

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM SAÚDE**

ANA PAULA EUCLIDES GALERANI

**RADIOTERAPIA GUIADA POR IMAGEM: AVALIAÇÃO DO
POSICIONAMENTO DIÁRIO COM DADOS DE DOSIMETRIA EM
PACIENTES COM TUMOR DE PULMÃO SUBMETIDOS À
HIPOFRACIONAMENTO**

CURITIBA

2011

ANA PAULA EUCLIDES GALERANI

**RADIOTERAPIA GUIADA POR IMAGEM: AVALIAÇÃO DO POSICIONAMENTO
DIÁRIO COM DADOS DE DOSIMETRIA EM PACIENTES COM TUMOR DE
PULMÃO SUBMETIDOS À HIPOFRACIONAMENTO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Tecnologia em Saúde do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. João Antônio Palma
Setti

Co-orientador: Prof. Luiz Roberto Aguiar

CURITIBA

2011



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado
DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM SAÚDE
DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº-145

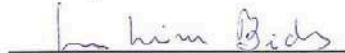
Aos 17 dias de junho de 2011 realizou-se a sessão pública de defesa da dissertação: "Radioterapia Guiada Por Imagem: Avaliação do Posicionamento Diário Com Dados de Dosimetria em Pacientes com Tumor de Pulmão Submetidos à Hipofracionamento", apresentada por Ana Paula Euclides Galerani, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tecnologia em Saúde – Área de Concentração – Bioengenharia perante uma Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. João Antonio Palma Setti,
PUCPR (Orientador e presidente)


assinatura

APROVADO
parecer (aprov/ reprov.)

Profª. Drª. Gerson Link Bichinho,
PUCPR (Examinador)



APROVADO

Prof. Dr. Hugo Reuters Schelin,
UTFPR (Examinador)



APROVADO

Conforme as normas regimentais do PPGTS e da PUCPR, o trabalho apresentado foi considerado APROVADA (aprovado/reprovado), segundo avaliação da maioria dos membros desta Banca Examinadora. Este resultado está condicionado ao cumprimento integral das solicitações da Banca Examinadora registradas no Livro de Defesas do Programa.


Prof. Dr. Munir Antonio Gariba,
Coordenador do PPGTS PUCPR



Dedico este trabalho a todos os pacientes
portadores de câncer de pulmão e que
lutam pela vida de forma exemplar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pelo apoio e paciência.

Agradeço ao Dr. José Carlos Gasparin Pereira, chefe da equipe da radioterapia do Hospital Angelina Caron – Clinirad, pelo carinho e incentivo constante e ao meu orientador pela confiança e atenção.

Agradeço também equipe de trabalho do Hospital William Beaumont, em Michigan nos Estados Unidos, Dr. Álvaro Martinez, Dra. Inga S Grills, Dr. Geoffrey Hugo, Dr. Di Yan, Dr. Larry Kestin, Dr. Nasir Mohammed, Dr. Kenneth Chao e Dr. Andrew Suen.

O ensino, como a justiça, como a administração, prospera e vive muito mais realmente da verdade e moralidade, com que se pratica, do que das grandes inovações e belas reformas que se lhe consagram.

Rui Barbosa

RESUMO

O trabalho tem como objetivo avaliar a influência da radioterapia guiada por imagem no posicionamento diário dos pacientes portadores de câncer de pulmão tratados com hipofracionamento por meio de análise das doses em tecidos saudáveis e no volume alvo. Pacientes com neoplasia de pulmão inicial ou com metástase solitária tratados com SBRT foram analisados e submetidos à tomografia de planejamento (TACplan), tomografia de posicionamento no acelerador linear (CBCTpré-correção) e nova tomografia após a correção do posicionamento inicial (CBCTpós-correção). Dados dosimétricos foram coletados como a dose recebida por 99% e 95% tecido alvo grosseiro e clínico (GTVD99, GTVD95, CTVD99, CTVD95) e a dose média CTV (CTVmédio) e órgãos saudáveis como dose pontual medula espinhal (Dmed) e volume do pulmão que recebe 20Gy (V20), 12,5Gy (V12,5), 10Gy (V10) e 7Gy (V7) foram verificados para a comparação da dose recebida por cada estrutura nas três imagens. Avaliação estatística foi aplicada aos resultados das doses obtidas para cada tecido avaliado. Em relação às variáveis de cobertura do tecido alvo houve diferença significativa entre as CBCTpré-correção e CBCTpós-correção quando comparadas a TACplan. Em relação a variável Dmed foi possível verificar que não houve diferença estatística significativa. Não houve diferença estatística significativa para as variáveis V20, V12,5, V10 e V7. Ou seja, as diferenças observadas em relação ao momento de planejamento foram semelhantes tanto durante a CBCTpré-correção como na CBCTpós-correção para estes parâmetros. As diferenças entre dose planejada e dose efetuada foram significantes, com resultados superiores quando aplicada à radioterapia guiada por imagem. As diferenças de dose entre o planejado e a dose efetuada foram significativamente superiores à dose nos parâmetros do volume alvo utilizando-se a correção do posicionamento. Para tecidos saudáveis as doses calculadas com e sem correção do posicionamento variou independente do uso da correção do posicionamento. A radioterapia guiada por imagem aprimorou a cobertura de dose nos tecidos alvo em pacientes submetidos à SBRT.

Palavras-chave: Radioterapia guiada por imagem. Radioterapia estereotáxica corpórea. Neoplasia de pulmão

ABSTRACT

This study has the objective to evaluate the influence of image-guided radiotherapy in the daily positioning of patients with lung cancer treated with hypofractionation with the analysis of doses in the target volume and normal tissues. Patients with initial lung cancers or solitary metastases treated with SBRT were submitted to initial planning tomography (TACplan), positioning tomography in the linear accelerator (CBCTpré-correção) and after couch correction a new tomography (CBCTpós-correção) in the treatment machine were analyzed. Dosimetric data was collected: dose received to 99% and 95% of the Gross tumor volume and clinical target volume, (GTVD99, GTVD95, CTVD99, CTVD95) and the mean CTV dose (CTVmédio) and normal structures like the maximum point dose to the cord (Dmed) and the lung volume receiving 20Gy (V20), 12,5Gy (V12,5), 10Gy (V10) and 7Gy (V7) were verified and compared to the dose received for each structure in the three images. Statistical analysis was applied to the results obtained for each organ described. In relation to the target volume variables, there was statistical significant difference in the coverage of the target volume between CBCTpré-correção and CBCTpós-correção when compared to the TACplan. Regarding the variable Dmed, it was possible to verify that there was no statistical significant difference between the images. No statistical difference was found for the variables V20, V12,5, V10 e V7. The differences observed regarding the planning of the treatment were similar during CBCTpré-correção and CBCTpós-correção. The differences between the planned dose and delivered dose were significantly different with better results for the treatment with image-guided radiotherapy. The differences between the planned and delivered dose were significantly better for the parameters of the target volumes using setup correction. For normal structures, the calculated doses with and without setup correction varied regardless of the correction of the couch. Image-guided radiotherapy improved the target coverage in patients submitted to SBRT.

Keywords: Image-guided. Stereotatic body radiotherapy. Lung cancer.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3D	- Radioterapia tridimensional ou conformacionada
4DCT	- <i>four dimensional computed tomography</i> (tomografia computadorizada de quatro dimensões)
CBCT	- <i>Cone-Beam Computed Tomography</i>
CTV	- <i>Clinical target volume</i> (volume alvo clínico)
DVH	- histograma de dose-volume
EPID	- electronic portal imaging device
GTV	- <i>Gross tumor volume</i> (volume tumor grosseiro)
GTV.fb	- GTV em respiração livre.
Gy	- Gray.
ICRU	- <i>International Commission Units and Measurements</i>
IGRT	- radioterapia guiada por imagem
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
PET-CT	- Positron Emission Computed Tomography (tomografia computadorizada por emissão de pósitrons)
PTV	- <i>Planning target volume</i> (volume planejado do alvo)
SBF	- <i>Stereotatic bodyframe</i> (body frame estereotático)
SBRT	- <i>Stereotatic Body Radiation Therapy</i> (radioterapia estereotática corpórea)
TDF	- <i>time, dose and fractionation</i>
α	- alpha
β	- beta

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Acelerador linear dual Siemens®.....	19
Figura 2 - Curvas de isodose em um tratamento radioterápico.....	20
Figura 3 - Radiografia de tórax com planejamento 2D.....	21
Figura 4 - Imagem reconstruída em 3D.....	21
Figura 5 - Curvas de dose em corte axial da.....	22
Figura 6 - GTV – volume grosseiro do tumor;	23
Figura 7 - Histograma de dose-volume	24
Figura 8 - Imagem do acelerador linear	32
Figura 9 - Imagem das isodoses	33
Figura 10 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças das doses recebidas por 99% do volume do tumor grosseiro na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT pós-correção	41
Figura 11 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças das doses recebidas por 95% do volume do tumor grosseiro na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT pós-correção.	41
Figura 12 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças das doses médias recebidas no CTVmédio na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT pós-correção.....	42
Figura 13 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças das doses recebidas por 95% do tumor clínico na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT pós-correção.....	43
Figura 14 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças das doses recebidas por 99% do tumor clínico na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT pós-correção.....	44

Figura 15 - Média, Erro Padrão da Média e Intervalo de confiança das diferenças das doses pontuais aplicadas à medula espinhal na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT póscorreção	45
Figura 16 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças dos volumes do pulmão que receberam 20 Gy na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT póscorreção.....	46
Figura 17 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças dos volumes do pulmão que receberam 12.5 Gy na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT póscorreção.....	46
Figura 18 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças dos volumes do pulmão que receberam 10 Gy na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT póscorreção.....	47
Figura 19 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças dos volumes do pulmão que receberam 7 Gy na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT póscorreção.....	47

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.1.1 Objetivos específicos	15
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1 CÂNCER DE PULMÃO.....	16
3.2 CÂNCER INICIAL DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS	17
3.3 HISTÓRIA DA RADIOTERAPIA	18
3.3.1 Campos de tratamento radioterápico	19
3.3.2 Radioterapia tridimensional	20
3.3.3 Esquemas de fracionamento	24
3.3.4 Imobilizadores	25
3.3.5 Tomografia computadorizada correlacionada à respiração (4DCT)	27
3.3.6 Complicações em tecidos sadios	27
3.3.7 Erros em radioterapia	28
3.3.8 Radioterapia guiada por imagem	30
3.4 RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA CORPÓREA.....	32
3.5 RESULTADOS CLÍNICOS DA SBRT	33
4 METODOLOGIA	36
4.1 ELEGIBILIDADE DOS PACIENTES	36
4.2 SIMULAÇÃO.....	37
4.3 PROTOCOLO DE PLANEJAMENTO	37
4.4 AQUISIÇÃO DE IMAGENS.....	38
4.5 DELINEAMENTO DAS ESTRUTURAS	38
4.6 PARÂMETROS DOSIMÉTRICOS	39
4.7 ESTATÍSTICA.....	39
5 RESULTADOS	40
5.1 VARIAÇÃO DE DOSE NO VOLUME ALVO	40
5.2 VARIAÇÃO DE DOSE EM ÓRGÃOS DE RISCO	44
5.2.1 Medula espinhal	44
5.2.2 Pulmões	45
6 ANÁLISE E DISCUSSÃO DE RESULTADOS	48
7 CONCLUSÃO	52

REFERÊNCIAS.....	53
ANEXO A – DEFINIÇÕES DE TNM	63
ANEXO B- ESCALA DE ZUBROD.....	66
ANEXO C – TABELA DE TAXAS DE CONTROLE LOCAL COM A	
RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA CORPÓREA.....	67

1 INTRODUÇÃO

Estatísticas do Instituto Nacional do Câncer indicam que a neoplasia de pulmão é a de maior incidência e com maior índice de mortalidade dentre os tumores malignos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2010).

Quando diagnosticado inicialmente, a cirurgia é o tratamento curativo e de eleição. Porém, esta condição de diagnóstico ocorre em apenas 20% dos casos. A maioria fica restrita ao diagnóstico tardio e ao tratamento de radioterapia concomitante à quimioterapia (PEREZ et al., 2008).

Alguns pacientes com tumores iniciais e potencialmente curáveis têm a cirurgia contra-indicada, principalmente por serem pacientes com inúmeras patologias associadas e com função pulmonar já prejudicada. Estes fatores aumentam, consideravelmente, o risco operatório e, por isso, são encaminhados para tratamento radioterápico e quimioterápico (RIAD et al., 2008).

Com o fracionamento radioterápico convencional, a sobrevida livre de doença é de apenas 30%, enquanto que com cirurgia estes índices estariam próximos a 75% (PEREZ et al., 2008).

O hipofracionamento (menos frações com doses mais altas por dia) ganhou força em meados de 2000, tendo como exemplo o tratamento com doses ablativas em tumores metastáticos hepáticos (CHANG et al., 2011).

Lagerwaard et al. (2008), Timmermann et al. (2003), Faria et al. (2006) e McGarry et al. (2005), têm reportado excelente controle local com o hipofracionamento associado à toxicidade mínima nos tumores de pulmão estágio I inoperáveis.

Apesar de resultados iniciais promissores, é necessário melhorar a precisão do posicionamento diário dos pacientes durante aplicação da radioterapia. Uma das maiores incertezas no tratamento radioterápico é a reprodutibilidade diária do posicionamento do paciente em relação à tomografia de planejamento. Esta imprecisão, associada aos erros sistemáticos e randômicos, são compensados com ampliação de margens de segurança que podem aumentar a morbidade proveniente da irradiação desnecessária de tecidos sadios que circundam o alvo a ser irradiado (GRILLS et al., 2008).

A radioterapia guiada por imagem é a utilização de dispositivos de imagem específicos acoplados ao acelerador linear e que possibilita a verificação do

posicionamento do paciente antes, durante e após o tratamento radioterápico (LÉTOURNEAU et al., 2005). As imagens coletadas no aparelho de tratamento são analisadas em tempo real e, por meio de coordenadas estereotáticas, permitem o ajuste no posicionamento do paciente (JAFFRAY et al., 2002; JAFFRAY et al., 1999).

A radioterapia estereotática corpórea envolve altas doses de radiação em poucas frações com o posicionamento baseado em coordenadas espaciais da localização do tumor (POTTERS et al., 2004). Para que seja possível atingir uma dose biológica efetiva, enquanto se protege o tecido adjacente normal, é necessária a visualização volumétrica do alvo a ser tratado, para que as coordenadas de deslocamento da mesa de tratamento sejam perfeitas em relação à imagem de planejamento inicial.

Os avanços e a viabilidade da radioterapia guiada por imagem volumétrica são cruciais para radioterapia estereotática corpórea, como acurácia no posicionamento e precisão são essenciais para sua implementação (LÉTOURNEAU et al., 2005). Variações na posição do tumor (volume alvo) afetam a dose acumulada efetivamente realizada no alvo e pode traduzir a necessidade de aumentar margens ou reduzir o controle local da doença. Estruturas críticas adjacentes à lesão tumoral podem mover-se independentes do alvo, afetando a dose nestas regiões e traduzindo-se em morbidades inesperadas relacionadas ao tratamento ou em resposta inadequada as doses prescritas (SONKE et al., 2009).

O estudo das variações geométricas dos volumes alvo e órgãos de risco torna-se importante no contexto da radioterapia estereotática corpórea, devido ao alto gradiente de dose e altas doses por fração.

Este estudo tem como questão norteadora: a radioterapia guiada por imagem influencia o posicionamento diário dos pacientes tratados com hipofracionamento em tumores de pulmão?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência da radioterapia guiada por imagem no posicionamento diário dos pacientes portadores de câncer de pulmão tratados com radioterapia estereotáxica corpórea e esquema de hipofracionamento.

2.1.1 Objetivos específicos

- a) avaliar a diferença de dose recebida pelo volume alvo, por meio de comparação da dose na tomografia de planejamento com as tomografias de posicionamento;
- b) avaliar a dose recebida pelos tecidos sadios, adjacentes ao volume alvo, por meio de comparação da dose na tomografia de planejamento com as tomografias de posicionamento.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A abordagem cirúrgica com ressecção completa do tumor é o tratamento de eleição para tumores de pulmão em estadios iniciais. Devido à alta morbidade e mortalidade da cirurgia, a radioterapia externa é o tratamento definitivo de escolha para pacientes com câncer definidos como inoperáveis ou para pacientes que recusam o tratamento cirúrgico (LU et al., 2008). A radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT) tem sido uma alternativa de tratamento de irradiação para estes pacientes. Esquemas de hipofracionamento têm se tornado atrativos pela baixa morbidade e mortalidade alcançadas nos estudos publicados (ONISHI et al., 2007). Com o advento da radioterapia guiada por imagem (IGRT), é possível a execução de altas doses por fração em poucas frações e, assim, diminuindo a repopulação tumoral (RULE et al., 2011).

3.1 CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão é o diagnóstico em, aproximadamente, 13% de todas as neoplasias, porém é responsável por quase 30% das mortes específicas causadas por câncer (INCA, 2010). Destes, 75% são classificados como neoplasia de pulmão não-pequenas células e incluem adenocarcinomas e carcinomas de células escamosas. Os outros subtipos são menos frequentes e denominados neoplasia pulmonar de pequenas células (PEREZ et al., 2007).

O estadiamento e definição do estado geral em que os pacientes se encontram no momento do diagnóstico e durante o tratamento de tumores malignos é um passo essencial no manejo das neoplasias. Exames complementares são solicitados ao diagnosticar a neoplasia para que a extensão da doença seja determinada. Exames laboratoriais, radiografia de tórax, tomografia de tórax e abdome com contraste, cintilografia óssea, ressonância magnética de encéfalo e tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) fazem parte do estadiamento minucioso que deve ser realizado ao se diagnosticar a neoplasia (LARDINOIS et al., 2003). Com uma nomenclatura internacional, é possível classificar os pacientes em grupos prognósticos e, assim, definir o tratamento adequado para cada paciente (AJCC, 2010). Para o estadiamento dessa neoplasia, utilizam-se três parâmetros, o tamanho do tumor primário (T), o acometimento linfonodal (N) e a presença ou não de doença metastática (M) conforme Anexo A.

Uma forma de se classificar o estado clínico geral de pacientes com doença maligna é a escala de Zubrod (OKEN et al., 1982). Essa é uma maneira de se formalizar em que situação clínica o paciente se encontra para indicar qual é a finalidade do tratamento (Anexo B). O valor 0 (zero) corresponde a paciente em perfeitas condições clínicas, sem sintomas da doença. O valor 5 (cinco) corresponde a paciente em óbito.

3.2 CÂNCER INICIAL DE PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS

Aproximadamente 15-20% das neoplasias pulmonares não-pequenas células são diagnosticadas em estadios iniciais ou são consideradas doença localizada (SHIELDS et al., 1993). Com o advento de novas tecnologias e programas de rastreamento com tomografias computadorizadas de tórax seriadas o número de diagnósticos em estadios I deve aumentar nas próximas décadas (SWENSEN et al., 2005).

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha em casos de tumores iniciais e apresentam taxas de sobrevida em 5 anos de até 70% (NARUKE et al., 1988). Um grande estudo randomizado publicado em 1963 demonstrou a superioridade da cirurgia em relação à radioterapia exclusiva para câncer de pulmão em estadio inicial (MORRISON et al., 1963). Desde então, estabeleceu-se a cirurgia como o padrão ouro de tratamento de carcinoma não-pequenas células de pulmão.

Contudo, existem pacientes com indicação cirúrgica para o tratamento do tumor e que são contra-indicados para o procedimento, pois não toleram os rigores pós-operatórios (HAFFTY et al., 1988) Em geral estes pacientes apresentam idade avançada, capacidade pulmonar limitada, disfunções cardíacas, diabetes mellitus, doenças vasculares, são tabagistas de longa data e outras inúmeras comorbidades associadas à sua condição neoplásica (DOSORETZ et al., 1996).

Para estes pacientes, a radioterapia exclusiva, ou em concomitância à quimioterapia (SADEGHI et al., 1988), é considerada uma opção razoável de tratamento com taxas de sobrevida em 5 anos de apenas 10-30% (RIAD et al., 2008). Doses inadequadas de radioterapia, fracionamento convencional, tamanhos de campos amplos são alguns fatores apontados como causa dos baixos índices de controle da doença com a radiação (FANG et al., 2006).

3.3 HISTÓRIA DA RADIOTERAPIA

A radioterapia é a modalidade clínica de tratamento que utiliza radiação ionizante no manejo de tumores malignos e alguns benignos. O objetivo da radioterapia é efetuar um tratamento de irradiação com dose precisa a um volume tumoral com mínima agressão aos tecidos sadios adjacentes resultando em erradicação do tumor e mantendo a qualidade de vida dos pacientes portadores de neoplasia (PEREZ, 2008).

Em 1936 foi publicado um relato de tratamento de câncer com raios-X (PATERSON, 1936). No início dos anos cinquenta apareceram as primeiras máquinas de cobalto e os primeiros aceleradores lineares (BENTEL, 1996). Conceitos importantes de física como radioproteção e radiobiologia foram sendo introduzidos na prática diária dos radioterapeutas (BUKOVITZ, 1978). Técnicas de tratamento foram aprimoradas para cada tipo de tumor (MARKS et al., 1975). Publicações dos efeitos colaterais inerentes às doses inadequadas, fracionamentos e técnicas foram sendo estudadas (WANG et al., 1976; DISCHE et al., 1988). A maioria dos avanços nas técnicas da radioterapia era feita por análises empíricas dos radioterapeutas (BOSCH, 1976). Desde então, a radioterapia tornou-se mais precisa, com tratamentos que incluem fótons de altas energias e utilização de elétrons (Figura 1) para tratamento do câncer, nêutrons, prótons e íons (PEREZ, 2008). O primeiro acelerador linear a ser controlado por computador foi testado e introduzido na prática médica (WEINHOUS et al., 1990).

Figura 1 - Acelerador linear dual Siemens®
(fótons 6-15MV e elétrons 6-14 MeV)



Fonte: a autora, 2011

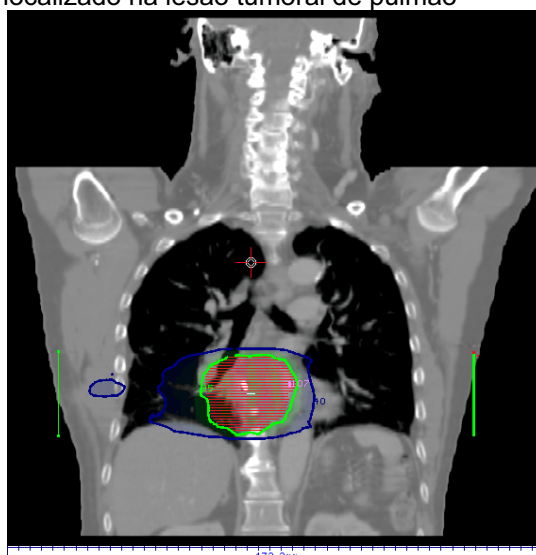
3.3.1 Campos de tratamento radioterápico

Historicamente, os campos de tratamento radioterápicos englobavam o tumor primário com os linfonodos regionais (Figura 2). Esse tratamento profilático foi baseado em um risco de envolvimento linfonodal oculto de séries cirúrgicas de até 20% (GINSBERG et al., 1995). Esses campos de tratamento são extensos e pouco tolerados clinicamente, principalmente em pacientes com função pulmonar limitada. Uma grande quantidade de tecido sadio é irradiada sem necessidade e o tratamento resulta em altas taxas de morbidade nos pacientes com função pulmonar já prejudicada pela doença (BRADLEY et al., 2003). Neste contexto, alguns autores começaram a sugerir tratamento localizado nos tumores em estadios iniciais, diminuindo assim, os efeitos colaterais do tratamento radioterápico (WILLIAMS et al., 2000; BRADLEY et al., 2003).

A tendência de irradiar volumes menores coincidiu com a detecção de atividade tumoral pela tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT). Antes, o mediastino era estadiado por meio de uma mediastinoscopia, procedimento invasivo

em pacientes fragilizados pela sua condição clínica (FISCHER et al., 2009). Com o surgimento da tomografia computadorizada, o estadiamento passou a ser não invasivo, porém os estudos demonstravam que o valor preditivo positivo da tomografia era de apenas 50% (TOLOZA et al., 2003). O valor preditivo positivo do PET-CT é considerado maior que o da tomografia computadorizada, em torno de 90% (DWAMENA et al., 1999). Outro estudo demonstrou maior sensibilidade e especificidade para metástases linfonodais e à distância quando comparado à tomografia de estadiamento (PIETERMAN et al., 2000). Toda esta tecnologia permitiu início à supressão do tratamento do mediastino na radioterapia e diminuiu a toxicidade proveniente deste tipo de tratamento (Figura 2).

Figura 2 - Curvas de isodose em um tratamento radioterápico tridimensional localizado na lesão tumoral de pulmão



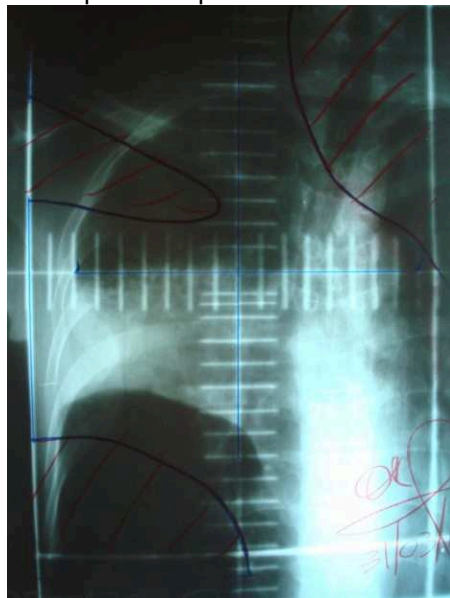
Fonte: a autora, 2011

3.3.2 Radioterapia tridimensional

Com a radioterapia convencional, os campos de tratamento eram delimitados de acordo com as imagens visualizadas em raios-X (duas dimensões ou 2D) (Figura 3).

Isso implicava em margens de segurança aumentadas e, conseqüentemente, irradiação desnecessária de tecidos sadios com aumento da morbidade relacionada ao tratamento (COX et al., 2008).

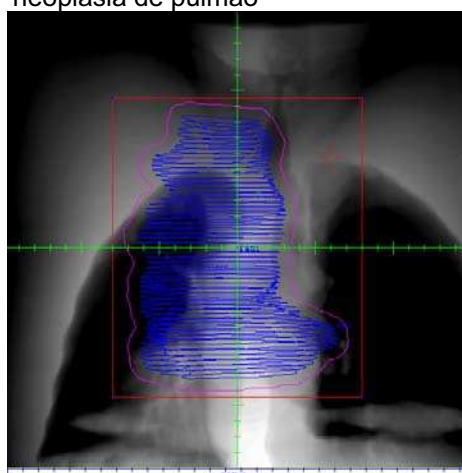
Figura 3 - Radiografia de tórax com planejamento 2D em paciente portador de neoplasia de pulmão



Fonte: a autora, 2011

Com o advento da radioterapia conformada tridimensional (3D), o planejamento passou a ser baseado em imagens reconstruídas tridimensionais de tomografias da área de interesse (Figura 4).

Figura 4 - Imagem reconstruída em 3D de tratamento radioterápico em neoplasia de pulmão

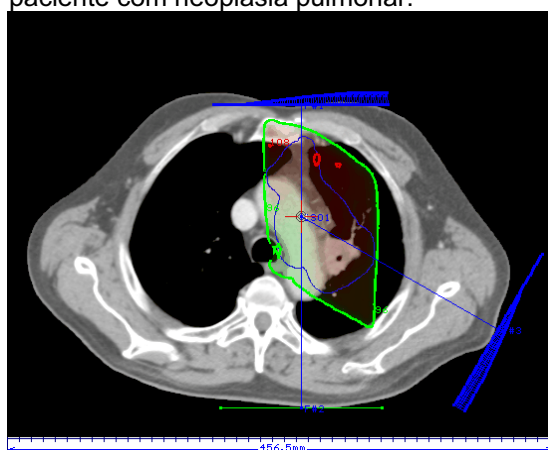


Fonte: a autora, 2011

Programas de planejamento computadorizados foram sendo aprimorados (DRZYMALA et al., 1994). Assim, quantifica-se a dose recebida pelos tecidos saudáveis

e é possível escalonar a dose no volume alvo (GRILLS et al., 2003). Essa tecnologia permite a localização do órgão acometido pela doença e informações da área a ser irradiada, como o volume tratado e a dose recebida pelos tecidos adjacentes (Figura 5). Assim, limita-se a dose nos tecidos sadios, controlando a dose em tecidos acometidos e evitando-se complicações agudas e tardias do tratamento de irradiação (FANG et al., 2006). Hoje, inúmeros sistemas de planejamento tridimensionais estão disponíveis no mercado (Figura 5).

Figura 5 - Curvas de dose em corte axial da tomografia de planejamento de um paciente com neoplasia pulmonar.

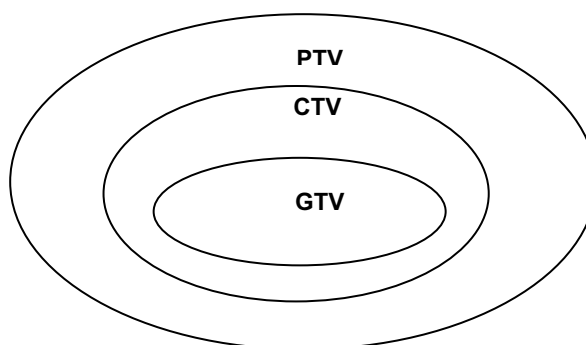


Fonte: a autora, 2011

Conceitos importantes foram publicados com finalidade de se padronizar as nomenclaturas em tratamentos radioterápicos (ICRU, 1993). A definição de tecido-alvo seguiu a nomenclatura utilizada internacionalmente. O *gross tumor volume* (GTV) ou volume do tumor grosseiro, foi definido como toda área tumoral vista na tomografia de planejamento em conjunto com exame físico e exames complementares como o PET-CT. O *clinical target volume* (CTV), ou volume-alvo clínico, é o volume de doença clínica e subclínica por meio de definição do GTV, ou seja, uma margem de segurança ao redor do GTV que leva em consideração probabilidade de doença fora da região acometida. É o GTV com as áreas de possível doença microscópica. O *planning target volume* (PTV), ou volume-alvo planejado, inclui o volume a ser tratado com adição de margem de segurança para compensar erros de posicionamento, movimentação da respiração e movimento dos outros órgãos (ICRU, 1993). Abaixo (Figura 6) esquematiza os conceitos de GTV, CTV e PTV. Estudos demonstraram que, em geral, a expansão das margens para

estes volumes seria adequada considerando-se acerto do alvo em 95% e 99% das frações (TINGER et al., 1998). E que, 95% de cobertura do volume alvo poderia ser utilizado como um parâmetro interessante nas avaliações dos planejamentos tridimensionais (CRAIG et al. 2001).

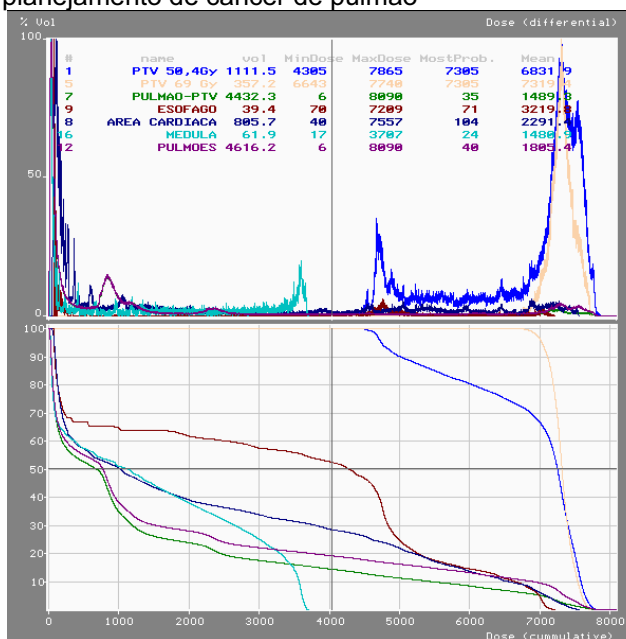
Figura 6 - GTV – volume grosseiro do tumor;
CTV: volume-alvo clínico; PTV: volume-alvo planejado



Fonte: a autora, 2011

Métodos de quantificação da dose em tecido sadio foram desenvolvidos com a radioterapia tridimensional (KIJEWski et al., 1970). Por meio de imagens tomográficas adquiridas na posição de tratamento, estruturas sadias (órgãos de risco) e doentes (órgãos alvo) são delimitadas em um sistema de planejamento específico de radioterapia. O sistema de planejamento reconstrói as imagens em três dimensões. Assim, todos os volumes desenhados podem ser analisados com tabelas geradas a partir das imagens, como o histograma de dose-volume (DVH) (Figura 7), dose máxima em certo tecido, dose mínima, dose média, entre outros (GRAHAM et al., 1994).

Figura 7 - Histograma de dose-volume de um planejamento de câncer de pulmão



Fonte: a autora, 2011

3.3.3 Esquemas de fracionamento

O fracionamento padrão para o tratamento de neoplasia pulmonar convencional envolve efetuar o tratamento radioterápico com dose total de 45-70 Gy em frações diárias de 1,8 a 2,0 Gy realizadas 5 dias por semana (25 a 35 frações por tratamento). O tempo de tratamento é de, aproximadamente, sete semanas. Os primeiros estudos do hipofracionamento de pulmão iniciaram no final dos anos oitenta. Esses estudos demonstraram discreta melhora da sobrevida aumentando-se a dose por fração (SLAWSON et al., 1988), porém, a técnica mantinha os campos amplos pouco tolerados por pacientes já debilitados. Não houve benefício na toxicidade do tratamento. Os trabalhos atuais aprimoraram a tecnologia que não existia naquela década e demonstraram os benefícios do escalonamento de dose sugerindo que este tipo de tratamento poderia melhorar tanto a sobrevida destes pacientes quanto o controle local da doença (SIBLEY et al., 1998; DOSORETZ et al., 1992). A tentativa de escalonar a dose no tratamento radioterápico destes tumores foi associada à toxicidade inaceitável para o paciente em alguns protocolos (ROSENZWEIG et al., 2003) principalmente pela irradiação excessiva em pulmão sadio, coração, esôfago e traquéia (BRADLEY et al., 2005).

Estratégias para melhorar os resultados da radioterapia convencional também foram estudadas alterando-se o fracionamento. O hiperfracionamento, ou seja, mais do que uma aplicação por dia com dose por fração menor que a convencional demonstrou benefício na sobrevida dos pacientes com tumores de pulmão de pequenas células (TURRISI et al., 1988). O hipofracionamento, ou seja, alta dose por aplicação em menos sessões, sugere que existem inúmeros benefícios quando comparados aos esquemas de tratamento convencional para tumores de pulmão não-pequenas células (JEREMIC et al., 1997).

Uma das grandes dificuldades na radioterapia é a comparação efetiva das doses com diferentes esquemas de fracionamento. Durante muito tempo o esquema de tabelas de *Tempo, Dose e Fração* ou TDF foi utilizado (ELLIS, 1969). Porém, seus dados não comportavam mudanças muito grandes nos fracionamentos. O modelo linear quadrático é utilizado na tentativa de se equivaler biologicamente as mudanças de fracionamento (FOWLER, 1983).

O modelo linear quadrático enfatiza as diferenças entre as respostas dos tecidos de replicação rápida e lenta ao fracionamento utilizado por meio de valores de α (alpha) e β (beta). Esse sistema assume que existem dois padrões para morte celular por radiação. Um que é proporcional à dose efetuada (α) e outro que é proporcional ao quadrado da dose efetuada (β).

Aplicando-se a fórmula do modelo linear quadrático, o tratamento convencional de 60Gy em 30 frações (2 Gy por fração) e o hipofracionamento com 60 Gy em 3 frações (20 Gy por fração) tem a dose biológica equivalente a 72 Gy e 180 Gy, respectivamente (JIN et al., 2010). Esses dois esquemas de fracionamento estimam a sobrevida livre de progressão da doença em 30 meses de 15% e > 99%, respectivamente.

Esses altos índices de controle local com o hipofracionamento e baixas taxas de toxicidade têm despertado atenções no tratamento desses tumores iniciais (GAY et al., 2009).

3.3.4 Imobilizadores

A reprodutibilidade do tratamento radioterápico é essencial para diminuir erros no momento de ligar o feixe de irradiação (DEVEREUX et al., 1976). Sistemas de

imobilização vêm sendo desenvolvidos na tentativa de minimizar as alterações de posicionamento diário (BUSCHER, 1990).

Qualquer movimento do paciente entre a aquisição das imagens e a entrega da radiação ou até durante o tratamento pode introduzir erros não considerados na imagem estática da tomografia de planejamento (LOVELOCK et al., 2005).

Avanços na imobilização diária dos pacientes possibilitaram a redução das margens de segurança (UEMATSU et al., 2000). No planejamento de radioterapia, uma margem adicional é incluída no tecido alvo para compensação de erros sistemáticos de posicionamento diários. Melhorias na imobilização com o *alpha-cradle*® ou *stereotatic bodyframe*® (SBF) contribuíram para redução de margens de segurança e, conseqüentemente, redução na dose aos tecidos sadios adjacentes (JAFFRAY et al., 1999).

Para melhorar o posicionamento dos pacientes submetidos à radioterapia imobilizadores como a *alpha-cradle*® foram desenvolvidos na tentativa de se tentar diminuir erros diários de irradiação que poderiam prejudicar clinicamente os pacientes (SOFFEN et al., 1991). O colchão rígido utiliza uma mistura de espumas de poliuretano na sua confecção e é próprio de cada paciente.

A caixa com as coordenadas estereotáticas utilizada na radiocirurgia foi introduzida na radioterapia estereotática corpórea (HAMILTON et al., 1995). Neste sistema, uma caixa rígida com suas laterais compatíveis com as dimensões de um tomógrafo foi desenvolvida. Esta caixa é denominada *stereotatic bodyframe*® (SBF), ou moldura estereotática corpórea. Uma das propostas do SBF com compressão abdominal também colaborou com a popularização da radioterapia estereotática por ser minimamente invasiva (LAX et al., 1994). Sistemas de posicionamento e imobilização foram sendo criados na tentativa de se reproduzir o tratamento diariamente e facilitar o posicionamento inicial dos pacientes (YENICE et al., 2003).

Em conjunto com imobilizadores, a redução da movimentação respiratória permitiu uma diminuição considerável das margens de segurança. No hospital William Beaumont foi desenvolvido um dispositivo de acompanhamento respiratório do paciente durante o tratamento de radioterapia que permite que o acelerador linear somente trate em inspiração profunda (STROMBERG et al., 2000).

3.3.5 Tomografia computadorizada correlacionada à respiração (4DCT)

A tomografia correlacionada à respiração é de extrema utilidade na ampliação de margens individualizadas nos tratamentos de câncer de pulmão (NEHMEH et al., 2004).

O aparecimento da tomografia computadorizada correlacionada à respiração ou 4DCT permitiu que a tomografia de planejamento inicial fosse feita em conjunto com a aquisição do ciclo respiratório (TIANFANG et al., 2007). O conceito de tomografia correlacionando a respiração concomitantemente a aquisição de imagens foi inicialmente publicado em 2003 (LOW et al., 2003), e utilizou espirometria para gerar o sinal respiratório para o tomógrafo. As imagens de tomografia são adquiridas em cada ciclo respiratório com a mesa parada enquanto se registra a respiração do paciente. A seguir, a mesa move e o processo é repetido. Após a aquisição de todas as imagens, estas são agrupadas em lotes de acordo com o ponto do ciclo respiratório em que foram adquiridas (FORD et al., 2003).

3.3.6 Complicações em tecidos sadios

O planejamento com radioterapia tridimensional começou a correlacionar as doses e volumes dos tecidos sadios irradiados com os resultados clínicos do tratamento (MARKS et al., 2010). Em 1991 pesquisadores agruparam seus dados clínicos, experiências e suas informações sobre tolerância de dose em órgãos normais e publicaram recomendações quanto à irradiação de tecidos sadios (EMAMI et al., 1991). Esse trabalho considerou uso de fracionamento convencional, ou seja, 5 frações semanais de 1,8-2,0Gy por dia e são considerados nos planejamentos da radioterapia até os dias de hoje.

A estrutura do órgão e seu funcionamento também fazem parte dos fatores relacionados à toxicidade do tratamento radioterápico (WITHERS et al., 1988). Órgãos em paralelo são órgãos que prosseguem com suas funções habituais mesmo tendo uma parte lesada, ou seja, suas subestruturas permanecem com a função relativamente independente umas das outras. Nesse caso, se uma pequena porção do tecido for danificada, não haverá significância clínica para o paciente. Exemplos destes órgãos são pulmões, rins, e fígado (JACKSON et al., 1995).

Órgãos em série são tecidos que, mesmo tendo uma pequena porção do seu volume danificada, sua função poderá ser totalmente danificada, ou seja, qualquer

ponto do tecido que receber uma dose acima da dose limite, poderá acarretar em perda total da função do órgão. Todas as subunidades do tecido devem ser preservadas. Exemplos deste tipo de tecido incluem medula espinhal, esôfago e reto (NIMIERKO et al., 1991).

Com as informações sobre as doses e suas estatísticas por meio do histograma de dose-volume (DVH), foi possível estabelecer alguns parâmetros nos planejamentos tridimensionais com intenção de diminuir a toxicidade dos tratamentos. Observou-se, por exemplo, que, o índice de pneumonite actínica foi aumentando nos pacientes em que o volume de pulmão que recebeu dose de 20Gy (V20) foi também aumentando (GRAHAM et al., 1999). Outro parâmetro importante na irradiação de tumores de pulmão é a dose na medula espinhal. Os índices de mielopatia actínica foram de 0,2% para a dose de 50Gy considerando-se o fracionamento convencional de 2Gy por dia (SCHULTHEISS et al., 2008).

Com o uso cada vez maior do hipofracionamento, novos parâmetros de dose tolerada por tecidos sadios tiveram que ser incorporados, uma vez que, as altas doses por dia podem alterar a regeneração dos tecidos sadios (TAKEDA et al., 2010).

3.3.7 Erros em radioterapia

O tratamento radioterápico, normalmente é baseado em uma única tomografia de planejamento realizada antes das aplicações. Esse plano de tratamento é, então, reproduzido diariamente o que facilita a introdução de erros nos processos de realização da radiação (VAN HERK, 2004).

Inúmeros erros podem ser apontados no processo de delimitação de órgãos nas tomografias de planejamento. A visualização da imagem é subjetiva e existem diferenças de interpretação entre profissionais da mesma área e diferenças de interpretação do mesmo profissional em momentos diferentes (FIORINO et al. 1998). Frequentemente, a utilização de inúmeros exames complementares como ressonância magnética ou PET-CT também podem resultar em erros no planejamento da radioterapia no momento da fusão das imagens (WELTENS et al., 2001). A falta de protocolos bem estabelecidos poderá acarretar em inconsistências nas estruturas delineadas. Incertezas no delineamento das estruturas são erros

sistemáticos que irão influenciar todas as frações de tratamento de uma forma idêntica (KETTING et al., 1997).

Erro de posicionamento, definido como a diferença entre a posição do planejamento e a posição do tratamento já foi exhaustivamente estudado (EKBERG et al., 1998). Especificamente, a mobilidade da pele (tatuagem) em relação à anatomia dos órgãos internos limita a reprodutibilidade do tratamento radioterápico (CREUTZBERG et al., 1996). Esses erros são sistemáticos e randômicos, pois ambos podem se apresentar tanto durante o planejamento quanto durante o tratamento. Esses erros podem ser minimizados com imobilizadores e protocolos de correção de posicionamento bem estabelecidos em cada serviço (BOER et al., 2001).

Mobilidade do órgão é definida como a movimentação do órgão em relação às referências ósseas e constitui um importante fator de incertezas na radioterapia (ROESKE et al., 1995). Mudanças anatômicas podem ser de curto prazo, denominada mudanças intrafração ou de longo prazo, ou mudanças interfração. As alterações intra e interfração para tumores de pulmão já foram estudadas com fluoroscopia, radiografias, implante de fiduciais, e tomografias seriadas (KUPELIAN et al., 2007).

Além da movimentação interna dos órgãos, mudanças como emagrecimento e ganho de peso do paciente, inflamações locais, diminuição do volume tumoral, infecções também podem afetar o posicionamento do paciente durante o tratamento de radioterapia (GARG et al., 2004).

Erros físicos da máquina de tratamento também precisam ser considerados mesmo com o alto controle de qualidade aplicados aos aceleradores lineares mais modernos. Em geral, essas imprecisões advindas do aparelho são mínimas e as máquinas modernas são calibradas para execução de tratamentos altamente complexos (RAHIMIAN et al., 2004).

Uma série de variações volumétricas, desde o planejamento até o tratamento, pode ocorrer durante a radioterapia. Normalmente essas variações são incorporadas nas margens dadas nos volumes de tratamento – CTV e PTV (ICRU, 1993). A definição de margens adequadas para cada tipo de tumor deverá ser adaptada às mudanças e comportamento de cada paciente, individualizando a precisão do tratamento radioterápico (VAN HERK et al., 2003).

3.3.8 Radioterapia guiada por imagem

A combinação da imagem tridimensional e a entrega de um tratamento altamente conformacionado em um único aparelho com a intenção de manter a integridade e precisão é a base para inúmeras técnicas de tratamento e processos coletivos conhecidos como radioterapia guiada por imagem (IGRT) (PEREZ, 2008).

Diversos dispositivos são utilizados como guias para movimentação inerente ao posicionamento diário (interfração) e durante a aplicação (intrafração) de radioterapia (SHIRATO et al., 1999).

As novas tecnologias utilizam processadores rápidos, *softwares* inovadores e melhorias na visualização do tratamento com tomografias de reconstrução tridimensional (3D). Essas novas técnicas permitem visualizar o alvo do tratamento com precisão e efetuar a irradiação com segurança (PEREZ, 2008). A maioria dos trabalhos retrospectivos utilizava equipamentos antigos e técnicas de verificação em duas dimensões (FANG et al., 2006).

Tradicionalmente, imagens de raios-X na máquina de tratamento auxiliavam na verificação do posicionamento do paciente (BEL et al., 1993). O portal é uma radiografia simples na posição do tratamento realizada dentro do acelerador linear (GALKIN et al., 1978). O grande valor do portal no tratamento radioterápico é a capacidade em demonstrar a anatomia óssea e o campo de tratamento com segurança (SEPHTON et al., 1989). O portal realizado antes de iniciar o tratamento evita erros sistemáticos que poderiam afetar no controle local da doença (MORGAN et al., 1998). Essas imagens são utilizadas até hoje, porém, apresentam pouca definição e aumentam a exposição do paciente à megavoltagem.

O dispositivo eletrônico de imagem de portal (EPID) é um detector de raios-X acoplado ao acelerador linear e é capaz de fazer imagem digitalizada do campo de tratamento. Essas imagens ficam guardadas no computador e é possível fazer análises quantitativas do posicionamento do paciente. Além disso, é uma imagem feita e analisada em tempo real, com menos dose de irradiação (KRUSE et al., 2002).

Novos dispositivos geram imagens em três dimensões (volumétrica), como o *cone-beam CT* (CBCT) (JAFFRAY et al., 2002) (Figura 8). Neste, uma tomografia da área a ser tratada é gerada a partir do acelerador linear e as imagens são comparadas, volumetricamente, à imagem da tomografia de planejamento

(THILMAN et al., 2006). Pesquisadores se tornaram pioneiros no desenvolvimento do dispositivo capaz de realizar imagens de raios-X, fluoroscopia e cone-beam CT na posição de tratamento (DRAKE et al., 2000).

Com a evolução da imagem diagnóstica e adaptações ao tratamento de radioterapia, a preocupação com a movimentação do tumor e estruturas adjacentes tornou-se mais evidente, uma vez que, as margens de segurança nos tratamentos tenderam a diminuir (UEMATSU et al., 1998).

Na radioterapia guiada por imagem, dispositivos de visualização da área irradiada são acoplados ao acelerador linear para verificação diária do posicionamento dos pacientes. Estes dispositivos podem ser simples aparelhos de raios-X eletrônicos até tomógrafos que associados ao equipamento, conferem alta precisão de localização tumoral no momento e durante o tratamento (PENG et al., 2011).

A verificação do posicionamento do paciente na mesa de tratamento momentos antes do tratamento foi um dos maiores avanços na radioterapia moderna. Com campos cada vez mais conformados ao volume do alvo a ser tratado, a precisão no posicionamento diário torna-se imprescindível para que erros sistemáticos ou randômicos não comprometam a qualidade do tratamento (PISANI et al., 2000).

Figura 8 - Imagem do acelerador linear com tomógrafo associado (CBCT)



Fonte: Elekta, 2011

3.4 RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA CORPÓREA

Em 1951, Leksell publicou a primeira radiocirurgia que uniu a radioterapia com um dispositivo de guia estereotáxico (LEKSELL, 1951). Hoje a radiocirurgia é considerado um tratamento seguro e efetivo para tumores malignos e benignos intracranianos (Figura 9) (BLOMGREN et al., 1998).

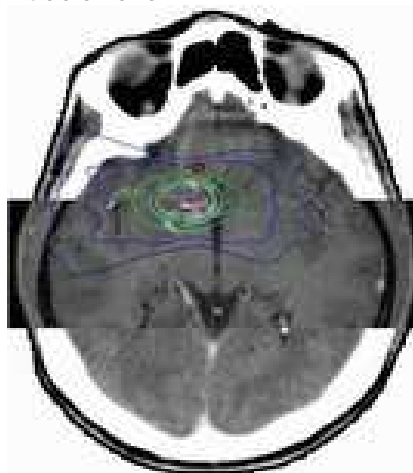
A radioterapia estereotáxica corpórea ou extracraniana (SBRT) é definida como um método de tratamento que efetua uma alta dose de irradiação ao volume-alvo, utilizando-se uma única dose ou poucas frações com um grau elevado de precisão (POTTERS et al., 2004).

A radioterapia estereotáxica corpórea utiliza os elementos de visualização tridimensional da área de tratamento em conjunto com os dispositivos imobilizadores, imagens diagnósticas, planejamento radioterápico e aceleradores lineares capazes de efetuar altas doses no volume-alvo a ser tratado com alto gradiente de dose (TEH et al., 2007). A intenção é minimizar os efeitos da respiração e da movimentação interna dos órgãos (PEREZ *et al.*, 2008) associados a uma irradiação de extrema precisão. Estes sistemas permitem uma redução expressiva no volume de tratamento, uma vez que, as margens de segurança podem ser reduzidas (GRILLS et al., 2008). Esta modalidade de tratamento tem crescido nos

maiores centros de tratamento radioterápicos dos Estados Unidos em função dos excelentes resultados clínicos (PAN et al., 2011).

Atualmente existem inúmeros aceleradores lineares modernos com sistemas de estereotaxia acoplados (LO et al., 2010). Algumas destas adaptações que ocorreram no acelerador linear incluem: colimador multilâminas (melhorar a conformalidade dos tratamentos), mesa robótica 6D (BrainLab ®“ExacTrac X-ray 6D”) que permite radiação em tempo real com movimentação de 6 graus, tomoterapia (Tomotherapy Hi-Art System®) que utiliza tomografia computadorizada com megavoltagem na mesa de tratamento (MVCT) para aquisição diária do posicionamento do paciente, o Cyberknife® (Accuray) que compacta um acelerador linear de 6MV a um braço robótico com a mesa robótica e tomografia volumétrica com kilovoltagem em braços acoplados ao acelerador linear (Cone-beam CT) (Varian®, Elekta®, and Novalis TX®).

Figura 9 - Imagem das isodoses de um tratamento de radiocirurgia intracraniana



Fonte: a autora, 2011

3.5 RESULTADOS CLÍNICOS DA SBRT

O tratamento para neoplasia de pulmão com hipofracionamento iniciou após as boas experiências adquiridas com a radioterapia estereotáxica extracraniana aplicada às lesões do fígado (LEHNERT et al., 2001). A Universidade de Indiana foi uma das primeiras a publicar resultados do hipofracionamento realizado com a radioterapia estereotáxica corpórea. Com importantes taxas de controle local e

aceitável toxicidade, aumentaram-se as perspectivas de um tratamento eficaz e conservador para os pacientes com carcinoma de pulmão inoperáveis (TIMMERMAN et al., 2003).

Observaram-se respostas excelentes de controle local e de sobrevida em pacientes tratados com radioterapia estereotáxica corpórea com regime de hipofracionamento (PARTRIDGE et al., 2009). As taxas de complicações e efeitos colaterais inerentes ao tratamento são consideradas baixas para estes pacientes que já possuem inúmeras doenças de base e função pulmonar prejudicada (BORST et al., 2009). Taxas de controle local em torno de 95% têm sido relatadas (NATH et al., 2011) com baixos índices de toxicidade (MOHAMMED et al., 2011). Em anexo uma tabela com os principais resultados clínicos da SBRT e as taxas de controle local para tumores de pulmão (Anexo C).

A radioterapia estereotáxica extracraniana é, portanto, uma modalidade de tratamento benéfica no tratamento de tumores ditos “radioresistentes” como os tumores de pulmão não-pequenas células, tumores de células renais, melanoma, sarcomas e tumores de alto grau como neoplasia de próstata. Porém, uma das considerações mais importantes de tal tratamento é a presença dos tecidos sadios adjacentes e suas características de tolerabilidade da radiação (JHAVERI et al., 2008).

O câncer de pulmão é o tumor de maior morbidade entre as neoplasias. O tratamento consiste em cirurgia para estadios iniciais. A radioterapia torna-se a segunda opção, ou por contra-indicação cirúrgica ou por recusa do paciente à cirurgia. Fracionamentos convencionais não apresentam os índices de taxas de controle local comparáveis à cirurgia. Uma nova modalidade de tratamento, a radioterapia estereotáxica corpórea, vem sendo estudada com índices de sobrevida e controle local da doença similar aos da cirurgia (BAUMANN et al., 2009). A radioterapia guiada por imagem permite o realinhamento do paciente em tempo real, ou seja, no momento do paciente posicionado no acelerador linear. É possível diminuir as margens de segurança em torno do volume alvo, o que significa menos dose em tecidos adjacentes sadios (GRILLS et al., 2008). Com isso, efetuam-se altas doses de tratamento em poucas aplicações. Esta técnica só é possível ser realizada com aparelhos adequados de verificação do posicionamento do paciente (GRILLS et al., 2008). Assim, os avanços tecnológicos são capazes de fornecer,

cada vez mais, qualidade de vida e expectativa de vida mais longa para pacientes acometidos por neoplasia maligna de pulmão.

4 METODOLOGIA

4.1 ELEGIBILIDADE DOS PACIENTES

Pacientes portadores de câncer de pulmão inoperável, em estadios iniciais ou com metástase pulmonar única, tratados com radioterapia guiada por imagem com SBRT no Hospital William Beaumont como parte de um estudo clínico fase II foram avaliados. Os dados foram avaliados de forma retrospectiva por meio de uma tabela Microsoft Excel®. O período avaliado foi entre Novembro de 2005 e Dezembro e 2006. Todos os pacientes foram submetidos a um estadiamento rigoroso antes do tratamento, que incluiu história clínica, exame físico completo, biópsia confirmando histologia tumoral, tomografia computadorizada de tórax e abdome, tomografia por emissão de pósitrons (PET – CT), cintilografia óssea, ressonância magnética cerebral, teste de função pulmonar, exames laboratoriais e documentação histológica da malignidade do tumor. Pacientes com histologia confirmando neoplasia pulmonar não-pequenas células como adenocarcinoma ou carcinoma espinocelular foram incluídos no protocolo. Todos os pacientes passaram por uma avaliação cirúrgica com um cirurgião torácico e foram considerados inoperáveis por apresentarem uma ou várias características seguintes: função pulmonar prejudicada, incapazes de serem submetidos à anestesia geral, hipoxemia ao repouso, hipertensão pulmonar severa, diabetes mellitus com danos severos aos órgãos vitais, doença vascular severa pulmonar ou cardíaca ou cerebral. Os seguintes estadios foram considerados aptos para o protocolo: T1N0M0 (estadio clínico I), T2N0M0 (estadio clínico II com tumor menor que 5cm). O protocolo incluiu pacientes com a escala Zubrod entre 0-2. Foram excluídos do protocolo pacientes abaixo de 18 anos de idade, estadiados como T2 ou T3 com tumores maiores do que 5 cm de diâmetro, tumores próximos da área central do mediastino (carina, brônquios principais). Pacientes com exames de estadiamento evidenciando doença metastática tanto regional (ganglionar) quanto a distância foram considerados inelegíveis para o protocolo. História prévia de radioterapia torácica ou mediastinal e pacientes que irão receber qualquer tipo de tratamento antineoplásico, como quimioterapia, durante o tratamento da radioterapia também foram excluídos do protocolo. Foram excluídos os pacientes com tumor de pulmão que a patologia classificou como neoplasia de pequenas células. Todos os pacientes elegíveis

assinaram termo de consentimento livre e esclarecido aprovado previamente pelo Comitê de Investigação Humana do próprio hospital.

4.2 SIMULAÇÃO

Os pacientes foram imobilizados com o *stereotatic bodyframe* (SBF). O *alpha-cradle* foi utilizado para pacientes com anatomia que pudesse comprometer a função do SBF (pacientes obesos). Todos os pacientes fizeram um estudo antes da tomografia com fluoroscopia para determinar a mobilidade do tumor. A simulação virtual foi realizada com tomografia computadorizada de tórax com espessura do corte de 2 mm. Os pacientes receberam contraste endovenoso e contraste de bário oral logo antes da aquisição das imagens. A tomografia foi adquirida com avaliação concomitante do ciclo respiratório (4DCT). As fases da respiração foram registradas e transferidas ao sistema de planejamento de radioterapia. Para mobilidade tumoral maior do que 10mm um dispositivo compressor abdominal foi usado para limitar a movimentação diafragmática.

4.3 PROTOCOLO DE PLANEJAMENTO

Todas as imagens selecionadas foram transferidas ao sistema de planejamento. Foram registradas as imagens da tomografia em respiração livre (TACplan) e sua fusão com PET-CT de planejamento. O delineamento das estruturas seguiu o seguinte protocolo e foi realizado por um único médico: o volume de tumor grosseiro (GTV) é o volume em respiração livre e foi definido como o volume tumoral visualizado na janela de pulmão da tomografia. A imagem da fusão do PET-CT auxiliou também no delineamento tumoral. GTVphase foi definido como o GTV em cada fase da respiração vista na tomografia 4DCT. O volume-alvo clínico (CTV) foi caracterizado com a expansão isovolumétrica de 4 mm ao redor do GTV. A medula espinhal foi delimitada dentro do canal espinhal e com extensão de 5 cm acima e abaixo das bordas superior e inferior do CTV. Ambos os pulmões foram delimitados como uma única estrutura conforme visualizado na janela de pulmão. O planejamento de tratamento consistiu de arranjos de 6-9 campos coplanares ou não coplanares. Foi prescrita a dose de 48Gy em 4 frações (12 x 4) para lesões até 3 cm de diâmetro (T1). A dose de 60 Gy (12 x 5) foi prescrita para lesões estadiadas como T2 ou com diâmetro maior 3 cm (invasão de pleura visceral, atelectasia

parcial). Os planejamentos foram prescritos na isodose de 60-90%, de acordo com a cobertura de 95% do volume-alvo (D95).

4.4 AQUISIÇÃO DE IMAGENS

Antes de cada fração, os pacientes foram posicionados no seu respectivo apoio conforme as coordenadas estereotáxicas retiradas do planejamento físico. Para pacientes que fizeram o *alphacradle*, o posicionamento foi baseado nas tatuagens da pele. Todas as imagens foram obtidas utilizando o tubo de raios-X acoplado ao acelerador linear, ou seja, *cone-beam* CT (CBCT ou tomografia por feixe cônico) da Elekta (Elekta Synergy®). Para cada fração, o paciente foi posicionado o mais preciso possível pelas coordenadas da simulação. Foi feita a rotação 360 graus ao redor do paciente para capturar as imagens do posicionamento com o cone-beam CT. A primeira imagem de CBCT foi adquirida imediatamente após o posicionamento dos pacientes e comparada com a tomografia inicial de planejamento utilizando-se a fusão com o volume-alvo e tecidos adjacentes. Essa fusão foi feita de forma automática por um software comercial (XVI v3.5; Elekta Oncology Systems®) e corrigido manualmente sempre que necessário. O erro de posicionamento inicial (CBCTpré-correção) foi acessado nos sentidos súpero-inferior (SI), látero-medial (LM) e antero-posterior (AP). Os erros de posicionamento do alvo foram calculados e convertidos em ajustes da mesa em centímetros. Erros de posicionamento menores que 2 mm em qualquer dimensão foram considerados aceitáveis para efetuar o tratamento. Caso este erro fosse maior que 2 mm em qualquer direção, corrigiu-se a mesa conforme o erro anterior e uma nova CBCT (CBCTpós-correção) foi adquirida para verificar qualquer erro residual e confirmar a precisão da posição do alvo.

4.5 DELINEAMENTO DAS ESTRUTURAS

Todas as imagens de cada fração de cada paciente foram transferidas para o sistema de planejamento radioterápico. Foi realizada a delimitação dos volumes-alvo (GTV e CTV) e dos tecidos saudáveis como medula espinhal e pulmões, em todas as CBCTpré-correção e CBCTpós-correção conforme a delimitação dessas estruturas na tomografia de planejamento. Os tecidos saudáveis e o tumoral foram delimitados por um único médico para evitar mudanças de delimitação em função de profissionais

diferentes. As doses recebidas por estas estruturas foram calculadas de acordo com a distribuição de dose do planejamento inicial.

4.6 PARÂMETROS DOSIMÉTRICOS

O histograma de dose-volume (DVH) foi calculado para a tomografia de planejamento (TACplan) e para a CBCTpré-correção e a CBCTpós-correção. Para cada estrutura, análises dosimétricas foram realizadas e registradas conforme o protocolo. As doses absolutas e relativas foram calculadas para cada órgão de risco de acordo com seu parâmetro específico. A dose de irradiação que 99% e 95% do GTV e do CTV, bem como a dose média recebida pelo CTV (CTVmédio), foi obtida diretamente do DVH e registrada em planilhas. A dose máxima pontual para a medula espinhal (Dmed) foi registrada, uma vez que este órgão é considerado órgão em série. O volume de pulmão recebendo 20 Gy (V20), 12.5 Gy (V12,5), 10 Gy (V10) e 7 (V7) Gy foi calculado uma vez que este órgão é considerado órgão em paralelo.

Para volume alvo (GTV, CTV,) a dose recebida por 99% e 95% do volume (D99 e D95) foi calculada antes e depois da correção da mesa de tratamento.

4.7 ESTATÍSTICA

Os dados relativos a estas variáveis nos momentos da tomografia de planejamento (TACplan), CBCTpré-correção e CBCTpós-correção, foram individualizados a cada paciente por meio do cálculo da média aritmética. Tais valores foram subtraídos das respectivas variáveis obtidas no momento de planejamento.

As diferenças resultantes foram avaliadas quanto ao seu padrão de distribuição de dados por meio do teste de Lilliefors. Após verificar que todas as variáveis apresentavam tendência à normalidade, as diferenças das variáveis relativas aos momentos de CBCTpré-correção e CBCTpós-correção foram comparadas por meio do teste t para amostras independentes. O nível de significância (p) utilizado foi de 0,05. Os testes foram realizados no programa Statistica 7.0.

5 RESULTADOS

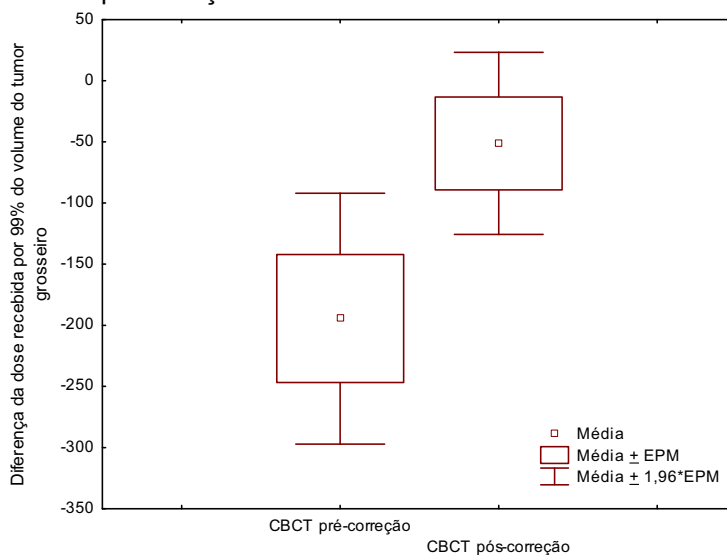
Um total de 20 pacientes recebeu o esquema de hipofracionamento com SBRT no período analisado. Vinte tomografias de planejamento (TACplan) e 162 cone-beamCTs (85 CBCTpré-correção e 77 CBCTpós-correção) foram avaliadas e comparadas. Oito (9,4%) das 85 CBCTpré-correção demonstraram erro menor que 2 mm e não foi necessário mover a mesa antes do tratamento. Todos os outros tratamentos foram submetidos à correção da mesa e, portanto foram submetidos à CBCTpós-correção.

5.1 VARIAÇÃO DE DOSE NO VOLUME ALVO

A dose em 99% (D99) e em 95% (D95) do GTV e CTV e CTVmédio foi verificada na tomografia de planejamento (TACplan), CBCTpré-correção e CBCTpós-correção. Esses valores foram utilizados com a finalidade de determinar a discrepância entre as doses antes e depois da correção da mesa em relação à TACplan.

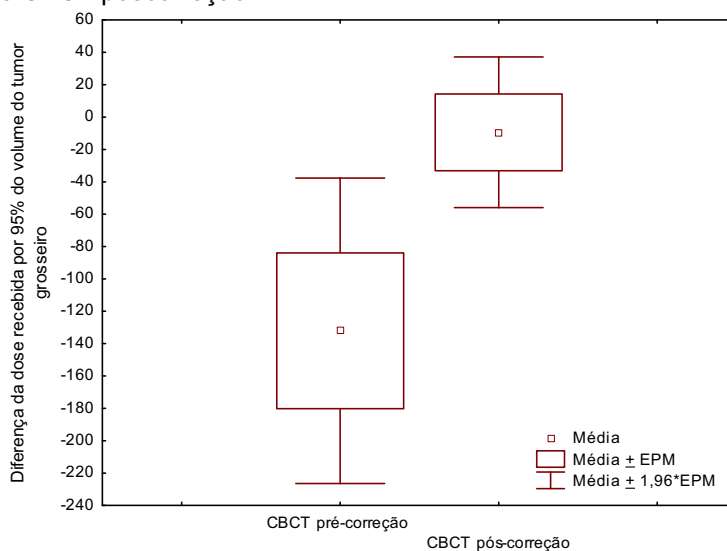
Contudo, em relação às variáveis 'Diferença da dose recebida por 99% do volume do tumor grosseiro' ou GTVD99, e 'Diferença da dose recebida por 95% do volume do tumor grosseiro' GTVD95, foi possível verificar diferenças estatísticas significativas entre os momentos de CBCTpré-correção e CBCTpós-correção ($t=-2,2148$; $p=0,0328$; $t=-2,2854$; $p=0,0280$, respectivamente) (Figura 10 e Figura 11). A média das diferenças observadas para GTVD99, no momento CBCTpré-correção, foi de $-194,5\pm 234,08$ e do momento CBCTpós-correção, $-51,25\pm 169,93$, indicando, portanto, uma menor diferença do momento CBCTpós-correção em relação ao momento de TACplan. Já as médias do GTVD95 foram $-132,06\pm 215,35$ no momento CBCTpré-correção, e $-9,38\pm 106,12$ no momento de CBCTpós-correção.

Figura 10 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças das doses recebidas por 99% do volume do tumor grosseiro na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT pós-correção



Fonte: a autora, 2011.

Figura 11 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças das doses recebidas por 95% do volume do tumor grosseiro na TACplan, CBCTpré-correção e CBCT pós-correção.

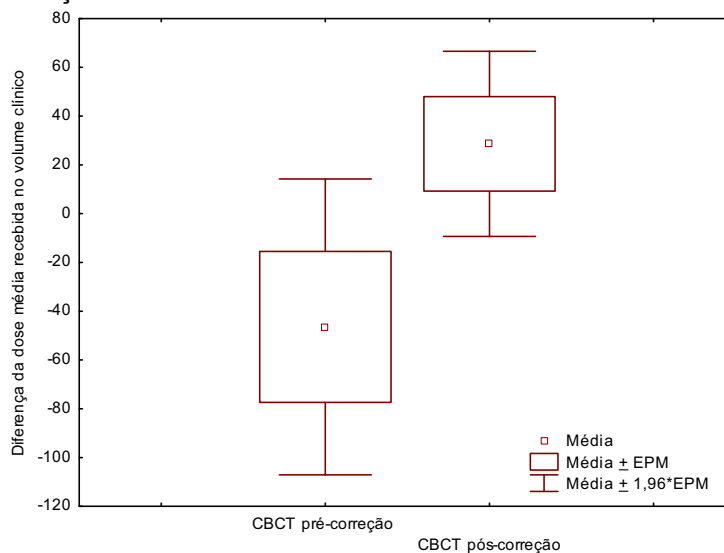


Fonte: a autora, 2011

Em relação às diferenças das doses médias recebidas no volume clínico médio, ou CTVmédio, foi possível verificar que houve diferenças estatísticas significativas ($t=-2,0563$; $p=0,047$), observando uma média de diferença no momento de CBCTpré-correção equivalente a $-46,40 \pm 138,32$, e no momento de CBCTpós-

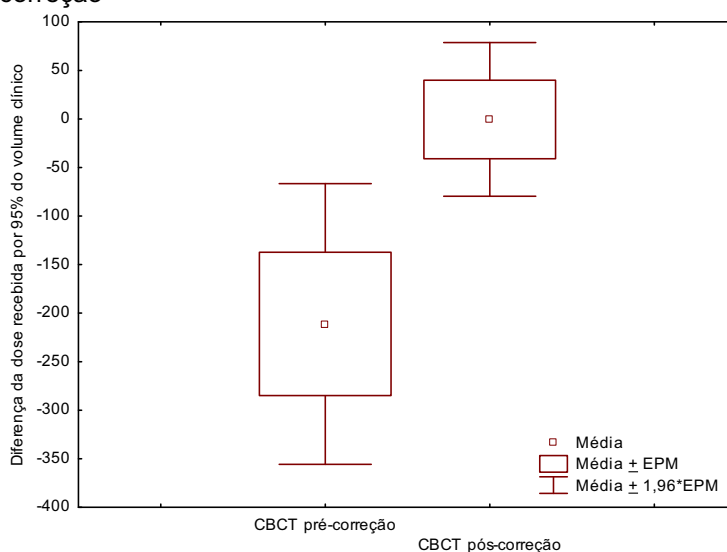
correção, equivalente a $28,63 \pm 86,58$ (Figura 12). Em relação às diferenças das doses recebidas por 95% do volume clínico, ou CTVD95, também foram observadas diferenças estatísticas significativas ($t=-2,5054$; $p=0,017$), sendo que o momento CBCTpré-correção apresentou uma média de $-211,13 \pm 329,83$ e no momento de CBCTpós-correção, $-0,44 \pm 180,67$ (Figura 13). Interpreta-se, portanto, que o CBCTpós-correção apresenta em média uma menor diferença em relação a TACplan em ambas as variáveis.

Figura 12 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças das doses médias recebidas no CTVmédio na TACplan, CBCTpré-correção e CBCTpós-correção



Fonte: a autora, 2011

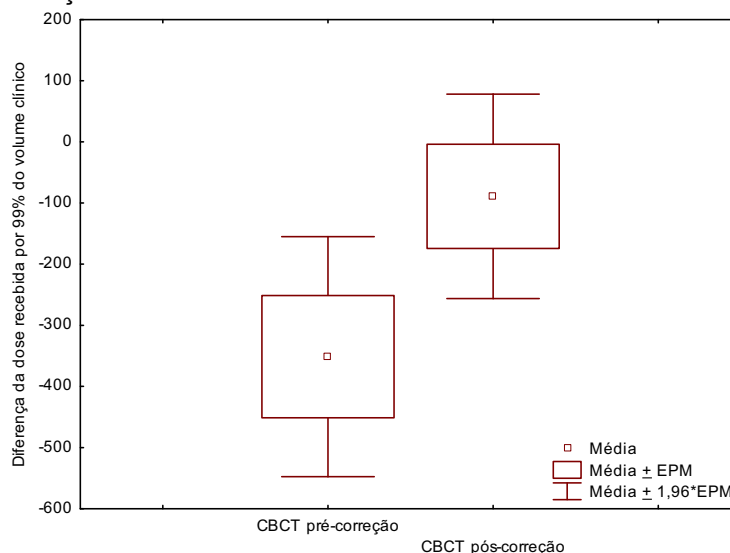
Figura 13 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças das doses recebidas por 95% do tumor clínico na TACplan, CBCTpré-correção e CBCTpós-correção



Fonte: a autora, 2011

Ao analisar as diferenças das doses recebidas por 99% do volume clínico, ou CTVD99 foi possível verificar uma tendência à significância estatística ($t=-1,9936$; $p=0,053$), observando uma média de $-351,25 \pm 447,59$ na CBCTpré-correção e $-89,06 \pm 381,57$ no momento de CBCTpós-correção. Pode-se interpretar que há uma tendência do momento de CBCTpós-correção ser mais próximo aos valores de TACplan (Figura 14).

Figura 14 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças das doses recebidas por 99% do tumor clínico na TACplan, CBCTpré-correção e CBCTpós-correção.



Fonte: a autora, 2011

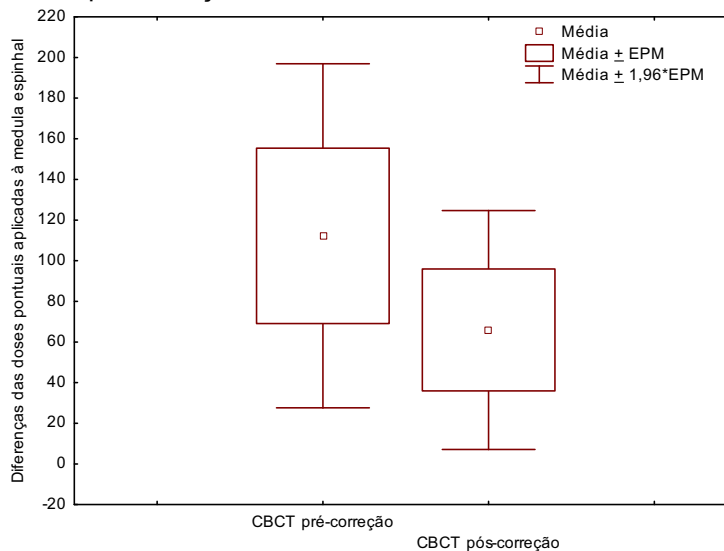
5.2 VARIAÇÃO DE DOSE EM ÓRGÃOS DE RISCO

5.2.1 Medula espinhal

Em relação à variável 'Dose Pontual na Medula Espinhal' ou Dmed, foi possível verificar que não houve diferenças estatísticas significativas entre as diferenças das doses pontuais dos momentos de CBCTpré-correção e CBCTpós-correção, ou seja, as diferenças observadas em relação ao momento da tomografia de planejamento (TACplan) foram semelhantes tanto durante o posicionamento inicial como no reposicionamento do paciente ($t=0,8812$; $p=0,38$) (Figura 15).

Foi possível avaliar também em relação aos tecidos saudáveis que não houve significância estatística quando comparadas às médias simples. Mas, ao comparar as diferenças pareadas (ou seja, diferença do valor de cada paciente em relação ao momento de planejamento) pode-se observar a existência das diferenças entre a CBCTpré-correção e o CBCTpós-correção.

Figura 15 - Média, Erro Padrão da Média e Intervalo de confiança das diferenças das doses pontuais aplicadas à medula espinhal na TACplan, CBCTpré-correção e CBCTpós-correção

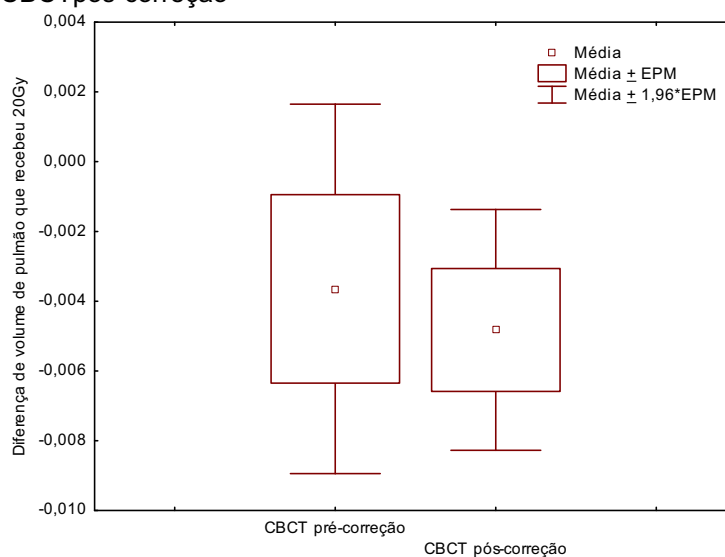


Fonte: a autora, 2011

5.2.2 Pulmões

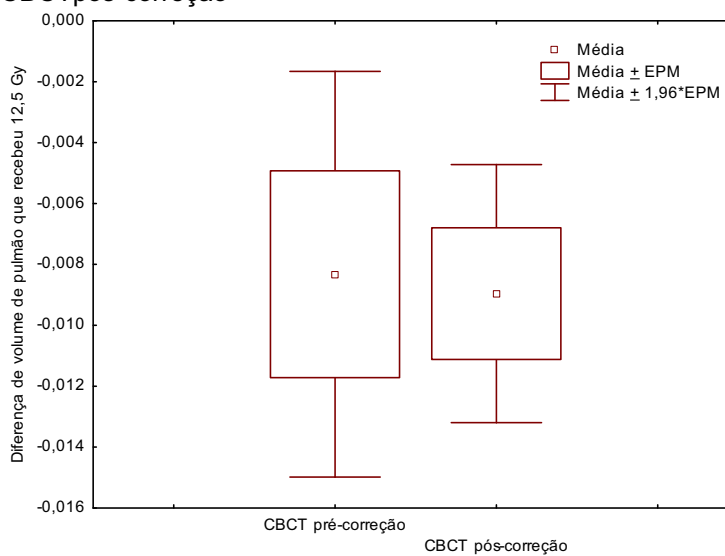
Em relação às diferenças da dose no volume de pulmão que recebeu 20 Gy em momentos de CBCTpré-correção e CBCTpós-correção, foi possível verificar a inexistência de diferenças estatísticas significativas ($t=0,3653$; $p=0,7169$) (Figura 16), assim como nas concentrações de 12.5 Gy ($t=0,1584$; $p=0,875$) (Figura 17), 10 Gy ($t=0,1372$; $p=0,8916$) (Figura 18) e 7 Gy ($t=0,1167$; $p=0,9077$) (Figura 19).

Figura 16 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças dos volumes do pulmão que receberam 20 Gy na TACplan, CBCTpré-correção e CBCTpós-correção



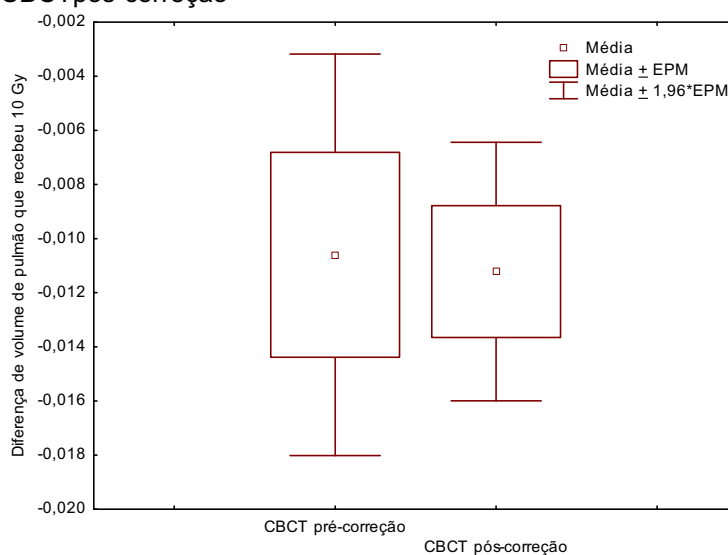
Fonte: a autora, 2011

Figura 17 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças dos volumes do pulmão que receberam 12.5 Gy na TACplan, CBCTpré-correção e CBCTpós-correção



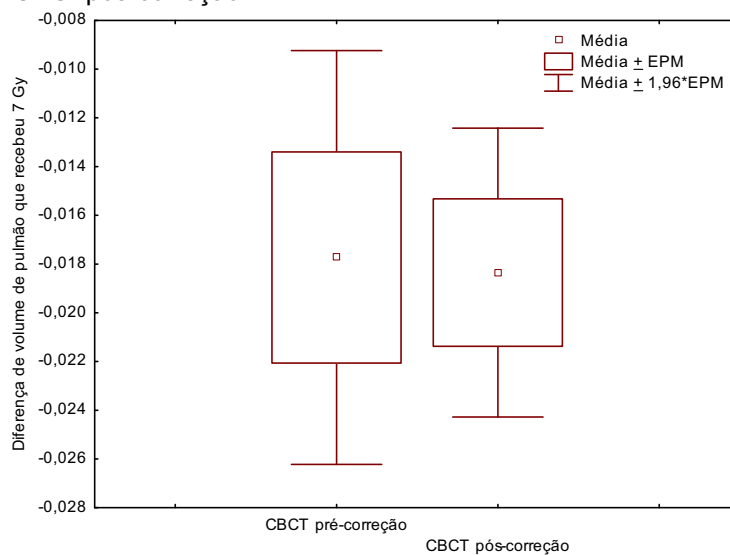
Fonte: a autora, 2011

Figura 18 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças dos volumes do pulmão que receberam 10 Gy na TACplan, CBCTpré-correção e CBCTpós-correção



Fonte: a autora, 2011

Figura 19 - Média, Erro Padrão da Média e intervalo de confiança das diferenças dos volumes do pulmão que receberam 7 Gy na TACplan, CBCTpré-correção e CBCTpós-correção



Fonte: a autora, 2011

6 ANÁLISE E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Esse estudo avaliou a influência da radioterapia guiada por imagem no posicionamento diário de pacientes portadores de câncer de pulmão tratados com radioterapia estereotáxica corpórea e esquema de hipofracionamento. Os dados foram obtidos por meio de CBCTs antes e depois da correção volumétrica da posição dos pacientes em comparação com a tomografia de planejamento inicial dos pacientes.

Muitos estudos com radioterapia estereotáxica corpórea têm sido conduzidos tanto em lesões pulmonares iniciais quanto em lesões metastáticas em pulmão devido a sua alta prevalência, altas taxas de mortalidade associada ao câncer e a necessidade de introduzir novos tratamentos para estas condições clínicas. Ainda não existe um estudo randomizado comparando a sobrevida e toxicidade do tratamento cirúrgico com a SBRT. A experiência vem, principalmente, de pacientes que não possuem condições clínicas para cirurgia e que necessitam de algum tipo de tratamento. A radioterapia convencional demonstrou índices insatisfatórios para o controle local da doença e altos índices de morbidade. Porém, foi a escolha de tratamento para esses pacientes sem outra opção terapêutica por muitos anos. A radioterapia estereotáxica extracraniana cria um novo conceito de radioterapia extremamente localizada, efetiva, segura e viável. Alguns obstáculos seriam o custo da implementação desta tecnologia em centros de tratamento radioterápico e treinamento adequado de toda equipe envolvida na execução do processo.

Em virtude do alto gradiente de dose inerente ao tratamento com radioterapia estereotáxica corpórea, as diferenças entre as doses planejadas e efetuadas foram significativas. Em 91,6% dos casos, erros de posicionamento inicial foram maiores que 2 mm. Em um tratamento com margens limitadas como é a radioterapia estereotáxica corpórea, estes dados podem se traduzir em erro do volume alvo e irradiação desnecessária de tecido sadio. Em termos clínicos, haveria um aumento nas taxas de recorrência local dos tumores e aumento nas taxas de morbidade relacionada ao tratamento. Caso esses erros ocorressem sistematicamente no mesmo paciente, esses riscos aumentariam significativamente, uma vez que tecidos sadios receberiam a dose total de tratamento e o volume alvo receberia dose insuficiente para morte tumoral. Com o tratamento cirúrgico isso não aconteceria, uma vez que o cirurgião visualiza diretamente seu volume alvo e conduz a cirurgia

baseado na anatomia do paciente. Até o momento, nenhum trabalho demonstrou se, clinicamente, esses erros de posicionamento inesperados reduziram o controle local ou aumentaram a morbidade do tratamento.

Inúmeros trabalhos demonstraram os benefícios do tratamento com SBRT em pacientes com tumores de pulmão iniciais. A maioria dos trabalhos de SBRT publica seu próprio esquema de fracionamento, dificultando análise comparativa entre os trabalhos e a dose de resposta clínica para este tipo de tumor. As taxas de controle local destas instituições são similares, independente do esquema de fracionamento adotado. As discrepâncias entre as doses efetuadas são tão grandes, que, em estudos com poucos pacientes o impacto clínico desses esquemas pode estar relacionado à acurácia de cada centro. Esses estudos documentam que, sem a correção do posicionamento do paciente no momento de se entregar a dose de irradiação prescrita, houve diferença significativa na perda de dose no volume alvo.

Para pacientes com intenção curativa de tratamento, um erro na irradiação do alvo a ser tratado é, normalmente, mais sério que uma complicação por irradiação de tecido sadio. Em muitos tumores, a recorrência é mais difícil de administrar pela sua alta morbidade e pode, também, resultar em mortalidade por evolução da doença. Alguns advogam que a cobertura do alvo com a dose de prescrição não deve ser comprometida em função de redução de riscos de irradiação de tecido sadio. Alguns trabalhos demonstraram uma redução na sobrevida de pacientes que tiveram margens reduzidas em função da tentativa de diminuir dose em tecido sadio. Os resultados referentes às diferenças de dose recebida por 99% e 95% do tumor grosseiro (GTV) e do volume alvo clínico (CTV) indicam um melhor posicionamento do paciente após a CBCTpós-correção, ou seja, um aperfeiçoamento no posicionamento diário de pacientes que tratam com altas doses em poucas frações. Em todos os parâmetros de cobertura do volume alvo (GTV e CTV) os valores encontrados no momento de CBCTpós-correção estiveram mais próximos aos valores de tomografia de planejamento (TACplan) indicando que, a radioterapia guiada por imagem aprimora o posicionamento dos pacientes submetidos a hipofracionamento de pulmão.

Em relação aos tecidos sadios, não houve diferença significativa nas doses entre TACplan, CBCTpré-correção e CBCTpós-correção. Em uma segunda análise para medula espinhal, a diferença de dose não foi significativa entre as imagens, porém, em números absolutos, percebeu-se que, em relação à tomografia de

planejamento, a dose da medula foi superior em ambos os CBCTs. Esse aumento das doses na medula no momento do tratamento, independente do reposicionamento não foi estatisticamente significativo, contudo, em se tratando de tecidos sadios em que, qualquer dose a mais pode ser incapacitante ou até fatal para o paciente, esse fato deve ser considerado no momento do tratamento.

Considerando as diferenças de dose recebidas pelo pulmão, este parâmetro também não demonstrou diferença estatisticamente significativa quando comparamos a diferença de dose entre as TACplan, CBCTpré-correção e CBCTpós-correção. Como se trata de um tecido sadio em que a dose recebida pode significar limitações na qualidade de vida do paciente, uma segunda análise estatística, desta vez, com doses absolutas também foi realizada. O fenômeno observado foi o oposto do ocorrido com a medula espinhal. Em doses absolutas e comparando o V20, V12.5, V10 e V7 nas três imagens coletadas, a dose no momento de efetuar o tratamento, tanto no CBCTpré-correção quanto CBCTpós-correção foi inferior à dose no momento do planejamento. Uma redução na dose recebida, uma vez que o planejamento foi aprovado por um médico radioterapeuta, não implicaria em consequências mais graves para o paciente, mas certamente deve ser considerada. Em casos de tecido sadio muito próximo ao tecido alvo, ambos os volumes devem ser cuidadosamente analisados a cada fração para que não haja aumento na toxicidade relacionada ao tratamento desses tumores. Caso haja alguma mudança na imagem obtida durante as frações, é prudente considerar um replanejamento, uma vez que a anatomia pode mudar a cada fração. É necessário cuidado e atenção especial aos tecidos sadios adjacentes ao campo de tratamento com hipofracionamento. Órgãos como a medula espinhal e pulmões são sensíveis a radiação e, se lesados, podem acarretar em sequelas irreversíveis causadas pelo tratamento.

Diante de tantos resultados clínicos e dosimétricos inúmeras perguntas ainda permanecem não respondidas e devem ser analisadas em trabalhos futuros. Qual é o esquema de fracionamento ideal de radioterapia estereotáxica corpórea para tumores de pulmão não-pequenas células? Quais são os índices de toxicidade em longo prazo (acima de 10 anos) e as taxas de controle local nos casos de tumores de pulmão iniciais? E para lesões metastáticas para pulmão? Existe uma tecnologia mais adequada e segura para este tipo de tratamento radioterápico? Quais são as margens que devem ser usadas neste tipo de tratamento? Trabalhos randomizados

tanto de SBRT e cirurgia quanto para esquemas de fracionamento devem responder as perguntas mais importantes. Com a implementação da SBRT na radioterapia, ensaios clínicos são incentivados para que os conhecimentos e as limitações deste método possam ser ampliados.

A radioterapia guiada por imagem para lesões iniciais de pulmão é um tratamento de alta tecnologia na radioterapia e que promete aperfeiçoar os tratamentos de câncer. A radioterapia estereotáxica extracraniana é a administração de um tratamento de extrema precisão, com altas doses de radiação conformacionada ao volume alvo e doses mínimas em tecidos sadios circunjacentes. Esta técnica explora o fato de que a tolerância dos tecidos sadios adjacentes é dependente de volume e que existe uma resposta biológica em função da dose por fração administrada.

Com esta técnica margens ao redor do volume tratado estão cada vez mais econômicas, diminuindo-se a toxicidade do tratamento radioterápico. Avanços em exames de imagem, computadores, sistemas de planejamento e no acelerador linear tem permitido que a execução desses tratamentos se torne rotina nos grandes centros de radioterapia. A radioterapia estereotáxica corpórea demonstra ser um tratamento eficaz e seguro com índices importantes de controle local e baixa toxicidade em tumores de pulmão em estádios iniciais.

7 CONCLUSÃO

Esse estudo avaliou a influência da radioterapia guiada por imagem no posicionamento diário dos pacientes portadores de câncer de pulmão tratados com radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT) em esquema de hipofracionamento. Foi demonstrado que a radioterapia guiada por imagem aprimora o posicionamento diário dos pacientes portadores de câncer de pulmão tratados com SBRT.

As doses efetuadas nos tecidos alvo e em tecidos sadios foram avaliadas e demonstraram a importância de correção diária do posicionamento do paciente antes da aplicação da radioterapia após o posicionamento inicial dos pacientes com as coordenadas estereotáxicas e tatuagens da pele. As diferenças entre dose planejada e dose efetuada foram significantes, com resultados superiores com a utilização da radioterapia guiada por imagem. As diferenças de dose entre o planejado e a efetuada foram significativamente superiores à dose nos parâmetros do volume alvo utilizando-se correção do posicionamento. Para tecidos sadios as doses calculadas com e sem correção do posicionamento variou independente do uso da correção do posicionamento. Isto sugere que as estruturas críticas adjacentes ao volume alvo devem ser consideradas durante o registro das imagens no sistema de planejamento, dependendo da sua proximidade do tecido irradiado. Para fins de posicionamento, a radioterapia guiada por imagem com CBCT é um método confiável, viável e seguro para correção do volume alvo no momento da radioterapia.

REFERÊNCIAS

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CÂNCER. *AJCC Cancer Staging Handbook: from the ajcc cancer staging manual*. 7nd ed. [S.I.] : Springer, 2010

ARIMOTO, T. et al. *Small volume multiple non-coplanar arc radiotherapy for tumors of the lung, head and neck and the abdominopelvic region*. Tokyo: Elsevier, 1998.

BAUMANN, P. et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotatic body radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, v.27, p.3290-6, 2009.

BEL, A. et al. A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. *Radiotherapy and Oncology*, v. 29, p. 253-260, 1993.

BENTEL, G.C. *Radiation Therapy Planning*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1996.

BLOMGREN, H. et al. Radiosurgery for tumors in the body: clinical experience using a new method. *Journal of Radiosurgery*. v.1, p. 63-74, 1998.

BOER, D.; SORNSEN, V.; SENAN, S. Analysis and reduction of 3D systematic and random setup errors during the simulation and treatment of lung cancer patients with CT-based external beam radiotherapy dose planning. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 33, p. 857-868, 2001.

BORST, G.R. et al. Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*, v. 91, p. 307-313, 2009.

BOSCH, A. Supra-lethal dose : concept never explained. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 1, p. 1027-1029, 1976

BRADLEY, J.D . et al.. Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with stage I non-small cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 56, n.2, p. 342-347, 2003.

_____; GRAHAM, M.V.; WINTER, K.W. Acute and late toxicity results of RTOG 9311: a dose escalation study using 3D conformal radiation therapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 57, n.2 (Suppl), 2003.

_____. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: A phase I-II dose escalation study using three-dimensional conformal radiation therapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 54, n.4, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2010

_____. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *TNM: classificação de tumores malignos*. 6^ª ed. DF, Brasília : MS, 2004.

- BUSCHER, M. The building of free-form customized immobilizers. *Medical Dosimetry*, v. 15, n.1, p. 17-18, 1990.
- BUKOVITZ,, A.G. Three-dimensional dose distributions for external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 4, p. 493-498, 1978.
- CHANG, D.T. et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases. A pooled analysis. *Cancer*, mar 22, 2011.
- COX, J.D.; CHANG, J.Y.; KOMAKI, R. Image-guided radiotherapy of lung cancer. Informa Healthcare USA, New York, 2008.
- CRAIG, T. et al. Considerations for implementation of target volume protocols in radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v.49, p. 241-250, 2001.
- CREUTZBERG, C.L. et al. A quality control study of accuracy of patient positioning in irradiation of pelvic fields. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 34, p. 697-708, 1996.
- DEVEREUX, C.; GRUNDY, G.; LITTMAN, P. Plastic molds for patient immobilization. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 1, p. 553-557, 1976
- DISCHE, S.; WARBURTON, M.F.; SAUNDERS, M.I. Radiation myelitis and survival in the radiotherapy of lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 15, p. 75-81, 1988.
- DOSORETZ, DE; KATIN, MJ; BLITZER, PH. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: Results and implications for future treatment strategies. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 24, p. 3-9, 1992.
- _____. et al. Medically inoperable lung carcinoma of the lung: The role of radiation therapy. *Seminars in Radiation Oncology*, v. 6, n. 2, p. 98-104, 1996.
- DRAKE, D.G.; JAFFRAY, D.A.; WONG, J.W . Characterization of a fluoroscopic imaging system for kV and MV radiography. *Medical Physics*, v. 27, n. 5, p. 898-905, 2000.
- DRZYMALA, R.E. et al. Integrated software tools for the evaluation of radiotherapy treatment plans. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 30, n. 4, p. 909-919, 1994.
- DWAMENA, B.A. et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s- meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. v. 213, p. 530-536, 1999.
- EKBERG, L. et al. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiotherapy and Oncology*, v.48, p.71-77, 1998.
- ELEKTA. Imagem do acelerador linear com tomógrafo associado (CBCT). Disponível em: <<http://www.elekta.com>>. Acesso em: 10 maio 2011.

ELLIS, F. Dose time and fractionation: a clinical hypothesis. *Clinical Radiology*, v. 20, n. 1, p.1-7, 1969.

EMAMI, B. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 21, p. 109-122, 1991.

FAKIRIS A. et al. Stereotatic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung carcinoma: Four-year results of a prospective phase II study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 75, p. 677-682, 2009

FANG, L. C.; KOMAKI, R. Comparison of outcomes for patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer treated with two-dimensional vs. three-dimensional radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 66, n. 1, p. 108-116, 2006.

FARIA, S. et al. Absence of toxicity with hypofractionated 3-dimensional radiation therapy for inoperable, early stage non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, v. 1, n. 42, 2006.

FIORINO, C. et al. Intra- and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 47, n. 1, p., 1998.

FISCHER, B. et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *New England Journal of Medicine*, v. 361, n.1, p.32-39, 2009.

FORD E.C. et al. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Medical Physics*, v.30, n.1, p. 88-97, 2003.

FOWLER, J.F. Dose-response curves for organ function in cell survival. *The British Journal of Radiology*, v. 56, n. 667, p. 497-500, 1983.

GALKIN, B.M; WUN, R.K.; SUNTHARALINGAN, N. Improved technique for obtaining teletherapy portal radiographs with high energy photons. *Radiology*, v. 127, p. 830-832, 1978.

GARG, M.K.; YAPARPALVI, R.; BEITLER, J.J. Loss of cervical spinal curvature during radiotherapy for head-and-neck cancers: the neck moves too. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 58, p. 185-188, 2004.

GAY, H.A. et al. Isodose-based methodology for minimizing the morbidity and mortality of thoracic hypofractionated radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. v. 91.,2009.

GINSBERG, R.J; RUBISTEIN, L.V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Annals Thoracic Surgery*, v. 60, p. 615-623, 1995.

GRAHAM, M.V. et al. Three-dimensional radiation treatment planning study for patients with carcinoma of the lung. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 29, n. 5, p. 1105-1117, 1994.

GRAHAM, M.V. et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 45, p. 323-329, 1999.

GRILLS, I. et al. Image-guided radiotherapy via daily online cone-beam CT substantially reduces margin requirements for stereotactic lung radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 70, n.4, p. 1045-1056, 2008.

_____. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small cell lung cancer: A comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 57, n. 3, p. 875-890, 2003

HAFFTY, B.G. et al. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 15, n. 1, p. 69-73, 1988.

HAMILTON, A.J. et al. Preliminary clinical experience with linear accelerator-based spinal stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*, v. 66, p. 1-9, 1995.

INTERNATIONAL COMMISSION UNITS AND MEASUREMENTS. *International commission on radiation units and measurements: report no. 50: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy*. International Commission Units and Measurements (ICRU), Bethesda, MD, 1993.

JACKSON, A. et al. Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 31, p. 883-891, 1995.

JAFFRAY, D.A. et al. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 53, n. 5, p.1337-1349, 2002.

_____. A radiographic and tomographic imaging system integrated into a medical linear accelerator for localization of bone and soft-tissue targets. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 45, n. 3, p. 773-789, 1999.

_____; YAN, D.; WONG, J.W. Managing geometric uncertainty in conformal intensity-modulated radiation therapy. *Seminars in Radiation Oncology*, v.9, n.1, p.4-19, 1999.

JAN-JAKOB, S. et al.. Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone-beam CT guidance. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v.74, n. 2, p. 567-574, 2009.

JEREMIC, B.; SHIBAMOTO, Y.; ACIMOVIC, L. Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical I nonsmall cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 38, n. 3, p. 521-525, 1997.

JHAVERI, P. et al. Stereotactic body radiotherapy in the management of painful bone metastases. *Oncology (Williston Park)*, v.22, n.7, p.782-788, , 2008. (discussion 788-789, 796-787).

JIN, J.Y. et al. Impact of fraction size on lung radiation toxicity: hypofractionation may be beneficial in dose escalation of radiotherapy for lung cancers, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 76, n. 3, p. 782-788, 2010.

KETTING, C. et al. Automated planning target volume generation pitting a computer-based tool against human experts. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 37, n. 1, p. 697-704, 1997.

KIJEWSKI, P.K.; BJARNGARD, B.E. The use of computed tomography data for radiotherapy dose calculations. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 4, n. 6, p. 429-435, 1970.

KUPELIAN, P.; WILLOUGHBY, T.; MAHADEVAN, A.; et al. Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 67, p. 1088-1098, 2007.

KRUSE, J.J.; HERMAN, M.G.; HAGNESS, et al. Electronic and portal film images: a comparison landmark visibility and review accuracy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 54 n. 2, p. 584-591, 2002.

LAGERWAARD, F.J. et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 70, n. 3, p. 685-692, 2008.

LARDINOIS, D. et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *New England Journal of Medicine*, 348, p. 2500-2507, 2003.

LAX, I. et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncologica*, v. 33, p. 677-683, 1994.

LEE, S. et al. Stereotactic body frame based fractionated radiosurgery on consecutive days for primary or metastatic tumors in the lung. *Lung Cancer*, v.40, p. 309-315, 2003.

LEKSELL, L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chirurgica Scandinavica*, v. 102, n. 1, p. 316-319, 1951.

LETOURNEAU, D. et al. Cone-beam-CT guided radiation therapy: technical implementation. *Radiotherapy and Oncology*, n. 75, p. 279-286, 2005.

LO, S.S. et al. Stereotactic body radiation therapy: A novel treatment modality. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 7, n. 1, p. 44-54, 2010.

LOVELOCK, D.M. et al. Accurate setup of paraspinal patients using a non-invasive patient immobilization cradle and portal imaging. *Medical Physics*, v. 32, p. 2606-2914, 2005.

LOW, D.A. et al. A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing. *Medical Physics*, n. 30, p.1254-1263, 2003.

LU JIADE, J. *Radiation Oncology, An Evidence-Based Approach*. [S. l.]: Springer, 2008

- MARKS, L.B. et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 76, n.3, p. S10-S19, 2010.
- MARKS, R.D.; SCRUGGS, H.J.; WALLACE, K.M. Technical aid in moving strip abdominal irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 1, p. 161-164, 1975.
- MCGARRY, R. et al. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: Phase I study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 63, n. 4, p. 1010-1015, 2005.
- MOHAMMED, N. et al. Radiographic and metabolic response rates following image-guided stereotactic radiotherapy for lung tumors. *Radiotherapy and Oncology*, v.99, n.1, p. 18-22, 2011.
- MORGAN, T.L.; BANKS, D.A.; KAGAN, R. Radiation therapy port films: a quality assurance study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 42, n. 1, p. 223-227, 1998.
- MORRISON. R.; CLELAND, W.P. The treatment of carcinoma of the bronchus. A clinical trial to compare surgery and supervoltage radiotherapy. *Lancet*, v. 1, p. 137-142, 1963.
- NAGATA, Y. et al. Clinical outcomes of a phase I/II of 48Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 63, p. 1427-1431, 2005.
- NARUKE, T. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery*, v. 96, p. 440-447, 1988.
- NATH, S.K. et al. Locoregional and distant failure following image-guided stereotactic body radiation for early-stage primary lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 23 mar. 2011.
- NEHMEH, S.A. et al. Four-dimensional (4D) PET-CT imaging of the thorax. *Medical Physics*, v. 31, p. 3179-3186, 2004.
- NIMIERKO, A; GOITEIN, M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with critical element architecture. *Radiotherapy and Oncology*, v. 20, p. 166-176, 1991.
- OKEN, M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, v. 5, n. 6, p. 649-55, 1982.
- ONIMARU, R. et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v.56, p. 126-135, 2003.
- ONISHI, H.; SHIRATO, H; NAGATA, Y. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXRT) for stage I non-small cell lung cancer: Update results of 257 patients in

a Japanese multi-institutional study. *Journal Thoracic Oncology* n.2, v.7, p. 94-100. 2007. (Suppl 3).

PAN, H. et al. A survey of stereotatic body radiotherapy use in the United States. *Cancer*, 15 mar., 2011.

PARTRIDGE, M.; TREE, A.; BROCK, J. Improvement in tumor control probability with active breathing control and dose escalation: A modeling study. *Radiotherapy and Oncology*, v. 91, p.325-329, 2009.

PATERSON, R.P. The radical x-ray treatment of the carcinomata. *The British Journal of Radiology*, v.9, p. 671-679, 1936.

PENG, C. et al. Characterizing interfraction variations and their dosimetric effects in prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v.79, n. 3, p. 909-914, 2011.

PEREZ, C. A. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5. ed. Philadelphia : Lippincot Williams & Wilkins, 2008.

PIETERMAN, R.M. et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron-emission tomography. *New England Journal of Medicine*, v. 343, n. 4, p. 254-261, 2000.

PISANI, L. et al. Setup error in radiotherapy: online correction using electronic kilovoltage and megavoltage radiographs. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v.47, n. 3, p. 825-839, 2000.

POTTERS, L. et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 60, n. 4, p. 1026-1032, 2004.

RAHIMIAN, J. et al. Geometrical accuracy of the Novalis steretatic radiosurgery system for trigeminal neuralgia. *Journal of Neurosurgery*, v.101 p.351-355, 2004. (suppl 3).

RIAD, Y.; BUZAID, A.C.; KATZ A. Câncer de Pulmão. 3. ed. São Paulo : Dendrix, 2008.

ROESKE; J.C.; et al. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during the course of external beam radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 33, p.1321-1329, 1995.

ROSENZWEIG, K.E. et al. Results of a phase I dose escalation study in the treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 57, p. 417-418, 2003. (suppl. 2).

RULE, W. et al. Phase I dose-escalation study of stereotatic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Annals of Surgical Oncology*, v.18, n. 4, p. 1081-7, 2011.

SADEGHI, A. et al. Combined Modality treatment for resected advanced non-small cell lung cancer: Local control and local recurrence. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 15, n. 1, p.89-97, 1988.

SCHULTEISS, T.E. The radiation dose-response of the human spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 71, n. 5, p.1455-1459, 2008.

SEPHTON, R.; GREEN, M.; FITZPATRICK, C. A new system for port films. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 16, n. 1, p.251-258, 1989.

SHIELDS, T.W. Surgical therapy for carcinoma of the lung. *Clinics in Chest Medicine*, v. 14, n.1, 1993.

SHIRATO, H. et al. Real time tumor tracking radiotherapy. *Lancet*, v. 353, p. 1331-1332.

SIBLEY, G.S. et al. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: The Duke Experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 40, n. 1, p.149-54, 1998.

SLAWSON, R.G. et al. Once a week vs conventional daily radiation treatment for lung cancer: final report. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v.15, n. 1, p. 61-68, 1988.

SOFFEN, E.M. et al. Conformal static field for low volume low grade prostate cancer with rigid immobilization. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 20, p. 141-146, 1991.

STROMBERG, J.S. et al. Active breathing control (ABC) for Hodgkin's disease: reduction in normal tissue irradiation with deep inspiration and implications for treatment. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v.48, n. 3, p. 797-806, 2000.

SWENSEN, S.J. et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*, 235, p. 259-265, 2005.

TAKEDA, A. et al. Early graphical appearance of radiation pneumonitis correlates with the severity of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy (SBRT) in patients with lung tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v.77, n. 3, p. 685-690, 2010.

TEH, B.S. et al. Versatility of the Novalis system to deliver image-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT) for various anatomical sites. *Technology in Cancer Research and Treatment*, v. 6, n. 4, p. 347-354, 2007.

THILMAN, C. et al. Correction of patient positioning errors based on in-line cone beam CTs: Clinical implementation and first experiences. *Radiation Oncology*, v. 1, n. 16, p. 1-9, 2006.

TIANFANG, L, XING, L. Optimizing 4D cone-beam CT acquisition protocol for external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v.67, n. 4, p. 1211-1219, 2007.

TIMMERMANN, R. et al. Extracranial stereotactic radioablation: Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer. *Chest*, v. 124, n.5, p. 1946-1955, 2003.

_____. et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *The Journal of the American Medical Association*, v.303, p.1070-1076, 2010.

TINGER, A. et al. A critical evaluation of the planning target volume for 3-D conformal radiotherapy of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v.42, n. 1, p. 213-221, 1998.

TOLOZA, E.M.; HARPOLE, L.; McCROY, D.C. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. *Chest*, v.123, p.137S-146S, 2003.

TURRISI, A.T.; GLOVER, D.J.; MASON, B.A. A preliminary report: concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 15, p. 183-187, 1988.

UEMATSU, M. et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer*, v.82, n.6, p.1062-1070, 1998.

UEMATSU, M. et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 51, p. 666-670, 2001.

_____. et al. Intrafractional tumor position stability during computed tomography (CT)-guided frameless stereotactic radiation therapy for lung or liver cancers with a fusion CT and linear accelerator (FOCAL) unit. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 48, p. 443-448, 2000.

VAN HERK, M. et al. Biological and physical fractionation effects of random geometric errors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 57, p. 1460-1471, 2003.

_____. Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, v.14, n.1, p. 52-64, 2004.

YENICE, K.M. et al. CT image-guided intensity-modulated therapy for paraspinal tumors using stereotactic immobilization. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 55, p. 583-593, 2003.

WANG, C.C.; DOPPKE, K. Osteoradionecrosis of the temporal bone – considerations of nominal standard dose. Technical aid in moving strip abdominal irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 1, p. 881-883, 1976.

WEINHOUS, M.S.; PURDY, J.A.; GRANDA, C.O. Testing of a medical linear accelerator's computer control system. *Medical Physics*, v. 17, n. 1, p. 95-102, 1990.

WELTENS, C. et al. Interobserver variations in gross tumor volume delineation of brain tumors on computed tomography and impact of magnetic resonance imaging. *Radiotherapy and Oncology* v.60, p.49-59, 2001.

WILLIAMS, T.E.; THOMAS, C.R.; TURRISI, A.T. Counterpoint: Better radiation treatment of non-small cell lung cancer using new techniques without elective nodal irradiation. *Seminars Radiation and Oncology*, v. 10, n. 4, 2000.

WITHERS, H.R.; TAYOR, J.M.G.; MACIEJEWSKI, B. Treatment volume and tissue tolerance. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 15, p. 751-759, 1988.

WULF, J. et al. Stereotatic radiotherapy of primary lung cancer and pulmonary metastases: a non-invasive treatment approach in medically inoperable patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v.60, p. 186-196, 2004.

ANEXO A – DEFINIÇÕES DE TNM

Definições de TNM

Tamanho do tumor

TX: Tumor primário não pode ser acessado, ou tumor maligno com presença de células neoplásicas em exame de lavado brônquico, sem visualização do tumor em exame de imagem ou broncoscopia.

T0: Sem evidência de tumor primário.

Tis: Carcinoma *in situ*.

T1: Tumor com 3 cm ou menos no seu maior diâmetro, com tecido pulmonar ou pleura visceral adjacente, sem evidência de invasão de brônquio lobar.

T1a: Tumor com 2 cm ou menos no maior diâmetro.

T1b: Tumor com mais de 2 cm e menor do que 3 cm no maior diâmetro.

T2: Tumor com mais de 3 cm e menor do que 7 cm ou tumor com uma ou mais características (envolvimento de brônqui principal, 2 cm ou mais distal à carina, invade pleura visceral, associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende para região hilar mas não envolve todo o pulmão.

T2a: Tumor com mais de 3 cm de diâmetro e menor do que 5 cm.

T2b: Tumor com mais de 5 cm de diâmetro e menor do que 7 cm.

T3: Tumor com mais de 7 cm ou com as características seguintes: invasão de pleura parietal, invasão de parede torácica, envolvimento de diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal ou pericárdio; tumor de brônquio principal (menos de 2 cm distal a carina), associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva do pulmão inteiro ou separado por nódulos no mesmo lobo.

T4: Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer estrutura como mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral, carina.

Acometimento Linfonodal

NX: Linfonodos regionais não podem ser acessados.

N0: Sem acometimento linfonodal.

N1: Metástase em linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou hilar ipsilateral, acometimento linfonodos intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta.

N2: Metástases em linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou linfonodos subcarinais.

N3: Metástases em mediastino contralateral, hilar contralateral, escalenos ipsilateral ou contralateral, linfonodos supraclaviculares.

Metástases à distância

M0: Sem metástases à distância.

M1: Metástases à distância.

M1a: Nódulos tumorais separados em lobo contralateral com nódulos pleurais ou derrame pleural maligno.

M1b: Metástases à distância.

TNM – Grupos Prognósticos

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
Estadio IIB	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0

	T2b	N2	M0	
	T3	N1	M0	
	T3	N2	M0	
	T4	N0	M0	
	T4	N1	M0	
Estadio IIIB	T1a	N3	M0	
	T1b	N3	M0	
	T2a	N3	M0	
	T2b	N3	M0	
	T3	N3	M0	
	T4	N2	M0	
	T4	N3	M0	
Estadio IV	qualquerT	qualquer N	M1a	
	qualquerT	qualquer N	M1b	

ANEXO B - ESCALA DE ZUBROD

Escala de Zubrod:

- 0 – Assintomático. Totalmente ativo e capaz de manter suas atividades diárias normais, sem restrições.
- 1 – Sintomático leve. Deambula e leva atividades normais do dia a dia. Sem restrições.
- 2 – Sintomático. Mantem-se fora do leito em mais de 50% do dia. Capaz de cuidar de si mesmo.
- 3 – Sintomático. Mais de 50% do tempo na cama, porém não restrito ao leito. Capaz de cuidar de si mesmo.
- 4 – Restrito ao leito (não é capaz de fazer atividades sozinho. Totalmente dependente)
- 5 – Óbito

**ANEXO C – TABELA DE TAXAS DE CONTROLE LOCAL COM A
RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA CORPÓREA**

Tabela de taxas de controle local com a radioterapia estereotáxica corpórea:

Estudo	Controle local
Uematsu et al., 2001	94%
Arimoto et al., 1998	92%
Timmermann , 2010	98%
Onimaru et al., 2004	80%
Wulf et al., 2004	95%
Nagata et al., 2005	97%
Lee et al., 2003	90%
Fakiris et al., 2009	88%
Baumann et al., 2009	92%