

ESTUDO DESCRITIVO CORRELACIONAL QUANTO À UTILIZAÇÃO DA PET/ CT VERSUS 4DCT NO PLANEAMENTO DA RADIOTERAPIA DO NSCLC: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

DESCRIPTIVE-CORRELATIONAL STUDY ON THE USE OF PET/ CT VERSUS 4DCT IN NSCLC RADIOTHERAPY PLANNING: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Autores

Joana Lopes - Técnica de Radiologia, Cintramédica, BSc

Luísa Afonso - Radioterapeuta, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, BSc

Sara Ferreira - Professor Adjunto na Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias - Instituto Politécnico de Castelo Branco, PhD

Centro de execução do trabalho:

Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias
Instituto Politécnico de Castelo Branco

Conflitos de interesse:

A equipa de investigação declara a não existência de conflitos de interesse na realização do estudo

Fontes de Financiamento:

Não existiu qualquer fonte de financiamento de contribuição para a realização do estudo

Contacto do autor responsável

Avenida do Empresário
Campus da Talagueira
6000-767 Castelo Branco
saramaferreira@ipcb.pt

Tipo de artigo:

Artigo de Revisão

Resumo

O cancro do Pulmão é a causa mais comum de morte devido a cancro. A RT desempenha um papel importante no tratamento do NSCLC. No planeamento da RT, a CT é normalmente utilizada, porém nem sempre fornece uma definição precisa do volume alvo. O objetivo deste estudo é entender qual das técnicas, 4DCT ou PET/CT, melhor define o volume alvo e se aumenta o controle local da doença. Este estudo consiste numa revisão sistemática da literatura, onde foram utilizados artigos científicos de 2006 a 2018, artigos estes encontrados durante pesquisa realizada em bases de dados, onde foram utilizadas as palavras-chave, os critérios de inclusão e exclusão. Na pesquisa verificou-se que a PET/CT e 4DCT influenciam a definição do volume alvo de diferentes maneiras. A PET/CT fornece uma caracterização biológica do tumor, que vai depender do radiofármaco utilizado. Contudo, a PET/CT não identifica o movimento que a lesão tumoral sofre devido a movimentos respiratórios. A 4DCT fornece informações sobre as alterações que o tumor sofre durante o ciclo respiratório. Além disso é possível na PET/CT incluir um gated respiratório, permitindo uma aquisição 4D-PET/CT. Este estudo demonstrou que tanto a PET/CT quanto a 4DCT são importantes no planeamento da RT, pois influenciam a definição do volume alvo. A PET/CT permite avaliar a necessidade de aumentar a dose e identificar os limites do GTV, a 4DCT permite avaliar os movimentos da lesão. Deste modo surge a necessidade unir estas técnicas, 4D-PET/CT, permitindo ter uma maior informação para a definição do volume alvo.

Palavras-Chave

Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [C04.588.8 94.797.520.109.220.249]; Positron Emission Tomography Computed Tomography [E01.370.350.350.800.700.500]; Four-Dimensional Computed Tomography [E01.370.350.350.810.490]; Computer-Assisted Radiotherapy Planning [E02.950.825]

Abstract

Lung cancer is the most common cause of death from cancer. Radiotherapy plays an important role in the curative treatment of NSCLC, with CT being the basis for radiotherapy planning, but it does not always allow accurate target volume definition. The purpose of this study is to understand which of the techniques, 4DCT or PET/CT, more benefit the definition of target volume and which is associated with greater local control of the disease. This work consists in a systematic literature review. It was used scientific articles from 2006 to 2018, articles found during a research carried out in databases, where the keywords, inclusion and exclusion criteria were used. In the research it was found that PET/CT and 4DCT influence the definition of target volume in different ways. PET/CT provides a biological characterization of the tumor, which will depend on the radiopharmaceutical used. However, PET/CT doesn't identify the movement that the tumor lesion suffers due to respiratory movements. 4DCT provides information about the changes that the tumor undergoes during the respiratory cycle. In addition, it is possible in the PET/CT to include a respiratory gated, allowing a 4D-PET/CT acquisition. This study demonstrated that both PET/CT and 4DCT are important in RT planning because they influence the target volume definition. PET/CT allows to evaluate the need to increase the dose and to identify the limits of the GTV, 4DCT allows to evaluate the movements of the lesion. Therefore, it is necessary to combine these techniques, 4D-PET/CT, allowing to have more information for the definition of the target volume.

Key words

Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [C04.588.8 94.797.520.109.220.249]; Positron Emission Tomography Computed Tomography [E01.370.350.350.800.700.500]; Four-Dimensional Computed Tomography [E01.370.350.350.810.490]; Computer-Assisted Radiotherapy Planning [E02.950.825]

Introdução

O cancro do Pulmão é a causa mais comum de morte devido a cancro em todo o mundo (Baker, Dahele, Lagerwaard, & Senan, 2016; Hochhegger et al., 2015; Konert et al., 2016; Yap et al., 2016). Este é uma lesão maligna, mais frequente no sexo masculino e é dividido principalmente em dois grupos: SCLC (*Small Cell Lung Cancer*/ Cancro do Pulmão de Pequenas Células) e NSCLC (*Non-Small Cell Lung Cancer*/ Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células) (Hochhegger et al., 2015). Aproximadamente 85% dos cancros do pulmão são NSCLC (Hochhegger et al., 2015; Hutchinson & Bridge, 2014; Xiao et al., 2017).

No tratamento do NSCLC, normalmente, é utilizada a RT (*Radiotherapy*/ Radioterapia) em estágio inicial da doença e RT concomitante com quimioterapia em estágio localmente avançado da doença (D De Ruysscher et al., 2017; D. De Ruysscher et al., 2010). No planeamento da RT e no cálculo de dose é utilizada a CT (*Computed Tomography*/ Tomografia Computorizada), como principal método de imagem a três dimensões (Molla et al., 2016; Thorwarth, 2015). Porém, com o avanço das tecnologias, a PET/CT (*Positron Emission Tomography*/ *Computed Tomography*/ Tomografia por Emissão de Positrões/ Tomografia Computorizada) começou a ser introduzida no planeamento do tratamento de RT no cancro do pulmão. Esta técnica permite selecionar os doentes para tratamento de RT com intuito curativo, verificar a existência de metástases e ainda contribui na definição do volume alvo (Hanna, Carson, et al., 2010; Molla et al., 2016). Além da PET/CT, também começou a ser utilizada a CT de planeamento sincronizada com a respiração, a 4DCT (*Four-Dimensional Computed Tomography*/ Tomografia Computorizada a Quatro Dimensões), que permite obter imagens volumétricas de várias fases do ciclo respiratório, possibilitando a caracterização dos movimentos respiratórios do doente (Molla et al., 2016). Assim colocaram-se as seguintes questões do estudo: Qual o contributo da PET/CT no planeamento da RT?; Qual o contributo da 4DCT no planeamento da RT?; Deve-se utilizar apenas CT ou PET/CT no planeamento da RT?; Deve-se utilizar apenas CT ou 4DCT no planeamento da RT?; Será possível diminuir as margens do volume alvo com a PET/CT ou com a 4DCT?; Será que com a técnica PET/

CT é possível diminuir as doses nos órgãos de risco e a radiotoxicidade?; Será que com a técnica 4DCT é possível diminuir as doses nos órgãos de risco e a radiotoxicidade?; Será que é utilizada a 4D-PET/CT no planeamento da RT?

Deste modo, o objetivo principal é perceber qual das técnicas, PET/CT ou 4DCT, beneficia mais a definição do volume alvo no planeamento da RT no NSCLC. Como objetivos específicos deste trabalho colocam-se os seguintes: Verificar as vantagens e desvantagens de cada uma das técnicas; Verificar a utilidade que cada técnica de planeamento tem na definição do volume alvo; Verificar se a utilização dessas mesmas técnicas pode estar associado a um maior controlo local da doença; Identificar as limitações que a 4DCT e a PET/CT apresentam no planeamento da RT; Verificar a utilidade da 4D-PET/CT no planeamento da RT.

Podem ainda ser colocadas as seguintes hipóteses do estudo: Há relação entre a utilização da PET/CT no planeamento da RT e um maior controlo local da doença; Há relação entre a utilização da 4DCT no planeamento da RT e o maior controlo local da doença; H3- Há relação entre a imagem PET/CT e o radiofármaco utilizado; H4- Há relação entre a utilização de boost quando usada a PET/CT no planeamento da RT; H5- Há relação entre a PET/CT e a diminuição do volume alvo a ser irradiado; H6- Há relação entre a 4DCT e a diminuição do volume alvo a ser irradiado; H7- Há relação entre a utilização da 4D-PET/CT e uma melhor definição do volume alvo.

Metodologia de pesquisa

Este artigo consiste numa revisão sistemática da literatura, onde foram analisados artigos científicos de 2006 a 2018, sendo que a pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *B-on*, *NCCN*, *ScienceDirect* and *Elsevier*. Foi utilizada a seguinte lógica booleana: “PET/CT and 4DCT in NSCLC”, “PET/CT in planning radiotherapy for NSCLC”, “PET/CT or 4DCT in NSCLC”, “4DCT in planning radiotherapy for NSCLC”, “4D PET/CT in NSCLC”. A pesquisa resultou em 254 artigos analisados, dos quais 194 foram excluídos por critérios específicos. Deste modo, 60 artigos foram selecionados e incluídos neste estudo, por critérios de inclusão, que se apresentam esquematizados na figura 1.

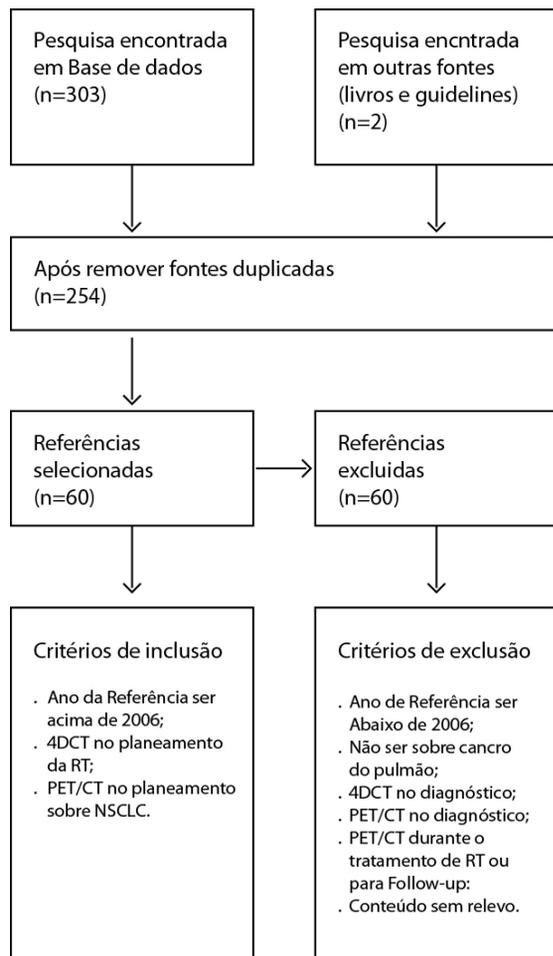


Figura 1: Fluxograma da seleção da pesquisa realizada para o estudo. Fonte: Autoria Própria

Cancro do Pulmão (NSCLC)

O NSCLC é constituído por dois subtipos principais, o adenocarcinoma e carcinoma das células escamosas (Woody et al., 2017). Segundo o autor Wolthaus et al. (2008), o NSCLC está associado a um mau prognóstico, com uma taxa de sobrevivência de 15% a 20% em 5 anos (Wolthaus et al., 2008; Xiao et al., 2017). O NSCLC é um cancro complicado de tratar com RT, pelos seguintes fatores: movimento respiratório, órgãos de risco com baixa tolerância de dose e dificuldades a nível dosimétricos devido à presença de heterogeneidades teciduais (Liao et al., 2010).

No tratamento do NSCLC, o SBRT (*Stereotactic Body Radiotherapy/ Radioterapia Estereotáxica Corporal*) é uma técnica de tratamento de RT que tem vindo a ser utilizada com preferência em doentes num estágio inicial, que são inoperáveis devido a comorbilidades médicas ou quando o doente recusa a resseção cirúrgica (Cole, Hanna, Jain, & O'Sullivan, 2014; Guckenberger et al., 2009). Esta técnica é caracterizada por utilizar elevadas doses, as margens dadas ao volume alvo serem reduzidas e por ter uma elevada precisão (Hanna et al., 2012; Siva, Thomas, et al., 2015). A esta técnica está ainda associada a uma menor toxicidade para os tecidos normais adjacentes, sendo biologicamente eficaz (Ahmed, Venkataraman, Johnson, Sutherland, & Loewen, 2017). Assim, quando ocorre uma delimitação imprecisa do volume alvo pode ocorrer uma redução da dose administrada ao mesmo (Siva, Chesson, et al., 2015). Segundo a EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Cancro*), o SBRT apresenta taxas de controlo tumoral acima dos 90% em estágio inicial do NSCLC (D De Ruyscher et al., 2017; D. De Ruyscher et al., 2010).

No tratamento do cancro do pulmão localmente avançado, as doses frequentemente utilizadas são de 60 e 70 Gy, porém estão associadas a recidivas e baixa taxa de sobrevida (Vojtíšek et al., 2014). Esta sobrevida está relacionada com a falha no controlo local da doença com RT e quimioterapia (Cole, O'Hare, et al., 2014). Ainda o estudo de Hanna, McAleese et al. (2010) refere que a falta de sucesso da RT radical em NSCLC, está também relacionada com a incapacidade de identificar com precisão a extensão e a localização do volume tumoral (Hanna, McAleese, et al., 2010). Assim a cobertura do volume alvo tem uma elevada importância na eficácia do tratamento de RT (Ahmed et al., 2017). De modo a ultrapassar essas dificuldades é necessário recorrer a métodos de imagem mais recentes no planeamento, capazes de determinar com precisão o volume alvo (Vojtíšek et al., 2014). Por este motivo tornou-se importante tentar diminuir o volume alvo e aumentar a dose administrada, poupando ao máximo possível os OAR's (*Organs at Risk/ Órgãos de Risco*) (Vojtíšek et al., 2014). Estes OAR's, são o coração, medula espinhal, esôfago e o pulmão normal (Nestle et al., 2018; Ung, Bezjak, Coakley, & Evans, 2011; Yin et al., 2013). A toxicidade nos OAR's é um fator que limita a dose, o que leva a uma redução da dose total administrada ao volume alvo, que por sua

vez está associado a um menor controlo local da doença e reduzida taxa de sobrevida no cancro do pulmão (Cole, O'Hare, et al., 2014). A toxicidade causada pela RT pode levar a pneumonite, esofagite e complicações cardíacas induzidas pela radiação (Cole, O'Hare, et al., 2014).

CT no planeamento da RT

A CT fornece informações muito importantes da anatomia e densidade eletrónica dos tecidos, que vai ser a base para a dosimetria, pois é crucial para o cálculo da absorção e dispersão da radiação (Macmanus & Leong, 2007). Nas imagens de CT são delimitados o volume tumoral e as estruturas saudáveis adjacentes (Ung et al., 2011). No entanto, a CT é limitada por ter baixa resolução dos tecidos moles e na determinação da extensão do tumor (Ung et al., 2011). Para além disso, existe a variabilidade interobservador na definição do volume alvo na CT, que resulta de fatores como a interpretação variável das diretrizes, baixa diferenciação do volume alvo com as estruturas normais, incorreta interpretação das imagens, baixo contraste, pouco conhecimento da anatomia radiológica e técnicas de imagiologia sub-ótimas (Konert et al., 2016; Mercieca et al., 2018).

Devido aos avanços das técnicas de tratamento de RT, a precisão na entrega do tratamento tem vindo a aumentar e a definição precisa do volume alvo tornou-se muito importante, principalmente quando existe um aumento de dose (Konert et al., 2016). Por este motivo começou a ser necessário a incorporação de outras técnicas de imagem no planeamento, como a PET/CT e a 4DCT, que permite adaptar o tratamento a cada tipo de doente (D. De Ruyscher et al., 2010). As recomendações da EORTC defendem que no planeamento de RT se deve integrar as técnicas PET/CT e 4DCT (D De Ruyscher et al., 2017).

PET/CT no planeamento da RT

Um dos principais objetivos no planeamento do tratamento é a precisão na caracterização biológica do tumor. A caracterização biológica do tumor pode ser feita com a técnica PET, uma vez que fornece informação relativamente à fisiologia, metabolismo e composição molecular do tumor (Schlegel, Bortfeld, Grosu, & Adler, 2006).

A PET é uma técnica de imagem, que tem sensibilidade para detetar lesões tumorais e fazer o seu estadiamento, sendo útil na definição do volume alvo, tendo assim um impacto significativo na escolha da abordagem terapêutica mais adequada (Aristophanous et al., 2012; Christodoulou, Bayman, McCloskey, Rowbottom, & Faivre-Finn, 2014; Konert et al., 2015; Lapa & Lima, 2009; Schlegel et al., 2006; Yin et al., 2013). Além disso, a PET reduz drasticamente a variabilidade interobservador, que se observa quando a mesma lesão tumoral é contornada por diferentes radioncologistas e com níveis de experiência díspar (Y. Duan et al., 2015; Hanna, McAleese, et al., 2010; MacManus et al., 2009; Morarji, Fowler, Vinod, Ho Shon, & Laurence, 2012; Peterson et al., 2013).

Além do que já foi anteriormente mencionado, os doentes com NSCLC quando apresentam atelectasia ou pneumonia obstrutiva, torna-se mais difícil para a CT isoladamente distinguir os limites entre o volume tumoral e o tecido pulmonar, o que leva a uma delimitação imprecisa do volume alvo (Yin et al., 2013). Isto pode levar a uma distribuição de dose do volume alvo insuficiente ou elevado dano no tecido normal circundante (Yin et al., 2013).

A PET/CT consegue identificar o limite entre a atelectasia e a lesão tumoral, o que permite uma maior precisão na delimitação do volume alvo, reduzindo o GTV (Gross Target Volume/ Volume Tumoral Macroscópico) e as complicações após a irradiação (Gijaj-Levra, Ricchetti, & Alongi, 2016; Vojtíšek et al., 2014; Yin et al., 2013). Segundo Grills et al. (2007) e Hanna, McAleese et al. (2010), ao avaliar a delimitação do GTV nos doentes com NSCLC, verificaram que ao comparar o GTV definido na PET co-registado na CT com o GTV definido pela CT isoladamente, 40% dos doentes iriam ter uma subdosagem, no caso de a CT fosse usada isoladamente. O que sugere a utilização da PET na definição do GTV (Grills et al., 2007; Hanna, McAleese, et al., 2010). Contudo as imagens de PET têm o contra de terem baixa resolução espacial, o que leva a uma incerteza na localização do tumor (Aristophanous et al., 2012; Vojtíšek et al., 2014; Zhang et al., 2017). A combinação das imagens funcionais da PET e imagens anatómicas da CT fornecem uma melhor definição do volume alvo (Dubray et al., 2014; Yin et al., 2013; Zhang et al., 2017). Na atualidade, os equipamentos de PET/CT conseguem obter quase ao mesmo tempo as informações fisiológicas e anatómicas (Lapa & Lima,

2009). Esta técnica tem-se verificado muito útil no cancro do pulmão, uma vez que na região do tórax estão presentes órgãos vitais ao ser humano, que se encontram muito próximos uns dos outros, o que torna importante a utilização da PET/CT (Lapa & Lima, 2009). A PET/CT permite uma delimitação do volume alvo com uma maior precisão, ajudando a proteger os tecidos normais circundantes e a reduzir a radio-toxicidade nos tecidos normais, o que melhora a qualidade de vida do doente (Aristophanous et al., 2012; Christodoulou et al., 2014; Lapa & Lima, 2009; Yin et al., 2013). Na realização da PET/CT, o ideal é o doente estar na mesma posição dos tratamentos de RT (Dubray et al., 2014). As recomendações da EORTC referem que a PET/CT deve ser executada na posição e com a respetiva imobilização do tratamento de RT (D. De Ruyscher et al., 2010; Peterson et al., 2013). O doente deve permanecer imóvel durante todo o estudo, deste modo o doente deve estar posicionado de forma confortável e estável, de maneira que seja um posicionamento reprodutível durante os tratamentos de radioterapia, pois este exame pode demorar pelo menos 12-15 minutos. Após a aquisição das imagens PET, são feitas correções de atenuação e posteriormente realiza-se a fusão com as imagens de CT, seguindo-se a delimitação do volume alvo nas imagens de PET/CT (Federsplel & Hogg, 2017). A delimitação do volume alvo pode ser realizada automaticamente pelo valor do SUV (*Standardized Uptake Value*/ Valor de Captação Padronizado) (Konert et al., 2015; Maciejczyk, Skrzypczyńska, & Janiszewska, 2014). O valor do SUV, tem a ver com a captação do radiofármaco pelo tumor, o valor utilizado do SUV pode ser 2,5 ou 40% do SUV máximo, porém não existe um valor definido para tumores malignos (Maciejczyk et al., 2014; Morarji et al., 2012; Yin et al., 2013). Devido a apresentar algumas limitações, como a captação fisiológica normal do radiofármaco pelo coração, reduzindo a razão alvo/fundo (Konert et al., 2015). Ainda o valor do SUV varia com a atividade tumoral que pode estar relacionada com o doente (Konert et al., 2015; Weiss & Korn, 2012). Atualmente as recomendações da IAEA (*International Atomic Energy Agency*/ Agência Internacional de Energia Atómica) referem que a delimitação do volume alvo deve ser realizada apenas com a interpretação visual do observador ou utilizando a delimitação automática seguida de uma correção executada pelo observador (Konert et al., 2015; MacManus et al., 2009). A PET/CT demonstrou ter uma maior especificidade e sensibilidade do que a CT isoladamente (Hanna,

McAleese, et al., 2010; Vojtíšek et al., 2014; Wu et al., 2010). Segundo os estudos de Vojtíšek et al. (2014) e o Konert et al. (2016), a PET/CT no planeamento da RT do NSCLC tem um impacto muito importante na definição do volume alvo (Konert et al., 2016; Vojtíšek et al., 2014). Quando integrada no planeamento da RT, demonstrou um efeito muito significativo na determinação do volume alvo, mudanças de *upstaging* ou *downstaging*, principalmente na identificação de gânglios linfáticos do mediastino e metástases à distância (Hanna, McAleese, et al., 2010). O número de equipamentos PET/CT tem vindo a aumentar, assim como a formação no uso da PET/CT para o planeamento da RT, no sentido de garantir a interpretação adequada da PET/CT, com o objetivo de melhorar os resultados do tratamento de RT (Konert et al., 2016). Segundo o estudo de Peterson et al. (2013) a PET/CT tem uma maior precisão quantitativamente e qualitativamente na definição do volume alvo em doentes com NSCLC em comparação com a CT isoladamente (Peterson et al., 2013). Além do estudo anterior, o estudo de Grills et al. (2007), refere com mais pormenor que a CT e a PET conseguem definir o volume quantitativamente de forma similar, porém apresentaram variações mais substanciais na definição qualitativa do volume alvo. O estudo ainda menciona que a PET fornece informações importantes sobre o metabolismo, que pode levar a um aumento ou redução do volume alvo (Grills et al., 2007). Contudo os estudos de Hanna et al (2012) e Hanna, Carson, et al (2010), referem que o GTV definido pela PET/CT geralmente é maior que o GTV definido pela CT isolada, sugerindo que a PET/CT tem algumas informações sobre o movimento do tumor (Hanna, Carson, et al., 2010; Hanna et al., 2012). Segundo o estudo de Konert et al. (2016), Lee, Kupelian, Czernin, & Ghosh (2012) e de Peterson et al. (2013) a PET/CT com o ¹⁸F-FDG reduz o GTV e a variabilidade interobservador (Konert et al., 2016; Lee, Kupelian, Czernin, & Ghosh, 2012; Peterson et al., 2013). Essa mesma variabilidade pode estar associada à falha geográfica da lesão tumoral (Konert et al., 2016). Ainda Konert et al. (2016) recomenda que o radioncologista e o médico de Medicina Nuclear devem estar ambos envolvidos na definição do volume alvo, sendo ainda necessário realizar uma reunião multidisciplinar de controlo de qualidade para ser discutido o volume alvo (Konert et al., 2016). Além dos autores mencionados anteriormente, os autores Lee et al. (2012) e Yin et al. (2013) defendem que a PET/CT pode melhorar a delimitação do GTV e ajuda a reduzir a dose elevada no pulmão, coração

e esófago, que provoca a toxicidade no tecido, melhora a qualidade de vida do doente e ainda fornece um aumento da taxa de controlo local da doença (Lee et al., 2012; Yin et al., 2013). No caso do volume alvo diminuir, a dose administrada pode ser escalada de modo a aumentar a probabilidade de controlo tumoral, de forma a que toxicidade nos OAR'S permaneça aceitável (Vojtíšek et al., 2014). O autor Yin et al. (2013) ainda refere que a PET/CT pode reduzir a probabilidade de ocorrência de lesão pulmonar induzida pela radiação (Yin et al., 2013).

No NSCLC, a aquisição combinada da PET/CT é agora um método padrão com o ^{18}F -FDG (*Fluorodesoxiglucose/* Fluorodesoxiglucose), pois a fusão mostrou-se superior à CT e PET isoladas (Konert et al., 2015; Konert et al., 2016). O FDG é um análogo da glucose, pelo que é captado em locais de maior consumo de glucose. Uma captação fisiologicamente anormal deste radiofármaco poderá indicar a presença de uma lesão tumoral maligna, considerando o elevado consumo de glucose por estas lesões, devido ao seu metabolismo acelerado (Haubner, 2010; Sindoni et al., 2016). O ^{18}F -FDG permite identificar áreas hipermetabólicas, que necessitem de um *boost* de dose, uma vez que essas áreas podem ser mais resistentes ao tratamento ou com risco de recorrência, preservando os tecidos adjacentes com maior risco de toxicidade (Christodoulou et al., 2014; Thureau et al., 2013). No entanto, a captação de ^{18}F -FDG em tumores é afetada por alguns fatores, como o fluxo sanguíneo tumoral, consumo de glucose, atividade dos GLUTs (*Glucose Transporters/* Transportador de glucose) e da atividade da hexoquinase (MacManus et al., 2009). Considerando que estes fatores não são características únicas de lesões tumorais malignas, o ^{18}F -FDG poderá ser bastante captado em locais de infeção/inflamação, onde há um aumento do metabolismo da glucose, sendo este um potencial falso-positivo (Sindoni et al., 2016). Por este motivo, o melhor método de segmentação do GTV com ^{18}F -FDG na PET/CT permanece controverso, devido à alteração da captação do radiofármaco e redução do tumor durante o tratamento de RT (Thureau et al., 2013). Para ultrapassar as limitações do ^{18}F -FDG, foram testados outros radiofármacos, como o ^{18}F -FMISO (*Fluoromisonidazole/* Fluoromisonidazole) para a avaliação da hipoxia e o ^{18}F -FLT (*Fluorothymidine/* Fluorotimidina) para a avaliação da proliferação tumoral (Thureau et al., 2013). Porém, o ^{18}F -FMISO e o ^{18}F -FLT apresentam como limitação o baixo contraste das imagens, por terem

uma baixa razão alvo/fundo (Thureau et al., 2013). Existem ainda poucos dados sobre a segmentação nas imagens de ^{18}F -FMISO e o ^{18}F -FLT em PET/CT (Thureau et al., 2013).

Além desses radiofármacos, ainda foi testado o ^{68}Ga -MAA (*Gallium-68-Macroaggregated Albumin/* Gálio-68-Macroagregados de Albumina), para avaliar a perfusão pulmonar e verificar quais as zonas do pulmão que se encontram funcionais, para que o planeamento da RT seja adaptado de modo a diminuir a dose no pulmão funcional, sem comprometer a distribuição de dose do volume alvo (Siva et al., 2016).

Segundo o Ahmed et al. (2017), as lesões tumorais do pulmão podem mover-se em todas as direções. O que dificulta a identificação do movimento do tumor, que por sua vez pode levar a uma sub-dosagem do volume alvo (Ahmed et al., 2017). Ainda Cole, O'Hare, et al. (2014), refere que o movimento do tumor é mais evidente quando não estão fixos e estão próximos ao diafragma (Cole, O'Hare, et al., 2014). Em muitas instituições, a PET/CT é adquirida já na posição do tratamento de RT, mas sem compensação ou controlo da respiração, pois presume-se que como a aquisição é lenta, possa conseguir captar o movimento do tumor induzido pela respiração em vários ciclos respiratórios (Aristophanous et al., 2012; Y. Duan et al., 2015; Siva, Chesson, et al., 2015). Assim as imagens da PET representam um mapa do tempo médio da posição da lesão tumoral (Aristophanous et al., 2012; Wu et al., 2010). Porém existe o contra de que a intensidade do sinal da PET varia de acordo com a respiração do doente, o que pode levar a artefactos de movimento que por sua vez reduz o contraste entre a lesão e tecido normal, que por consequência pode sub-estimar a amplitude do movimento da lesão e o tamanho da lesão (Guerra et al., 2014; Siva, Chesson, et al., 2015). No estudo de Siva, Chesson, et al. (2015) foi demonstrado que a delimitação do volume alvo utilizando a PET/CT resulta no risco de perda das margens, devido ao movimento respiratório que leva a uma distribuição de dose do volume alvo inadequada para a técnica SBRT, principalmente quando o volume alvo se localiza no lobo inferior do pulmão (Siva, Chesson, et al., 2015). Para ultrapassar os artefactos relacionados com o movimento respiratório e a incerteza na definição do PTV (*Planning Target Volume/* Volume Alvo Planeado), é utilizada a 4DCT para caracterizar o movimento do tumor induzido pela respiração (Siva, Chesson, et al., 2015).

4DCT no planeamento da RT

Na aquisição da CT de planeamento o movimento da respiração do doente pode introduzir artefactos nas imagens, o que pode levar a uma distorção do SUV da PET, do tamanho e localização do tumor (D. De Ruysscher et al., 2010; Wang et al., 2009). Por este motivo a abordagem convencional para a definição do volume alvo utiliza margens maiores, na ordem de 1 a 2 cm, essas margens eram por sua vez adicionadas ao GTV definido pela CT em respiração livre, criando o PTV (Wang et al., 2009). Por este motivo eram obtidos volumes maiores, que originava um aumento da dose de radiação nos OAR's, que por sua vez podia levar a um aumento da radiotoxicidade (Ahmed et al., 2017; Christodoulou et al., 2014; Cole, O'Hare, et al., 2014; Wang et al., 2009). Por consequência, iria causar a uma limitação de dose, que seria necessário para melhorar o controlo local do NSCLC (Cole, O'Hare, et al., 2014; Wang et al., 2009). Portanto generalizar as margens dadas para todos os doentes pode levar a falhas geográficas do tumor e assim comprometer o controlo local da doença e aumentar o risco de toxicidade do tecido normal, devido a margens do PTV serem maiores (Ahmed et al., 2017). Deste modo foram feitas investigações para ter em conta o movimento respiratório, incluindo um *gated* respiratório (Christodoulou et al., 2014). Os avanços tecnológicos na imagem podem permitir a visualização do movimento do tumor em tempo real, o que permite uma personalização do fornecimento de dose (Cole, O'Hare, et al., 2014).

A informação da 4DCT permite definir o movimento do CTV (*Clinical Target Volume* / Volume Alvo Clínico) para produzir o ITV (*Internal Target Volume* / Volume Alvo Interno), sem ser necessário usar as margens genéricas baseadas na população, que foram determinadas por estatísticas populacionais do movimento fisiológico e respiratório (Cole, O'Hare, et al., 2014). Esta técnica fornece informações sobre a posição, forma e tamanho da lesão em diferentes fases do ciclo respiratório (Y. L. Duan et al., 2014). Assim, a 4DCT tornou-se uma prática frequente nas instituições na delimitação do ITV (Aristophanous et al., 2012). Esta técnica permite avaliar e quantificar com precisão o movimento tumoral médio e a amplitude do movimento do tumor em relação com as estruturas normais circundantes durante a respiração (Ahmed et al., 2017; Mercieca et al., 2018; Nestle et al., 2018; Persson et al., 2010; Persson et al., 2011; Wang et al., 2009). O movimento do tumor depende de vários fatores, como a posição da lesão,

o GTV e as estruturas adjacentes (Cole, O'Hare, et al., 2014).

A aquisição de imagens 4DCT é realizada com o doente a respirar normalmente e em cada posição da mesa vão sendo adquiridos vários cortes num só ciclo respiratório (Schlegel et al., 2006). Para monitorização da respiração, pode ser utilizado um sistema *gated* respiratório que vai ser acoplado à CT (Ahmed et al., 2017). A precisão da definição do volume alvo é superior quando são utilizados múltiplas fases do ciclo respiratório, pois é capaz de explicar o deslocamento do volume alvo durante o ciclo respiratório (Hutchinson & Bridge, 2014). Normalmente são utilizadas dez fases do ciclo respiratório (Li, Ma, Chen, Tang, & Zhang, 2016; Schlegel et al., 2006; Wang et al., 2009). A lesão tumoral pode sofrer alterações na sua localização durante o movimento respiratório e na sua forma volumétrica (Persson et al., 2010; Wang et al., 2009). A forma depende da espessura de corte, colimação do feixe, tamanho e velocidade do movimento da lesão (Persson et al., 2010). Após a aquisição, no processamento de imagem, as imagens em diferentes posições da mesa, mas com a mesma fase do ciclo respiratório vão ser agrupadas (Schlegel et al., 2006). Posteriormente são realizadas reconstruções, de modo a obter uma CT do tórax de cada fase do ciclo, ou seja, obtém-se dez CT ao longo do ciclo respiratório (Nestle et al., 2018; Persson et al., 2010; Persson et al., 2011; Schlegel et al., 2006; Wang et al., 2009). Seguidamente, o GTV é delimitado em cada uma das dez fases para gerar o ITV (Wang et al., 2009).

A abordagem mais comum na delimitação do GTV consiste na utilização das imagens reconstruídas a três dimensões com MIP (*Maximum Intensity Projection* / Projeção de Máxima Intensidade) (Li et al., 2016; Mercieca et al., 2018). O MIP vai apresentar o valor mais elevado de densidade encontrado em cada pixel ao longo do ciclo respiratório, o que vai representar o movimento da lesão. Apesar de as imagens de MIP fornecerem uma diferenciação nítida entre o tecido tumoral e o tecido pulmonar, isso não ocorre quando a diferenciação é entre o tecido tumoral e outros tecidos com densidade semelhante, como por exemplo os vasos sanguíneos, diafragma e mediastino (Mercieca et al., 2018; Muirhead, Mcnee, Featherstone, Moore, & Muscat, 2008).

Segundo o estudo de Cole, O'Hare et al. (2014) e de Wolthaus et al. (2008) a 4DCT no planeamento

da RT vai originar uma redução do volume alvo, quando utilizadas técnicas de tratamento com controlo do ciclo respiratório (Cole, O'Hare, et al., 2014; Wolthaus et al., 2008). Ainda o estudo de D. De Ruyscher et al. (2010), Giaj-Levra et al. (2016) e de Wolthaus et al. (2008) referem também que a 4DCT permite que as margens dadas ao volume alvo sejam menores (D. De Ruyscher et al., 2010; Giaj-Levra et al., 2016; Wolthaus et al., 2008). Segundo os estudos de Cole, O'Hare, et al. (2014) e de Lee et al. (2012) ao comparar a 4DCT com a CT, verificaram que a introdução da 4DCT, melhorou a nível dosimétrico a distribuição de dose no volume alvo e reduziu a dose para os OAR's, reduzindo o risco de complicações (Cole, O'Hare, et al., 2014; Lee et al., 2012).

A 4DCT é uma técnica que permite manter a resolução de imagem elevada (Ahmed et al., 2017; Mercieca et al., 2018). Além disso, a 4DCT possibilita a diminuição de artefactos em comparação com uma CT convencional, porém no caso da respiração ser irregular ou houver um elevado movimento por parte da lesão tumoral, pode ainda levar a mais artefactos no 4DCT devido a movimento residual na aquisição e interpolação de imagens (Persson et al., 2010). Segundo o Ahmed et al. (2017), a 4DCT é um requisito essencial para o planeamento de um SBRT (Ahmed et al., 2017). De modo a evitar erros geográficos no SBRT, torna-se importante definir com precisão o volume alvo interno (ITV). A 4DCT tem sido utilizada para caraterizar o movimento específico do doente para determinar o ITV. Porém, as alterações que ocorrem inter e intra-frações do movimento do volume tumoral não são detetadas completamente quando utilizada a 4DCT (Ueda, Oohira, Isono, Miyazaki, & Teshima, 2016).

No SBRT, é importante ter informações da PET/CT e da 4DCT, para isso ser possível eram adquiridas as duas técnicas separadamente, com posterior co-registo da PET/CT com a 4DCT (Chirindel et al., 2015). No estudo de Hanna et al. (2012) referem como limitação o facto da PET/CT e a 4DCT não serem adquiridas no mesmo dia, podendo até ser adquiridas com diferença de semanas, o que pode levar a mudanças na forma e tamanho do tumor, consequentemente maior probabilidade de incompatibilidade na definição do volume alvo da PET/CT e da 4DCT (Hanna et al., 2012). Porém recentemente a 4D-PET/CT tornou-se uma possibilidade real para o planeamento da RT (Chirindel et al., 2015).

4D-PET/CT no planeamento da RT

Apesar da PET/CT permitir melhorar a definição do tumor, o movimento respiratório prejudica a qualidade da imagem e inviabiliza a quantificação com o ^{18}F -FDG, por consequência pode diminuir a eficácia da RT, pois é desejada uma precisão máxima na definição do volume alvo, de modo a alcançar melhor controlo tumoral, preservando o tecido normal (Chi & Nguyen, 2014). A principal causa que leva a esta limitação é devido à diferença do tempo de aquisição entre a PET e a CT, que causa artefactos de movimento respiratório. Assim a 4D-PET/CT pode ser utilizada para reduzir os artefactos de movimento respiratório (Chi & Nguyen, 2014). Ainda os resultados do estudo de Aristophanous et al. (2012) mencionam que a 4D-PET/CT pode fornecer melhor informação, como a capacidade de definir melhor a extensão fisiológica do tumor em movimento, em comparação com a PET/CT (Aristophanous et al., 2012).

A 4D-PET/CT é atualmente a melhor abordagem na delimitação do tumor, pois permite uma correção da atenuação, diminuindo os erros incompatibilidade das imagens de PET e CT, devido ao movimento respiratório (Zhang et al., 2017). Além disso o estudo de Siva, Chesson, et al. (2015) refere que a 4D-PET/CT pode ser considerada uma técnica atraente, por ser uma técnica de aquisição única que permite a definição do volume alvo para o planeamento da RT, tendo em consideração a respiração, informações sobre o funcionamento da lesão e ainda permite avaliar a existência de metástases (Siva, Chesson, et al., 2015). Além disso, a 4D-PET/CT permite evitar erros na localização geográfica do tumor e melhorar a coerência na delimitação do volume tumoral (Nestle et al., 2018). Assim a 4D-PET/CT tem-se mostrado uma técnica viável na prática clínica, pois melhora a qualidade de imagem e na quantificação (Guerra et al., 2014). No entanto, existe o contra de que técnicas com um *gated* respiratório ocupam mais tempo na configuração, aquisição e processamento dos dados, levando a um aumento da carga de trabalho dos profissionais (Y. Duan et al., 2015; Guerra et al., 2014; Wang et al., 2009). No entanto, já existem equipamentos de PET/CT com o sistema de *gated* implementado, que permitem uma redução do tempo de aquisição e processamento. O uso do *gated* é crucial para delinear melhor o PTV ajustando volume alvo ao movimento da lesão (Guerra et al., 2014).

Análise comparativa das técnicas PET/CT e 4DCT

O presente estudo serviu para avaliar as características de cada uma das técnicas, que se encontram resumidas na tabela 1 no apêndice, e de que forma são benéficas para o planeamento da RT. Ambas as técnicas influenciam a definição do volume alvo. Porém a PET/CT fornece informações sobre o metabolismo, que pode levar a um aumento ou redução do volume alvo (Grills et al., 2007). Que por sua vez está relacionado com uma melhor qualidade de vida do doente e ainda fornece um aumento da taxa de controlo local da doença (Lee et al., 2012; Yin et al., 2013). Já a 4DCT é capaz de caracterizar o movimento do tumor induzido pela respiração, levando ainda a uma redução do volume alvo e permitindo que as margens dadas ao volume alvo sejam menores (D. De Ruyscher et al., 2010; Gaj-Levra et al., 2016; Li et al., 2016; Peterson et al., 2013; Siva, Chesson, et al., 2015; Wolthaus et al., 2008).

A PET/CT pode estar associada a uma sub-dosagem do volume tumoral, por não conseguir identificar o movimento do mesmo (Ahmed et al., 2017). No entanto, a 4DCT consegue avaliar e quantificar com precisão o movimento tumoral médio e a sua amplitude de movimento em relação às estruturas normais circundantes durante a respiração (Ahmed et al., 2017; Mercieca et al., 2018; Nestle et al., 2018; Persson et al., 2010; Persson et al., 2011; Wang et al., 2009). Além do anteriormente referido, as imagens PET/CT têm o problema dos artefactos de movimento respiratório (Chi & Nguyen, 2014). Já as imagens 4DCT possibilitam a diminuição de artefactos de movimento, porém no caso da respiração for irregular ou houver um elevado movimento por parte da lesão tumoral, pode ainda levar a mais artefactos (Persson et al., 2010).

Conclusões

Neste estudo foi possível verificar de que forma a PET/CT e a 4DCT influenciam a delimitação do volume alvo. A PET/CT pode levar a um aumento ou diminuição do volume alvo e a 4DCT está associada a uma diminuição do volume alvo. Na PET/CT é, geralmente, utilizado o radiofármaco ^{18}F -FDG, pois ainda não existem muitos estudos sobre a utilização de outros radiofármacos no planeamento da RT. Além disso, esta técnica permite avaliar a necessidade de utilizar um *boost* de dose e também dá uma média da localização do volume alvo, porém não fornece a informação sobre a amplitude do movimento que o volume alvo pode sofrer. Contudo a 4DCT fornece esse tipo de informação acerca do volume alvo, que está relacionada com a diminuição do volume alvo. No entanto, a 4DCT pode levar a artefactos de imagem quando a respiração do doente é irregular e também não consegue detetar as alterações do movimento respiratório que ocorrem inter e intra-frações. Tanto a PET/CT como a 4DCT permitem reduzir a dose nos OAR's, levando a uma redução da radiotoxicidade causada nos mesmos e ainda estão associados a um maior controlo local da doença. Além disso já existem estudos que sugerem a junção destas duas técnicas de planeamento, a 4D-PET/CT, que permite uma melhor definição do volume alvo que é crucial no planeamento da RT, quando utilizadas técnicas de tratamento, como o SBRT.

Referências Bibliográficas

- Ahmed, N., Venkataraman, S., Johnson, K., Sutherland, K., & Loewen, S. K. (2017). Does Motion Assessment With 4-Dimensional Computed Tomographic Imaging for Non-Small Cell Lung Cancer Radiotherapy Improve Target Volume Coverage? *Clin Med Insights Oncol*, 11, 1179554917698461. doi:10.1177/1179554917698461
- Aristophanous, M., Berbeco, R. I., Killoran, J. H., Yap, J. T., Sher, D. J., Allen, A. M., . . . Chen, A. B. (2012). Clinical utility of 4D FDG-PET/CT scans in radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(1), e99-105. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.060
- Baker, S., Dahele, M., Lagerwaard, F., & Senan, S. (2016). A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology*, 11. doi:10.1186/s13014-016-0693-8
- Chi, A., & Nguyen, N. P. (2014). 4D PET/CT as a Strategy to Reduce Respiratory Motion Artifacts in FDG-PET/CT. *Front Oncol*, 4, 205. doi:10.3389/fonc.2014.00205
- Chirindel, A., Adebahr, S., Schuster, D., Schimek-Jasch, T., Schanne, D. H., Nemer, U., . . . Nestle, U. (2015). Impact of 4D-(18)FDG-PET/CT imaging on target volume delineation in SBRT patients with central versus peripheral lung tumors. Multi-reader comparative study. *Radiother Oncol*, 115(3), 335-341. doi:10.1016/j.radonc.2015.05.019
- Christodoulou, M., Bayman, N., McCloskey, P., Rowbottom, C., & Faivre-Finn, C. (2014). New radiotherapy approaches in locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 50(3), 525-534. doi:10.1016/j.ejca.2013.11.027
- Cole, A. J., Hanna, G. G., Jain, S., & O'Sullivan, J. M. (2014). Motion management for radical radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 26(2), 67-80. doi:10.1016/j.clon.2013.11.001
- Cole, A. J., O'Hare, J. M., McMahon, S. J., McGarry, C. K., Butterworth, K. T., McAleese, J., . . . O'Sullivan, J. M. (2014). Investigating the potential impact of four-dimensional computed tomography (4DCT) on toxicity, outcomes and dose escalation for radical lung cancer radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 26(3), 142-150. doi:10.1016/j.clon.2013.11.024
- De Ruyscher, D., Faivre-Finn, C., Moeller, D., Nestle, U., Hurkmans, C., Le Pechoux, C., . . . Grp, L. G. R. O. (2017). European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 124(1), 1-10. doi:10.1016/j.radonc.2017.06.003
- De Ruyscher, D., Faivre-Finn, C., Nestle, U., Hurkmans, C. W., Le Pechoux, C., Price, A., & Senan, S. (2010). European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol*, 28(36), 5301-5310. doi:10.1200/JCO.2010.30.3271
- Duan, Y., Li, J., Zhang, Y., Wang, W., Sun, X., Fan, T., . . . Shang, D. (2015). Comparison of primary tumour volumes delineated on four-dimensional computed tomography maximum intensity projection and (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography images of non-small cell lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 59(5), 623-630. doi:10.1111/1754-9485.12295
- Duan, Y. L., Li, J. B., Zhang, Y. J., Wang, W., Li, F. X., Sun, X. R., . . . Shang, D. P. (2014). Comparison of primary target volumes delineated on four-dimensional CT and 18F-FDG PET/CT of non-small-cell lung cancer. *Radiat Oncol*, 9, 182. doi:10.1186/1748-717X-9-182
- Dubray, B., Thureau, S., Nkhali, L., Modzelewski, R., Doyeux, K., Ruan, S., & Vera, P. (2014). FDG-PET imaging for radiotherapy target volume definition in lung cancer. *IRBM*, 35(1), 41-45. doi:10.1016/j.irbm.2013.12.008
- Federsplel, M. K., & Hogg, P. (2017). PET/CT Radiotherapy Planning - Part 3 A Technologist Guide. Retrieved from www.eanm.org
- Giaj-Levra, N., Ricchetti, F., & Alongi, F. (2016). What is changing in radiotherapy for the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer patients? A review. *Cancer Invest*, 34(2), 80-93. doi:10.3109/07357907.2015.1114121
- Grills, I. S., Yan, D., Black, Q. C., Wong, C. Y., Martinez, A. A., & Kestin, L. L. (2007). Clinical implications of defining the gross tumor volume with combination of CT and 18FDG-positron emission tomography in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67(3), 709-719. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.046
- Guckenberger, M., Wulf, J., Mueller, G., Krieger, T., Baier, K., Gabor, M., . . . Flentje, M. (2009). Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4d dose calculation. *International journal of radiation oncology Biology Physics*, 74(1), 47-54. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.06.1939
- Guerra, L., Meregalli, S., Zorz, A., Niespolo, R., De Ponti, E., Elisei, F., . . . Messa, C. (2014). Comparative evaluation of CT-based and respiratory-gated PET/CT-based planning target volume (PTV) in the definition of radiation treatment planning in lung cancer: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41(4), 702-710. doi:10.1007/s00259-013-2594-5
- Hanna, G. G., Carson, K. J., Lynch, T., McAleese, J., Cosgrove, V. P., Eakin, R. L., . . . Hounsell, A. R. (2010). 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography-based radiotherapy target volume definition in non-small-cell lung cancer: delineation by radiation oncologists vs. joint outlining with a PET radiologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78(4), 1040-1051. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.060
- Hanna, G. G., McAleese, J., Carson, K. J., Stewart, D. P., Cosgrove, V. P., Eakin, R. L., . . . Hounsell, A. R. (2010). (18)F-FDG PET-CT simulation for non-small-cell lung cancer: effect in patients already staged by PET-CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77(1), 24-30. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.045
- Hanna, G. G., van Sörnsen de Koste, J. R., Dahele, M. R., Carson, K. J., Haasbeek, C. J., Migchielsen, R., . . . Senan, S. (2012). Defining target volumes for stereotactic ablative radiotherapy of early-stage lung tumours: a comparison of three-dimensional 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and four-dimensional computed tomography. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 24(6), e71-80. doi:10.1016/j.clon.2012.03.002
- Haubner, R. (2010). PET radiopharmaceuticals in radiation treatment planning - synthesis and biological characteristics. *Radiother Oncol*, 96(3), 280-287. doi:10.1016/j.radonc.2010.07.022
- Hochegger, B., Alves, G. R., Irion, K. L., Fritscher, C. C., Fritscher, L. G., Concatto, N. H., & Marchiori, E. (2015). PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. *J Bras Pneumol*, 41(3), 264-274. doi:10.1590/S1806-3713201500004479

- Hutchinson, A., & Bridge, P. (2014). 4DCT radiotherapy for NSCLC: a review of planning methods. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 14(1), 70-79. doi:10.1017/S1460396914000041
- Konert, T., Vogel, W., MacManus, M. P., Nestle, U., Belderbos, J., Grégoire, V., . . . Hanna, G. G. (2015). PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014. *Radiother Oncol*, 116(1), 27-34. doi:10.1016/j.radonc.2015.03.014
- Konert, T., Vogel, W. V., Everitt, S., MacManus, M. P., Thorwarth, D., Fidarova, E., . . . Hanna, G. G. (2016). Multiple training interventions significantly improve reproducibility of PET/CT-based lung cancer radiotherapy target volume delineation using an IAEA study protocol. *Radiother Oncol*, 121(1), 39-45. doi:10.1016/j.radonc.2016.09.002
- Lapa, P., & Lima, J. P. d. (2009). PET/CT no Cancro do Pulmão. In (Vol. 21, pp. 21-22). Acta Radiológica Portuguesa.
- Lee, P., Kupelian, P., Czernin, J., & Ghosh, P. (2012). Current concepts in F18 FDG PET/CT-based radiation therapy planning for lung cancer. *Front Oncol*, 2, 71. doi:10.3389/fonc.2012.00071
- Li, Y., Ma, J. L., Chen, X., Tang, F. W., & Zhang, X. Z. (2016). 4DCT and CBCT based PTV margin in Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of non-small cell lung tumor adhered to chest wall or diaphragm. *Radiat Oncol*, 11(1), 152. doi:10.1186/s13014-016-0724-5
- Liao, Z. X., Komaki, R. R., Thames, H. D., Liu, H. H., Tucker, S. L., Mohan, R., . . . Cox, J. D. (2010). Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(3), 775-781. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.032
- Maciejczyk, A., Skrzypczyńska, I., & Janiszewska, M. (2014). Lung cancer. Radiotherapy in lung cancer: Actual methods and future trends. *Rep Pract Oncol Radiother*, 19(6), 353-360. doi:10.1016/j.rpor.2014.04.012
- Macmanus, M., & Leong, T. (2007). Incorporating PET information in radiation therapy planning. *Biomed Imaging Interv J*, 3(1), e4. doi:10.2349/bijj.3.1.e4
- MacManus, M., Nestle, U., Rosenzweig, K. E., Carrio, I., Messa, C., Belohlavek, O., . . . Jeremic, B. (2009). Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol*, 91(1), 85-94. doi:10.1016/j.radonc.2008.11.008
- Mercieca, S., Belderbos, J. S. A., De Jaeger, K., Schinagel, D. A. X., van der Voort Van Zijp, N., Pomp, J., . . . van Herk, M. (2018). 4D-CT scan reconstruction: Interobserver variability in the delineation of the primary lung cancer and lymph nodes on different four-dimensional computed tomography reconstructions. *Radiotherapy and Oncology*, 126, 325-332. doi:10.1016/j.radonc.2017.11.020
- Molla, M., Anducas, N., Simó, M., Seoane, A., Ramos, M., Cuberas-Borros, G., . . . Giralt, J. (2016). A comparative study of the target volume definition in radiotherapy with «Slow CT Scan» vs. 4D PET/CT Scan in early stages non-small cell lung cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 35(6), 373-378. doi:10.1016/j.remnm.2016.02.003
- Morarji, K., Fowler, A., Vinod, S. K., Ho Shon, I., & Laurence, J. M. (2012). Impact of FDG-PET on lung cancer delineation for radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 56(2), 195-203. doi:10.1111/j.1754-9485.2012.02356.x
- Muirhead, R., Mcnee, S., Featherstone, C., Moore, K., & Muscat, S. (2008). Use of Maximum Intensity Projections (MIPs) for Target Outlining in 4DCT Radiotherapy Planning. *Journal of Thoracic Oncology*, 3(12), 1433-1438. doi:10.1097/JTO.0b013e31818e5db7
- Nestle, U., De Ruyscher, D., Ricardi, U., Geets, X., Belderbos, J., Pöttgen, C., . . . Van Houtte, P. (2018). ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 127(1), 1-5. doi:10.1016/j.radonc.2018.02.023
- Persson, G. F., Nygaard, D. E., Brink, C., Jahn, J. W., Munck af Rosenschöld, P., Specht, L., & Korreman, S. S. (2010). Deviations in delineated GTV caused by artefacts in 4DCT. *Radiother Oncol*, 96(1), 61-66. doi:10.1016/j.radonc.2010.04.019
- Persson, G. F., Nygaard, D. E., Munck Af Rosenschöld, P., Richter Vogelius, I., Josipovic, M., Specht, L., & Korreman, S. S. (2011). Artifacts in conventional computed tomography (CT) and free breathing four-dimensional CT induce uncertainty in gross tumor volume determination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80(5), 1573-1580. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.036
- Peterson, D. J., Ahmed, N., Rivest, R., Bashir, B., Ahmed, S., Demeter, S., . . . Ahmet, L. (2013). A Prospective Study to Determine Inter-observer Variability of Gross Tumor Volume with [18F] Fludeoxyglucose-PET/CT Compared to CT Alone in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Using Three-Dimensional Analysis. *The Cureus Journal of Medical Science*. doi:10.7759/cureus.143
- Schlegel, W., Bortfeld, T., Grosu, A. L., & Adler, J. R. (2006). *New technologies in radiation oncology*. Berlin ; New York: Springer.
- Sindoni, A., Minutoli, F., Pontoriero, A., Iati, G., Baldari, S., & Pergolizzi, S. (2016). Usefulness of four dimensional (4D) PET/CT imaging in the evaluation of thoracic lesions and in radiotherapy planning: Review of the literature. *Lung Cancer*, 96, 78-86. doi:10.1016/j.lungcan.2016.03.019
- Siva, S., Chesson, B., Callahan, J. W., Hardcastle, N., Crawford, L., Antippa, P., . . . Ball, D. L. (2015). Dosimetric Consequences of 3D Versus 4D PET/CT for Target Delineation of Lung Stereotactic Radiotherapy. *J Thorac Oncol*, 10(7), 1112-1115. doi:10.1097/JTO.0000000000000555
- Siva, S., Devereux, T., Ball, D. L., MacManus, M. P., Hardcastle, N., Kron, T., . . . Hofman, M. S. (2016). Ga-68 MAA Perfusion 4D-PET/CT Scanning Allows for Functional Lung Avoidance Using Conformal Radiation Therapy Planning. *Technol Cancer Res Treat*, 15(1), 114-121. doi:10.1177/15333034614565534
- Siva, S., Thomas, R., Callahan, J., Hardcastle, N., Pham, D., Kron, T., . . . Hofman, M. S. (2015). High-resolution pulmonary ventilation and perfusion PET/CT allows for functionally adapted intensity modulated radiotherapy in lung cancer. *Radiother Oncol*, 115(2), 157-162. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.013

Thorwarth, D. (2015). Functional imaging for radiotherapy treatment planning: current status and future directions—a review. *Br J Radiol*, *88*(1051), 20150056. doi:10.1259/bjr.20150056

Thureau, S., Chaumet-Riffaud, P., Modzelewski, R., Fernandez, P., Tessonnier, L., Vervueren, L., . . . Vera, P. (2013). Interobserver agreement of qualitative analysis and tumor delineation of 18F-Fluoromisonidazole and 3'-deoxy-3'-18F-Fluorothymidine PET images in lung cancer. *J Nucl Med*, *54*(9), 1543-1550. doi:10.2967/jnumed.112.118083

Ueda, Y., Oohira, S., Isono, M., Miyazaki, M., & Teshima, T. (2016). Asymmetric margin setting at the cranial and caudal sides in respiratory gated and non-gated stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Br J Radiol*, *89*(1059), 20150499. doi:10.1259/bjr.20150499

Ung, Y. C., Bezjak, A., Coakley, N., & Evans, W. K. (2011). Positron Emission Tomography with 18Fluorodeoxyglucose in Radiation Treatment Planning for Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Journal of Thoracic Oncology*, *6*(1), 86-97. doi:10.1097/JTO.0b013e3181fc7687

Vojtíšek, R., Mužík, J., Slampa, P., Budíková, M., Hejsek, J., Smolák, P., . . . Finek, J. (2014). The impact of PET/CT scanning on the size of target volumes, radiation exposure of organs at risk, TCP and NTCP, in the radiotherapy planning of non-small cell lung cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*, *19*(3), 182-190. doi:10.1016/j.rpor.2013.09.006

Wang, L., Hayes, S., Paskalev, K., Jin, L., Buyyounouski, M., Ma, C., & Feigenberg, S. (2009). Dosimetric comparison of stereotactic body radiotherapy using 4D CT and multiphase CT images for treatment planning of lung cancer: Evaluation of the impact on daily dose coverage. *Radiotherapy and Oncology*, *91*(3), 314-324. doi:10.1016/j.radonc.2008.11.018

Weiss, G. J., & Korn, R. L. (2012). Interpretation of PET Scans: Do Not Take SUVs at Face Value. *Journal of Thoracic Oncology*, *7*(12), 1744-1746. doi:10.1097/JTO.0b013e31827450ae

Wolthaus, J. W., Sonke, J. J., van Herk, M., Belderbos, J. S., Rossi, M. M., Lebesque, J. V., & Damen, E. M. (2008). Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *70*(4), 1229-1238. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.042

Woody, N. M., Stephans, K. L., Andrews, M., Zhuang, T., Gopal, P., Xia, P., . . . Abazeed, M. E. (2017). A Histologic Basis for the Efficacy of SBRT to the Lung. *J Thorac Oncol*, *12*(3), 510-519. doi:10.1016/j.jtho.2016.11.002

Wu, K., Ung, Y. C., Hwang, D., Tsao, M. S., Darling, G., Maziak, D. E., . . . Wong, C. S. (2010). Autocontouring and manual contouring: which is the better method for target delineation using 18F-FDG PET/CT in non-small cell lung cancer? *J Nucl Med*, *51*(10), 1517-1523. doi:10.2967/jnumed.110.077974

Xiao, L., Liu, N., Zhang, G., Zhang, H., Gao, S., Fu, Z., . . . Yuan, S. (2017). Late-Course Adaptive Adjustment Based on Metabolic Tumor Volume Changes during Radiotherapy May Reduce Radiation Toxicity in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One*, *12*(1), e0170901. doi:10.1371/journal.pone.0170901

Yap, M. L., Sun, A., Higgins, J., Clarke, K., Marshall, A., Becker, N., . . . Bissonnette, J. P. (2016). Adaptive Dose Escalation using Serial Four-dimensional Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scans during Radiotherapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, *28*(12), e199-e205. doi:10.1016/j.clon.2016.08.011

Yin, L. J., Yu, X. B., Ren, Y. G., Gu, G. H., Ding, T. G., & Lu, Z. (2013). Utilization of PET-CT in target volume delineation for three-dimensional conformal radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer and atelectasis. *Multidiscip Respir Med*, *8*(1), 21. doi:10.1186/2049-6958-8-21

Zhang, Y., Li, J., Duan, Y., Wang, W., Li, F., Shao, Q., & Xu, M. (2017). Comparison of biological target volume metrics based on FDG PET-CT and 4DCT for primary non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*, *8*(45), 79629-79635. doi:10.18632/oncotarget.18917