREÓIDE

UNIDADE MARECHAL
R. Mal. Osório, 3020, Alto da XV
80050-610 - Curitiba / PR - Brasil

UNIDADE ALMIRANTE
R. Alm. Tamandaré, 1.000, Alto da XV
80045-170 - Curitiba / PR - Brasil

Fone: (41) 3362-9778
Fax: (41) 3363-7834

www.quantanuclear.com
contato@quantanuclear.com