UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

MAIARA OLIVEIRA DALENOGARE

ANÁLISE DO PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO DE ESTEREOTAXIA PULMONAR BASEADO EM DENSITOVOLUMETRIA

Porto Alegre
2024

MAIARA OLIVEIRA DALENOGARE

ANÁLISE DO PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO DE ESTEREOTAXIA PULMONAR BASEADO EM DENSITOVOLUMETRIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Dalenogare, Maiara Oliveira
Análise do Planejamento Radioterápico de Estereotaxia Pulmonar Baseado em Densitovolumetria / Maiara Oliveira Dalenogare. -- 2024.
62 f.
Orientador: Cristiano Feijó Andrade.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Radioterapia. 2. Radioterapia Estereotática Corpórea. 3. Câncer de Pulmão. 4. Densitovolumetria Pulmonar. 5. Planejamento Radioterápico. I. Andrade, Cristiano Feijó, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MAIARA OLIVEIRA DALENOGARE

ANÁLISE DO PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO DE ESTEREOTAXIA PULMONAR BASEADO EM DENSITOVOLUMETRIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Ciências Pneumológicas.

Aprovado em: 04 de abril de 2025.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dra. Heloisa de Andrade Carvalho
Universidade de São Paulo

_____

Prof. Dr. Mirko Salomón Alva Sánchez
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

_____

Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

_____

Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade (Orientador)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dedico essa conquista aos meus pais, que nunca mediram esforços para que eu realizasse meus sonhos e me ensinaram que tudo é possível.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Eva e Elson, e ao meu irmão, Arthur. Obrigada por acreditarem em mim e nunca me deixarem desistir.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade, por ter aceitado o desafio da multidisciplinaridade e tornado esse trabalho possível. Todo meu respeito e agradecimento.

À Dra. Juliana Matiello, minha mentora, amiga, conselheira e referência. Aquela que, incansavelmente, relembrou o propósito desse trabalho, me acolheu em momentos de insegurança, esteve comigo desde a idealização do projeto até o último ponto final. Obrigada pela paciência, pela disponibilidade e pela oportunidade de aprender contigo.

À física Ana Alice Charão, minha amiga-irmã, pelas tantas vezes que deixou seus problemas de lado para me ajudar. Teu apoio tornou tudo mais fácil.

Aos meus queridos amigos e colegas físicos, Jackson Argenta, Bruno Jacques Barreto e Magali Borges, pelo suporte profissional e emocional durante esse trabalho, pelas discussões, pela parceria e pela amizade.

À Dra. Laíse Zardo, minha parceira de pesquisa, amiga e profissional que admiro muito. Obrigada por embarcar nessa jornada comigo.

Ao Dr. Otávio Diaz, Dra. Gabriela Schorn e às dosimetristas Adriane Neumann, Josiane Thomé e Helena Brasil, por estarem sempre disponíveis para sanar minhas dúvidas.

À minha amiga Renata Italiano, por se fazer tão presente apesar da distância física. Minha imensa gratidão pela amizade que construímos.

Ao Dr. Bruno Hochhegger e Juliane Mattos, pelo apoio nas coletas de dados e referências.

Aos parceiros da ESCLA e Radioterapia do Hospital Tacchini, por toda ajuda e motivação na reta final, sempre com leveza e descontração.

Ao serviço de Radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, por possibilitar a realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, pela oportunidade.

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão é um dos tumores malignos de maior incidência no Brasil e tratado frequentemente com radioterapia em estágios avançados. Nos tumores pulmonares em estágios clínicos iniciais, a técnica estereotática (SBRT) tem oferecido bons resultados em aumento de controle local e sobrevida. No entanto, proteger o tecido pulmonar sadio é crucial, dado o risco de efeitos adversos, como pneumonite por radiação. As restrições de dose recomendadas na literatura não distinguem entre pulmões saudáveis e com áreas não funcionais, como no enfisema ou fibrose, considerando pacientes portadores de doença pulmonar grave nas mesmas condições de pacientes sem alterações funcionais. A densitometria pulmonar pode ser usada para diferenciar as áreas de tecido pulmonar sadio, fornecendo informações sobre a condição clínica do paciente, que deverão ser levadas em conta durante o planejamento do tratamento radioterápico. **Objetivos:** Verificar a possibilidade de redução de dose de radiação no volume de tecido pulmonar normal, classificado com dados de densitovolumetria, que recebe doses de 5Gy, 10Gy, 20Gy, 30Gy e 50Gy, a partir de um novo planejamento. Além disso, propor um novo planejamento visando entradas de campos onde há tecido não funcionante e/ou modulando a intensidade do feixe de radiação a fim de minimizar a exposição do tecido classificado como normal, e comparar a quantidade de tecido pulmonar preservado entre os planejamentos feitos antes e depois da densitovolumetria. **Métodos:** O estudo de coorte mista avaliou tomografias de 39 pacientes com câncer de pulmão submetidos à SBRT entre 2017-2022. As áreas pulmonares foram classificadas como enfisema, tecido normal ou fibrose para ajustar e comparar planos radioterápicos, visando otimizar a proteção do tecido saudável. Os novos planos foram desenvolvidos com base na modulação da dose e na reconfiguração dos campos de tratamento, visando em uma adequada distribuição da dose e redução da exposição em tecido pulmonar classificado como normal. **Resultados e Discussão:** Foram utilizados esquemas de dose de 60Gy em 3 frações (64,1%) para tumores periféricos e 50Gy em 5 frações (25,6%) para tumores centrais. As técnicas de planejamento incluíram VMAT (76%), 3DCRT (7,7%), e uma abordagem híbrida (15,6%). A densitovolumetria pulmonar revelou variações significativas nos volumes de tecido normal, enfisema e fibrose entre os pacientes. Na tomografia em inspiração, enfisema grave foi identificado em 15% dos pacientes. Novos planejamentos, ajustados com base nos dados de densitovolumetria, mostraram uma redução significativa na dose recebida em tecidos normais para volumes recebendo até 30Gy, especialmente nos pulmões ipsilaterais e lobos irradiados, mantendo a adequada cobertura dos alvos. Esses resultados destacam a importância de personalizar o planejamento de SBRT considerando as características pulmonares específicas dos pacientes. **Considerações Finais e Conclusões:** Este estudo ampliou o uso de ferramentas disponíveis no protocolo de SBRT. Observou-se que os achados na TC em respiração livre diferem significativamente dos achados na TC em inspiração, indicando a necessidade de ajustar os limiares de densidade para proteger o parênquima pulmonar saudável. Estudos futuros devem focar em amostras prospectivas para determinar limiares mais precisos, visando otimizar o planejamento radioterápico e minimizar complicações pulmonares.

Palavras-chave: radioterapia; radioterapia estereotática corpórea; câncer de pulmão; densitovolumetria pulmonar; doença pulmonar, planejamento radioterápico.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is one of the most common malignant tumors and is frequently treated with radiotherapy in advanced stages. In early-stage lung tumors, stereotactic body radiation therapy (SBRT) has shown good results in increasing local control and survival. However, protecting healthy lung tissue is crucial due to the risk of adverse effects such as radiation pneumonitis. The dose constraints recommended in the literature do not differentiate between healthy lungs and lungs with non-functional areas, as seen in emphysema or fibrosis, treating patients with severe lung disease under the same conditions as those without functional alterations. Pulmonary densitometry can be used to differentiate areas of healthy lung tissue, providing information on the patient's clinical condition, which should be considered during radiotherapy planning. **Objectives:** To assess the possibility of reducing the radiation dose to the volume of normal lung tissue, classified using densitometry data, which receives doses of 5Gy, 10Gy, 20Gy, 30Gy, and 50Gy, through new planning. Additionally, to propose a new plan aiming at field entries where there is non-functional tissue and/or modulating the intensity of the radiation beam to minimize exposure to the tissue classified as normal, and to compare the amount of lung tissue preserved between the plans made before and after densitometry. **Methods:** The study is a mixed cohort study that evaluated CT scans of 39 lung cancer patients treated with SBRT between 2017 and 2022. Pulmonary areas were classified as emphysema, normal tissue, or fibrosis to adjust and compare radiotherapy plans, aiming to optimize the protection of healthy tissue. The new plans were developed based on dose modulation and reconfiguration of treatment fields, aiming for appropriate dose distribution and reduced exposure to lung tissue classified as normal. **Results and Discussion:** Dose schemes of 60Gy in 3 fractions (64.1%) for peripheral tumors and 50Gy in 5 fractions (25.6%) for central tumors were used. Planning techniques included VMAT (76%), 3DCRT (7.7%), and a hybrid approach (15.6%). Pulmonary densitometry revealed significant variations in the volumes of normal tissue, emphysema, and fibrosis among patients. In inspiratory CT, severe emphysema was identified in 15% of patients. New plans, adjusted based on densitometry data, showed a significant reduction in the dose received by normal tissues for volumes receiving up to 30Gy, especially in ipsilateral lungs and irradiated lobes, while maintaining adequate target coverage. These results highlight the importance of personalizing SBRT planning by considering the specific pulmonary characteristics of patients. **Conclusions:** This study expanded the use of tools available in the SBRT protocol. It was observed that findings in free-breathing CT scans significantly differ from those in inspiratory CT, indicating the need to adjust density thresholds to protect healthy lung parenchyma. Future studies should focus on prospective samples to determine more accurate thresholds, aiming to optimize radiotherapy planning and minimize pulmonary complications.

Keywords: radiation oncology; stereotactic body radiation therapy; lung cancer; pulmonary densitometry; lung disease, radiation treatment planning.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Aceleradores Lineares *Varian* 19
Figura 2 - Diagrama esquemático de um acelerador linear 20
Figura 3 - Visão interna do acelerador linear 21
Figura 4 - Esquema de um tubo de raios X 22
Figura 5 - Interface do sistema de planejamento 24
Figura 6 - Representação dos volumes-alvo 25
Figura 7 - Árvore brônquica proximal 26
Figura 8 - Critérios de avaliação de planejamento e restrições pulmonar - RTOG 0236 28
Figura 9 - Critérios de avaliação de planejamento e restrições pulmonar - RTOG 0813 28
Figura 10 - Ferramenta Limite da Imagem 32
Figura 11 - Faixas de densidade 32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características Basais da Amostra 47
Tabela 2 – Comparação dos percentuais de enfisema, tecido normal e fibrose entre as aquisições em inspiração e respiração livre 47
Tabela 3 – Distribuição percentual de enfisema, tecido normal e fibrose e respectivos pontos de corte para avaliar alteração 48
Tabela 4 – Comparação dos planejamentos pré e pós-densitovolumetria – Pulmões 48
Tabela 5 – Comparação dos planejamentos pré e pós-densitovolumetria – Pulmão ipsilateral 49
Tabela 6 – Comparação dos planejamentos pré e pós-densitovolumetria – Lobo irradiado 49
Tabela 7 – Comparação dos planejamentos pré e pós-densitovolumetria – Pulmões conforme enfisema 50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
3DCRT	Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy
4DCT	Four-Dimensional Computed Tomography
BED	Biologically Effective Dose
CPNPC	Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células
CTV	Clinical Target Volume
DPI	Doença Pulmonar Intersticial
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EC	Estágio Clínico
GTV	Gross Tumor Volume
HDV	Histograma Dose-Volume
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
ITV	Internal Target Volume
MLC	Multileaf Collimator
OAR	Organs at Risk
PR	Pneumonite por Radiação
PTV	Planning Target Volume
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group

SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SRS	Stereotactic Radiosurgery
TC	Tomografia Computadorizada
UH	Unidades Hounsfield
UICC	União Internacional para o Controle do Câncer
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13
1.1 JUSTIFICATIVA 15
1.2 OBJETIVOS 16
1.2.1 Objetivo geral 16
1.2.2 Objetivos específicos 16
2 REVISÃO DA LITERATURA 17
2.1 EPIDEMIOLOGIA 17
2.2 ESTADIAMENTO 18
2.3 RADIOTERAPIA 19
2.4 RADIOTERAPIA ESTEREOTÁTICA CORPÓREA 25
2.5 SENSIBILIDADE DOS PULMÕES À RADIAÇÃO 28
2.6 DENSITOVOLUMETRIA PULMONAR 29
3 MÉTODOS 31
4 RESULTADOS 35
5 DISCUSSÃO 37
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS 39
7 CONCLUSÕES 40
REFERÊNCIAS 41
APÊNDICE A – TABELAS DE RESULTADOS 47
ANEXO A – ARTIGO PUBLICADO 51

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um dos tumores malignos mais incidentes, segundo estatísticas globais e, sabiamente, o mais letal (1-2). A sobrevida média cumulativa total, em 5 anos, varia entre 13% e 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento (3). A radioterapia é uma modalidade terapêutica que se destaca como um dos pilares do tratamento oncológico e é frequentemente utilizada como principal recurso para pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial, bem como em combinação com cirurgia e quimioterapia para estágios mais avançados (4).

Devido à alta taxa de incidência e mortalidade por câncer de pulmão, o escalonamento de dose em tratamentos de radioterapia tem sido proposto para aumentar o controle local (5). Com bons resultados, a radioterapia estereotática corpórea (SBRT, do inglês: *Stereotactic Body Radiation Therapy*) se tornou padrão em pacientes não cirúrgicos ou que rejeitam a cirurgia (6).

O pulmão é um órgão sensível à radiação e está sujeito a efeitos adversos decorrentes da exposição terapêutica (7). A proteção do parênquima normal deve ser uma preocupação significativa durante o planejamento radioterápico, etapa que precede o tratamento, especialmente à medida que o volume da doença aumenta. A toxicidade pulmonar sintomática induzida por radiação, ou pneumonite por radiação (PR), é uma resposta inflamatória resultante do dano ao parênquima pulmonar irradiado (8) e ocorre geralmente dentro do primeiro semestre após o término do tratamento (9). Muitos fatores, incluindo fatores dosimétricos relacionados ao paciente, ao tumor e ao tratamento parecem estar associados ao risco de desenvolvimento e à gravidade da PR, bem como o tamanho e a localização da lesão (10). No entanto, ao planejar um tratamento radioterápico, a efetivação de todas estas variáveis no cálculo de toxicidade não é realizada rotineiramente.

Há uma heterogeneidade importante entre pacientes submetidos a SBRT. Atualmente a presença de tumor pulmonar em não fumantes vem crescendo de forma sincrônica ao aumento do diagnóstico de adenocarcinomas e inversamente ao diagnóstico de carcinoma epidermoide e de pequenas células (11). De qualquer forma, é elevado o número de pacientes tabagistas e com doenças pulmonares prévias que desenvolvem neoplasia pulmonar (12). Tais doenças, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença pulmonar intersticial (DPI) são um fator de risco para o câncer (13-14). Os benefícios da radioterapia são bem conhecidos, porém é importante se atentar às particularidades desses pacientes, visando minimizar as complicações pulmonares e melhorar os desfechos clínicos (14).

Nas restrições de dose de radiação sugeridas na literatura, de forma genérica, pacientes

portadores de doença pulmonar grave têm seu tecido funcional considerado nas mesmas restrições de dose de pacientes sem qualquer alteração. Na avaliação das doses recebidas pelo órgão, o volume de tecido considerado normal é todo o tecido com ausência de tumor (15), isto é, excluindo-se o volume alvo. Dessa forma, áreas enfisematosas ou fibróticas, sabidamente não funcionantes na sua totalidade, são consideradas no volume como tecido normal. Uma das formas de diferenciar o tecido pulmonar sadio do tecido enfisematoso ou fibrótico é qualificando o tecido pulmonar de acordo com a sua capacidade de atenuar raios X, em estudos tomográficos, com a densitometria pulmonar (16, 17). Este método de diagnóstico por imagem utiliza a medida da densidade pulmonar, e as diferentes densidades obtidas refletem o grau de dano pulmonar. Como exemplo, a diminuição da atenuação ocorre no enfisema e doenças pulmonares císticas e o aumento da atenuação ocorre na fibrose pulmonar.

Em pacientes candidatos ao tratamento radioterápico com a técnica de SBRT, a densitometria pulmonar pode fornecer informações adicionais sobre a condição clínica do paciente (18-19), além da possibilidade de mapear visualmente todo o tecido pulmonar em suas diferentes densidades.

Embora se tenha avançado muito nos estudos sobre SBRT ainda existe uma escassez de pesquisa em relação à irradiação de volumes pulmonares adjacentes ao tumor, que contribuem significativamente para a capacidade ventilatória e, consequentemente, para a qualidade de vida. Dessa forma, em pacientes submetidos a esse tipo de tratamento e que possuem função pulmonar reduzida, a quantificação da extensão da doença pode ser um importante recurso para minimizar as injúrias causadas pelo tratamento.

1.1 JUSTIFICATIVA

A radioterapia torácica tem um papel importante na abordagem terapêutica do câncer de pulmão e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Estudos recentes, como o de Berg et al., evidenciaram que a função pulmonar pode sofrer declínios significativos após a SBRT de pulmão de não pequenas células em estágio inicial, com maior impacto em pacientes que recebem doses mais altas, pacientes tabagistas ou que possuem histórico de DPOC (20). Além disso, a pesquisa de Konkol at al. demonstrou que a radioterapia pode aumentar significativamente a densidade pulmonar, indicando alterações físicas no tecido pulmonar após o tratamento (21).

Esses achados demonstram a necessidade de conhecer e preservar as áreas de maior eficiência funcional do pulmão durante os tratamentos radioterápicos, com atenção especial na medida em que a dose de radiação prescrita aumenta. A compreensão das alterações pulmonares existentes antes da radioterapia, bem como a possibilidade de estimar alterações induzidas por ela, são fatores essenciais tanto para oferecer um melhor tratamento quanto para a prevenção de complicações associadas. Motivado pela escassez de publicações que abordam o tema, o presente estudo se propõe a preencher uma lacuna na literatura ao investigar, de maneira retrospectiva, a quantidade de tecido pulmonar com melhor capacidade funcional que foi irradiado com determinadas doses durante o planejamento de SBRT e, através desse conhecimento, buscar formas de minimizá-la.

Os resultados esperados desta pesquisa deverão ser de grande importância clínica, pois deverão prever formas de cálculos que ajustem o planejamento radioterápico, minimizando os danos radioinduzidos ao tecido pulmonar e contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Verificar a possibilidade de redução de dose de radiação no volume de tecido pulmonar normal, classificado com dados de densitovolumetria, que recebe doses de 5Gy, 10Gy, 20Gy, 30Gy e 50Gy, a partir um novo planejamento.

1.2.2 Objetivos específicos

Avaliar o volume de enfisema e tecido fibrótico de acordo com a densidade do parênquima pulmonar;

Propor um novo planejamento, visando entradas de campos onde há tecido não funcionante e/ou modulando a intensidade do feixe de radiação a fim de minimizar a exposição do tecido classificado como normal;

Comparar a quantidade de tecido pulmonar normal preservado entre os planejamentos feitos antes e depois da densitovolumetria.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. EPIDEMIOLOGIA

O câncer de pulmão é um importante problema de saúde pública. Mundialmente, é o segundo tipo de câncer mais incidente, com 2,2 milhões de casos novos, o que corresponde a 11,4% de todos os tipos de câncer (22) e é responsável também pelo maior número de mortes por câncer (23). A alta taxa de letalidade se deve provavelmente ao diagnóstico tardio (24), pois os sintomas iniciais são inespecíficos (25). No Brasil, o número estimado de casos novos de câncer de traqueia, brônquios e pulmão, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 32.560 casos (26).

Os fatores de risco para o câncer de pulmão incluem, principalmente, o tabagismo ativo e passivo, exposição a agente químicos e carcinogênicos presentes em ambientes poluídos, histórico familiar de câncer de pulmão, além de outros fatores como idade avançada e doenças pulmonares crônicas (27). Na prática clínica, os tumores de pulmão são classificados como carcinomas de pequenas células e carcinomas de não pequenas células (CPNPC), sendo que 85% das neoplasias se enquadram nesta última categoria, compreendendo o adenocarcinoma, carcinoma epidermoide e carcinoma indiferenciado de grandes células (28).

O diagnóstico do câncer de pulmão em estágios clínicos iniciais (EC I e II) possibilita a aplicação do tratamento oncológico padrão para este tipo de doença, a ressecção cirúrgica. Cerca de um quarto dos casos são diagnosticados em fase precoce, sendo passíveis de cirurgia. Dentre esses, 20-30% dos pacientes não apresentam condições clínicas ou recusam o procedimento (29). O acesso à cirurgia oncológica curativa é provavelmente influenciado por fatores socioeconômicos, *performance status*, comorbidades, distribuição geográfica e idade avançada (30).

A mediana de sobrevida para tumores EC I e II não tratados é de apenas 13 e 8 meses, respectivamente, com taxa de sobrevida câncer específica em 5 anos de 16%. Portanto, a intervenção terapêutica pode ser justificada nesse grupo de pacientes inoperáveis, sendo a radioterapia a melhor alternativa (24). Para tumores de não pequenas células inoperáveis, o *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 0236 reportou uma taxa de controle local superior a 97% em 3 anos, com uma taxa de sobrevivência superior a 55% observada nesse período (31).

A coexistência de DPOC e câncer de pulmão é frequente. As evidências sugerem que isso se dá devido a ambas as doenças compartilharem vários fatores de risco predisponentes (32). A DPOC é um fator de risco independente para câncer de pulmão, particularmente

carcinoma epidermoide, sendo até seis vezes mais provável de ocorrer em fumantes com obstrução do fluxo aéreo do que naqueles com função pulmonar normal (33-35). Outras doenças pulmonares também podem aumentar o risco de câncer de pulmão, como fibrose pulmonar, histórico de tuberculose, bronquite crônica ou enfisema, bem como a combinação delas (36).

2.2. ESTADIAMENTO

Os métodos de estadiamento têm como principal objetivo estabelecer um modo de determinar a extensão anatômica das neoplasias, permitindo a uniformização do tratamento e a comparação dos resultados (37).

O estadiamento do câncer de pulmão baseia-se nos critérios anatômicos do Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. O sistema TNM é o mais utilizado e é o preconizado pela União Internacional para o Controle do Câncer (UICC). A classificação TNM é um sistema com base anatômica que registra o tumor primário e sua extensão nodal regional e ausência ou presença de metástases (38). Cada aspecto individual do TNM é denominado uma categoria:

- *Tumor* (T) - descreve o sítio do tumor primário, extensão tumoral e sua relação com estruturas mediastinais e caixa torácica, subdividindo-se em T1, T2, T3 ou T4;
- *Nodes* (N) - descreve a invasão/envolvimento de gânglios linfáticos regionais ou mediastinais ou ainda contralaterais à massa tumoral, dividindo-se em N0, N1, N2 ou N3;
- *Metastasis* (M) - descreve a presença ou não de disseminação metastática à distância, podendo ser M0 ou M1(39).

Conforme classificação, os pacientes são categorizados em diferentes estádios:

- I – Tumor localizado (T1-T2a, N0, M0);
- II – Tumor localmente avançado, estádio inicial (T1N1M0, T2bN0M0, T2N1M0, T3N0M0);
- III – Tumor localmente avançado, estádio avançado (T1-T2, N2-N3, M0; T3-T4, N1-N3, M0);
- IV – Tumor metastático (T1-T4, N1-N3, M1) (39).

O estadiamento reflete a ressecabilidade, ou seja, a possibilidade de remoção cirúrgica da neoplasia. Por outro lado, a operabilidade é dada pelo estadiamento e por outros fatores prognósticos, como *performance status*, condição cardiorrespiratória, idade, tipo histológico e

invasão extracapsular (40). Os candidatos à SBRT por câncer de pulmão são, na sua maioria, pacientes que não apresentam condições clínicas para cirurgia, portanto, a avaliação do impacto que essa técnica possa trazer na toxicidade pulmonar desse grupo de indivíduos deve ser considerada (24).

2.3. RADIOTERAPIA

A radioterapia é uma modalidade de tratamento que utiliza radiações ionizantes com o objetivo de irradiar o volume tumoral com uma dose suficientemente alta para eliminá-lo, aplicada em conjunto com outras técnicas terapêuticas ou de forma exclusiva (41-43). Seu avanço no Brasil se deu a partir de 1990, com a evolução tecnológica das modalidades de imagens médicas, o que permitiu, por consequência, o desenvolvimento de refinadas técnicas de tratamento (44).

São várias as fontes de radiação utilizadas na radioterapia, como isótopos radioativos, aceleradores de partículas pesadas e aceleradores lineares que produzem fótons e elétrons de diversas energias (43). O acelerador linear consiste em uma fonte de partículas carregadas expostas a campos elétricos que as aceleram mediante uma diferença de potencial. Nos aceleradores lineares clínicos (Figura 1) são utilizados elétrons que, após acelerados, são direcionados por meio de um campo magnético, produzindo feixe de fótons ou elétrons, conforme as configurações da máquina. Essa versatilidade permite a realização de múltiplos tratamentos utilizando um mesmo equipamento (45).

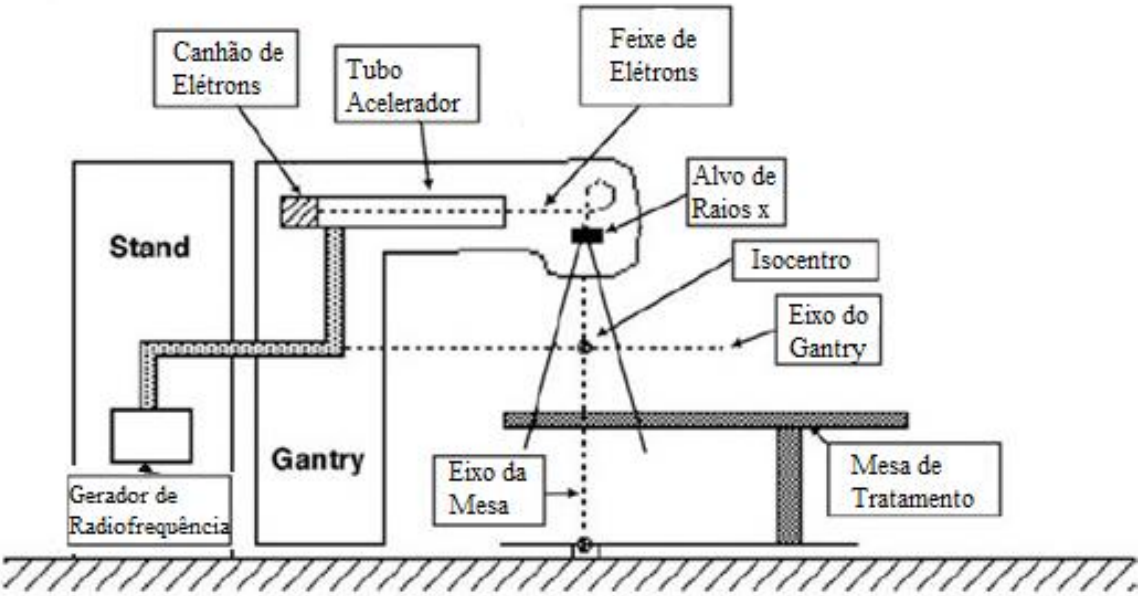
Figura 1: Aceleradores lineares *Varian*, modelos *Clinac iX Trilogy* (a) e *TrueBeam 2.7 STX (b)*

Fonte: Próprio Autor

Os primeiros aceleradores lineares foram aprimorados a partir da tecnologia desenvolvida para radares durante a 2ª Guerra Mundial e tiveram seu uso clínico efetivo no início na década de 50. Os primeiros aceleradores clinicamente viáveis relatados na literatura produziam energias de 6 e 8 MeV e foram fabricados quase que simultaneamente nos Estados Unidos e Inglaterra, respectivamente (43). Atualmente, os equipamentos possuem ampla faixa energética, podendo produzir feixes de 4 a 25MeV (45).

Os módulos principais no acelerador linear são a coluna (*gantry*), o pedestal (*stand*), a mesa de tratamento, todos localizados no interior da sala de tratamento (*bunker*), e o console de controle, localizado na área externa ao *bunker* (43). O *bunker* é construído com blindagem adequada, projetada por um físico especialista em proteção radiológica, a fim de evitar que a radiação se propague para além da sala. Quanto maior a energia do feixe, maior a blindagem necessária nas paredes, teto e solo da sala de tratamento (46).

Figura 2: Diagrama esquemático de um acelerador linear

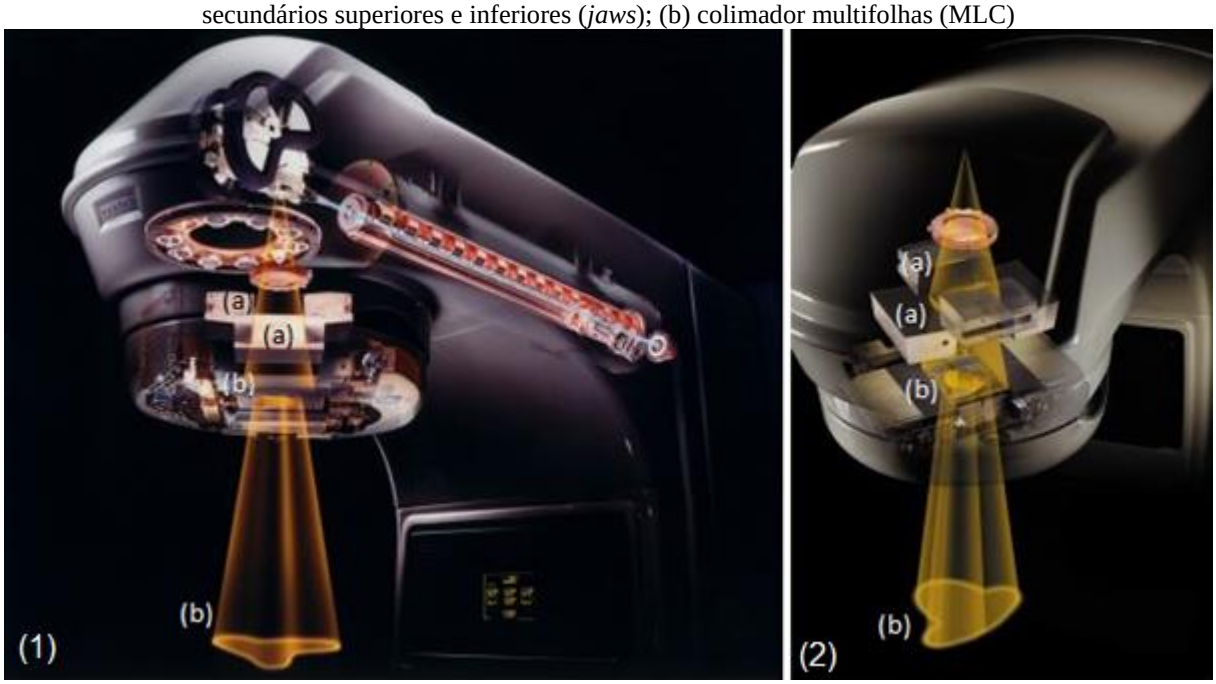


Fonte: Adaptado de: PODGORŠAK, Ervin B. et al. Radiation physics for medical physicists. Berlin: Springer, 2006 (46).

No *gantry* encontra-se o canhão de elétrons, a guia aceleradora e o sistema de radiofrequência, responsáveis pela aceleração desses elétrons, e o cabeçote, onde estão localizados os sistemas de colimação, estabilização e monitoração do feixe (Figura 2) (46). No cabeçote estão localizados quatro colimadores (*jaws*) que delimitam, de forma quadrada ou retangular, a abertura do campo em relação ao eixo x e y de um plano cartesiano (47). No entanto, os volumes a serem tratados possuem as mais diversas formas. Para aumentar a proteção aos órgãos adjacentes ao alvo, existe ainda um sistema de “folhas”, denominado

colimador multifolhas (MLC, do inglês: *multileaf collimator*) (Figura 3), que possibilita ajustar o campo de radiação ao formato do volume alvo de maneira mais adequada. De maneira a potencializar a efetividade da colimação, o colimador ainda pode ser rotacionado 180º (42).

Figura 3: Visão interna do acelerador linear, destacando seus componentes de colimação: (a) colimadores secundários superiores e inferiores (*jaws*); (b) colimador multifolhas (MLC)



Fonte: Adaptado de: *Inside of a Varian linear accelerator* em (1) *and dose shaping of the treatment beam* em (2). Disponível em: <https://www.varian.com/about-varian/newsroom/image-gallery> (48).

A estrutura operacional do acelerador linear está alojada no *gantry* e gira 360º sobre um ponto físico imaginário, visualizado através da intersecção de guias de laser dispostos na sala de tratamento, chamado isocentro. Nos aceleradores lineares modernos, o isocentro encontra-se a uma distância fixa do alvo, de 100cm. Assim como o *gantry*, o colimador e a mesa também têm seu centro de rotação alinhado com o isocentro (46).

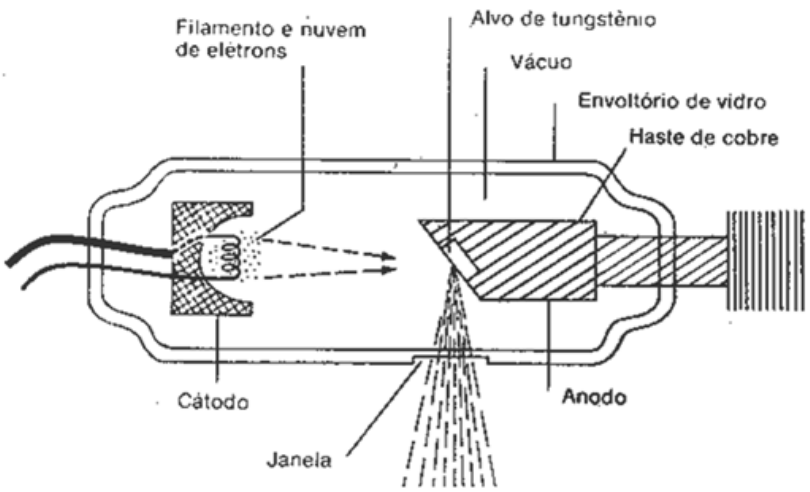
A mesa é o local sobre o qual o paciente é posicionado. Usualmente é capaz de girar 180º e ainda possui outros três graus de liberdade, vertical, longitudinal e lateral. Mesas de aceleradores mais modernos são compostas por até seis graus de liberdade, além dos já mencionados, as extremidades antero-posterior (*roll*) e latero-lateral (*pitch*) mexem-se uma com relação a outra (42).

O centro de comando do acelerador fica localizado na área externa ao *bunker*. A partir dele é realizada a monitoração do paciente dentro da sala através de um sistema de áudio e vídeo. O console de tratamento é a interface entre homem e máquina através de *software* de

gerenciamento específico e é dele que partem os comandos para aquisição de imagens de verificação do posicionamento, entrega e interrupção de dose (47).

A formação do feixe de raios X ocorre na colisão de elétrons, provenientes de um filamento (catodo) aquecido, acelerados com alta energia cinética em um alvo metálico, feito de um material de alto número atômico (anodo), geralmente tungstênio, dentro de um tubo onde há vácuo, conforme esquematiza a Figura 4. O processo onde ocorre a desaceleração dessas partículas incidentes e emissão de radiação eletromagnética é chamado de *bremsstrahlung* (do alemão: *bremsen*=frear, *strahlung*=radiação, ou radiação de freamento), em consequência da interação com o campo eletromagnético do núcleo do alvo (43).

Figura 4: Esquema de um tubo de raios X



Fonte: Disponível em: <https://sites.google.com/site/atcompcer/producao-do-raio-x>. Acesso em 29 set 2020.

Os feixes de fótons de alta energia são amplamente empregados na radioterapia em virtude do seu grande alcance terapêutico. Sempre que um feixe de raios X passa por um meio absorvedor, como o tecido humano, há deposição de energia, causando um dano biológico a esse tecido (43).

Como a radiação é potencialmente danosa a todos os tecidos, o tratamento deve ser efetuado de forma a minimizar a exposição dos tecidos sadios (43). A radioterapia envolve vários passos que incluem desde a indicação do tratamento, com exames diagnósticos prévios, até o planejamento radioterápico, com a aquisição de dados do paciente, definição do volume alvo, cálculo de dose e avaliação do plano de tratamento.

Os primeiros tratamentos em radioterapia eram feitos de maneira bidimensional (2D), com base em imagens radiográficas. O médico definia o campo de radiação através das

referências ósseas indicadas na radiografia de planejamento. Com o passar do tempo, a radiografia foi substituída por imagens de fluoroscopia, obtidas através de um equipamento chamado simulador (42). O simulador apresenta características físicas semelhantes às de um acelerador linear, fornecendo uma boa reprodutibilidade do planejamento. A imagem de fluoroscopia tinham como principal vantagem a disponibilização da informação em tempo real da região de interesse. A proteção dos tecidos sadios adjacentes ao volume alvo era possível a partir da confecção de blocos de colimação, feitos de uma liga de metais pesados conhecida como *cerrobend*, personalizados para cada campo a ser tratado do paciente (42).

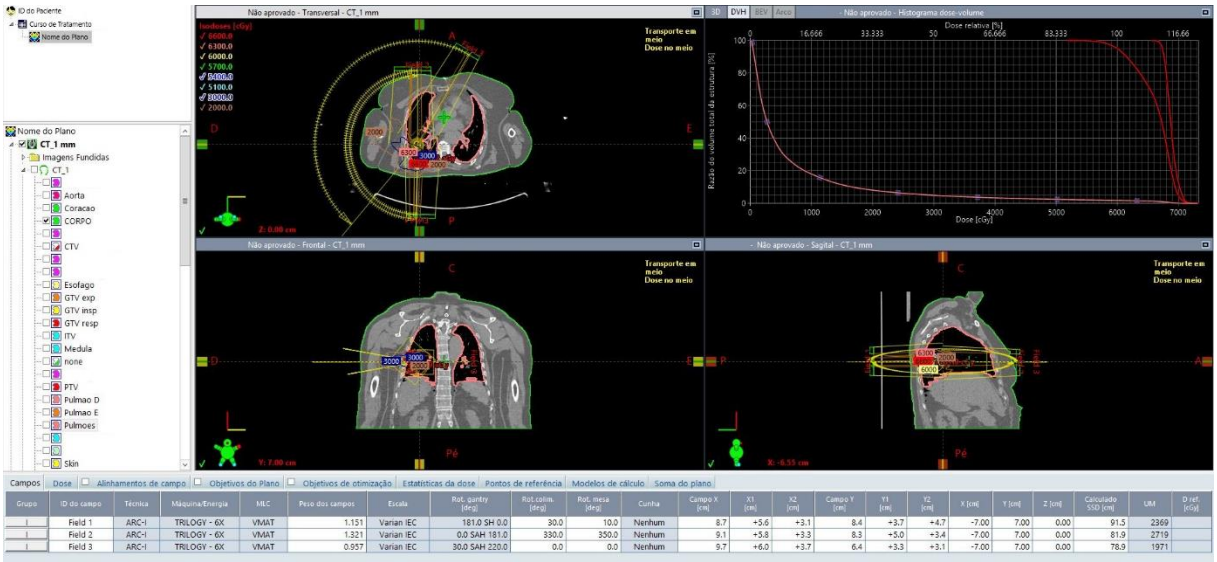
A partir da década de 1990, o planejamento 2D passou a perder força no Brasil e passou a ser substituído pelo planejamento tridimensional conformacional (3DCRT, do inglês: *Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy*). Essa nova modalidade possibilitou, por meio de imagens de cortes axiais tomográficos, uma melhor definição do volume a ser irradiado e, consequentemente melhor proteção dos tecidos sadios, tendo grande impacto no controle de efeitos colaterais da radioterapia. O avanço tecnológico das modalidades de imagens médicas permitiu também a modernização dos sistemas de planejamento computadorizados que, juntamente com complexos algoritmos de cálculos, representam avanços significativos no desenvolvimento de refinadas técnicas de tratamento, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês: *Intensity-Modulated Radiation Therapy*), onde a fluência dos fótons incidentes é modificada conforme o objetivo a ser atingido (43), e radioterapia em arco modulada volumetricamente (VMAT, do inglês: *Volumetric Modulated Arc Therapy*), que consiste me modular a intensidade do feixe com a movimentação do MLC, enquanto ocorre a rotação contínua do *gantry* e a variação da taxa de emissão de dose do equipamento (49).

O tratamento com radioterapia é um processo multidisciplinar complexo, que envolve várias etapas cruciais para garantir eficácia e segurança. A primeira etapa é a tomografia computadorizada (TC) de demarcação, que é o registro do paciente em um posicionamento que deverá ser repetido em cada sessão. A TC de demarcação é realizada para que seja definido o posicionamento adequado, confortável e reprodutível, delineado o tumor e os órgãos vizinhos e calculada a distribuição de dose, podendo ainda ser associada a outros exames de imagem, como a tomografia por emissão de pósitron e ressonância magnética, por exemplo, garantindo maior precisão e confiança.

Com as imagens de tomografia, uma equipe de especialistas, que inclui dosimetristas, médicos radio-oncologistas e físicos médicos, realiza o planejamento do tratamento, definindo os alvos e tecidos normais de interesse, os feixes de radiação, suas intensidades e direções. O objetivo é garantir que o tumor esteja adequadamente coberto pela dose de prescrição, enquanto

a dose recebida pelos órgãos e tecidos saudáveis adjacentes seja minimizada. Por meio de uma ferramenta disponível nos sistemas de planejamento, o histograma dose-volume (HDV), é possível obter a informação da dose que chega em qualquer volume do alvo e dos órgãos adjacentes, podendo compará-los com valores estabelecidos pela literatura (42). A figura 5 ilustra a interface da realização de um planejamento e análise do HDV.

Figura 5: Interface do sistema de planejamento, demonstrando os campos de radiação, a distribuição de dose nos planos axial, coronal e sagital, e o HDV.

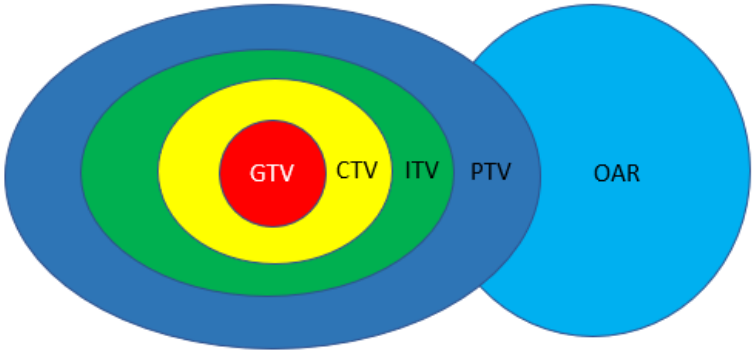


Fonte: Próprio Autor

A definição dos volumes a serem irradiados e protegidos é feita com base nos relatórios da Comissão Internacional de Unidades e Medidas (ICRU, do ingês: *International Commission on Radiation Units and Measurements*) 50 e 62. Dentre os volumes a serem irradiados, encontram-se o GTV, o CTV, o ITV e o PTV. O volume de tumor visível, conhecido como GTV (do inglês: *gross tumor volume*), é definido como a extensão palpável ou visível do crescimento tumoral. O volume contendo o GTV e a região de possível doença microscópica maligna é denominado volume clínico do alvo, conhecido como CTV (do inglês: *clinical target volume*) (50, 51). O ITV (do inglês: *internal target volume*) leva em conta as variações de posição e forma do tumor devido aos movimentos internos do paciente, como exemplo, a respiração (51). Por fim, o volume usado para determinar os campos de radiação e planejar a entrega da dose ao tumor é chamado PTV (do inglês: *planning target volume*) e é uma expansão adicional do CTV ou do ITV para considerar as incertezas técnicas do tratamento, como a precisão do equipamento de radioterapia (50). Todos os órgãos e tecidos normais que estão próximos ou dentro do campo de radiação e que têm uma sensibilidade à radiação conhecida

são considerados como órgãos em risco, OAR (do inglês: *organs at risk*) (50), cuja dose deve ser minimizada para reduzir os efeitos colaterais.

Figura 6: Representação dos volumes-alvo, conforme o ICRU 62.



Fonte: Próprio autor

Esses conceitos são essenciais no planejamento de tratamentos radioterápicos para maximizar a dose no tumor e minimizar a exposição de tecidos normais, assegurando a eficácia e a segurança dos tratamentos de radioterapia.

2.4. RADIOTERAPIA ESTEREOTÁTICA CORPÓREA

A radioterapia convencional é realizada com fracionamentos diários de 1,8-2,0Gy, chegando a doses finais de 60 a 74Gy (52), sendo entregue em seis semanas ou mais de tratamento (53). Podem ser utilizadas técnicas diversas, desde as mais simples, bidimensionais, até as mais sofisticadas como a radioterapia com modulação da intensidade do feixe. Entretanto, os resultados da radioterapia convencional no estágio I são bem inferiores aos de cirurgia, podendo alcançar taxas de recidiva local de até 70% (24).

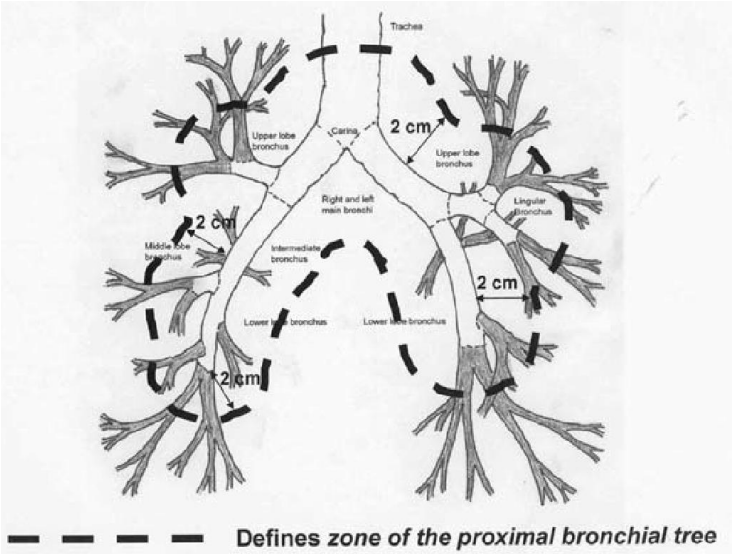
Ao contrário de outras técnicas de radioterapia, na estereotaxia prescrevem-se altas doses de radiação, administradas em poucas frações, em um período geralmente menor do que duas semanas, o que só é possível graças a acurácia na localização do alvo e imobilização efetiva do paciente. O objetivo é entregar altas doses no tumor, utilizando gradientes extremos de dose e poupar os tecidos sadios a partir de um rápido decaimento da dose periférica ao alvo. Essa técnica é um tratamento análogo ao da radiocirurgia estereotática craniana (SRS, do inglês: *stereotactic radiosurgery*) e possui muitas semelhanças e, dentre as já citadas, também a utilização de múltiplas entradas dos feixes de radiação (5). Com altas taxas de controle local e pouca toxicidade, para tratamento de tumores iniciais, o método de irradiação por estereotaxia

tem se tornado padrão naqueles pacientes não cirúrgicos e uma boa opção aos que não desejam ser operados (6).

Os planejamentos de S para CPNPC seguem as diretrizes estabelecidas pelos protocolos do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). Os ensaios clínicos RTOG 0236 e 0813 foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da SBRT em pacientes com CPNPC em estágio inicial. Esses protocolos visam padronizar o tratamento para tumores pulmonares inoperáveis, oferecendo uma opção terapêutica eficaz para pacientes com tumores iniciais. No que diz respeito aos critérios de elegibilidade, o protocolo RTOG 0236 incluiu pacientes com CPNPC estágio I (T1 ou T2, N0, M0), especificamente aqueles considerados inoperáveis devido a comorbidades significativas. Tumores periféricos foram o foco principal, evitando áreas próximas a estruturas críticas para minimizar o risco de toxicidade (54). O RTOG 0813, por outro lado, investigou pacientes com tumores localizados em regiões centrais do pulmão, uma área mais complexa e arriscada devido à proximidade com grandes vias aéreas e vasos sanguíneos (55).

A classificação dos tumores em centrais ou periféricos tem como referência a árvore brônquica proximal, que inclui carena, brônquios principais direito e esquerdo, brônquio intermediário, brônquio do lobo médio direito, brônquio lingular, brônquios do lobo inferior direito e esquerdo, conforme ilustrado na figura 1 (54). Estando dentro ou tocando a zona da árvore brônquica proximal, definida como um volume de 2 cm em todas as direções ao redor da árvore brônquica é considerado central. Tumores que não fazem contato com essa região são classificados como periféricos (54).

Figura 7: Árvore brônquica proximal



Fonte: RTOG 0236

O uso de doses consideradas ablativas, em poucas frações, é uma das principais características da radioterapia estereotática. Estudos retrospectivos sobre a implicação clínica do uso do SBRT demonstraram que as melhores taxas de controle local ou de sobrevida estavam relacionadas a tratamentos com dose biológica efetiva (BED, do inglês: *biologically effective dose*) superior a 100Gy (56-58). A BED é um formalismo matemático que considera a dose aplicada por fração, o número de frações e a radiossensibilidade dos tecidos. Por meio da BED, calculam-se as doses biologicamente equivalentes entre os diferentes esquemas de fracionamento da radioterapia, uma vez que a dose total nominal não traduz completamente o efeito biológico no tumor (24). Define-se BED como sendo:

$$BED = n.d.(1 + {}^{d}/_{\alpha/\beta}),$$

onde n é o número de frações, d é a dose por fração e o termo ${}^{\alpha}/_{\beta}$ é chamado de razão alfa-beta, e está diretamente relacionado a radiossensibilidade dos tecidos. O valor de alfa-beta para o tecido tumoral pulmonar é definido como 10 Gy (24).
Os esquemas de dose prescritos variam entre os protocolos, refletindo as diferenças na localização do tumor e os riscos associados. No RTOG 0236, foi prescrita uma dose de 60Gy em 3 frações, sendo 20Gy por fração (BED 180cGy), a fim de maximizar o controle do tumor. Já no RTOG 0813, o escalonamento de dose variou entre 50Gy e 60Gy em 5 frações (BED de 100Gy e 132Gy, respectivamente), adaptando-se à complexidade de tratar tumores em áreas centrais (54, 55).

Em relação à avaliação de dose e restrições, os protocolos estabeleceram que pelo menos 95% do PTV deve receber a dose prescrita, e 99% do PTV recebe no mínimo 90% da dose prescrita. As restrições de dose foram determinadas para minimizar o risco de toxicidade nos OARs. Nesses protocolos, as doses pulmonares foram limitadas para minimizar o percentual de volume pulmonar que recebe dose superior a 20Gy. As figuras 8 e 9 estabelecem critérios de avaliação do planejamento, assim como restrição de dose pulmonar nos protocolos RTOG 0236 e RTOG 0813 (54,55).

Figura 8: Critérios de avaliação do planejamento e restrição de dose pulmonar, segundo RTOG 0236

Dimensão Máxima do PTV (cm)	Relação entre o Volume da Isodose Prescrita e o PTV		Relação do volume da Isodose de 50% com o PTV, $R_{50\%}$		Dose máxima a 2 cm do PTV em qualquer Direção, D_{2cm} (Gy)		Percentual de Pulmão recebendo 20Gy ou mais, V_{20} (%)		Volume do PTV (cc)
	Desvio		Desvio		Desvio		Desvio		
	none	minor	none	minor	none	minor	none	minor	
2.0	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	1.8
2.5	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	3.8
3.0	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	7.4
3.5	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	13.2
4.0	<1.2	1.2-1.4	<3.8	3.8-4.0	<30.4	30.4-32.4	<10	10-15	21.9
4.5	<1.2	1.2-1.4	<3.7	3.7-3.9	<32.7	32.7-34.7	<10	10-15	33.8
5.0	<1.2	1.2-1.4	<3.6	3.6-3.8	<35.1	35.1-37.1	<10	10-15	49.6
5.5	<1.2	1.2-1.4	<3.5	3.5-3.7	<37.4	37.4-41.7	<10	10-15	69.9
6.0	<1.2	1.2-1.4	<3.3	3.3-3.5	<39.7	39.7-41.7	<10	10-15	95.1
6.5	<1.2	1.2-1.4	<3.1	3.1-3.3	<42.0	42.0-44.0	<10	10-15	125.8
7.0	<1.2	1.2-1.4	<2.9	2.9-3.1	<44.3	44.3-46.3	<10	10-15	162.6

Fonte: Adaptada de RTOG 0236.

Figura 9: Critérios de avaliação do planejamento e restrição de dose pulmonar, segundo RTOG 0813

Volume do PTV (cc)	Relação entre o Volume da Isodose Prescrita e o PTV		Relação do volume da Isodose de 50% com o PTV, $R_{50\%}$		Dose Máxima (em % da dose prescrita) a 2 cm do PTV em Qualquer Direção, D_{2cm} (Gy)		Percentual de Pulmão recebendo 20Gy ou mais, V_{20} (%)	
	Desvio		Desvio		Desvio		Desvio	
	None	Minor	None	Minor	None	Minor	None	Minor
1.8	<1.2	<1.5	<5.9	<7.5	<50.0	<57.0	<10	<15
3.8	<1.2	.<1.5	<5.5	<6.5	<50.0	<57.0	<10	<15
7.4	<1.2	<1.5	<5.1	<6.0	<50.0	<58.0	<10	<15
13.2	<1.2	<1.5	<4.7	<5.8	<50.0	<58.0	<10	<15
22.0	<1.2	<1.5	<4.5	<5.5	<54.0	<63.0	<10	<15
34.0	<1.2	<1.5	<4.3	<5.3	<58.0	<68.0	<10	<15
50.0	<1.2	<1.5	<4.0	<5.0	<62.0	<77.0	<10	<15
70.0	<1.2	<1.5	<3.5	<4.8	<66.0	<86.0	<10	<15
95.0	<1.2	<1.5	<3.3	<4.4	<70.0	<89.0	<10	<15
126.0	<1.2	<1.5	<3.1	<4.0	<73.0	>91.0	<10	<15
163.0	<1.2	<1.5	<2.9	<3.7	<77.0	>94.0	<10	<15

Fonte: Adaptada de RTOG 0813.

2.5. SENSIBILIDADE DOS PULMÕES À RADIAÇÃO

Os pulmões estão entre os órgãos mais sensíveis à radiação ionizante, e sua suscetibilidade a lesões por radiação afeta o efeito curativo da radioterapia no câncer (59). Lesão pulmonar induzida por radiação é a complicação mais comum associada a tumores torácicos (60). O tratamento radioterápico do tórax pode resultar em vários graus de dano devido a uma dose acima do limiar que induz efeitos biológicos e esse dano é tipicamente dividido em dois estágios. O primeiro estágio é a pneumonite actínica precoce, que ocorre dentro de horas a semanas da fase inflamatória aguda. O estágio posterior é a fibrose pulmonar actínica crônica, incluindo fibrose tecidual, necrose e lesão vascular, que é observada meses a

anos após a radioterapia (61, 62). A pneumonite por radiação, não afeta negativamente apenas a qualidade de vida e a recuperação dos pacientes, mas também diminui a taxa de controle local do tumor (63, 64).

A radioterapia como tratamento de neoplasias na região torácica atinge parte do parênquima pulmonar, apresentando potencial efeito deletério sobre esse tecido, com reflexos sobre a reserva funcional pulmonar (65, 66). As alterações agudas e tardias da radioterapia sobre o parênquima pulmonar, apesar de terem sido exploradas por diversos autores, continuam relativamente pouco compreendidas. Isso se deve aos dados muitas vezes serem obtidos em populações não uniformes, frequentemente sem informações a respeito da função pulmonar prévia ao tratamento, além da não padronização das técnicas utilizadas (64).

Evitar a irradiação de tecido normal é um objetivo fundamental da radioterapia de alta qualidade. Avaliada através do uso de restrições de dose baseadas em avaliação de histograma dose-volume, essas restrições foram estabelecidas visando minimizar a toxicidade. Para pacientes submetidos a irradiação torácica, uma das intenções principais é reduzir o volume pulmonar irradiado e, consequentemente, o risco de PR, que é um efeito colateral relativamente comum e ocasionalmente letal.

2.6. DENSITOVOLUMETRIA PULMONAR

A densitometria pulmonar é a medida da densidade dos pulmões e baseia-se na propriedade do tecido de atenuar os raios X. Já a densitovolumetria pulmonar, é uma técnica de avaliação funcional que permite realizar a quantificação volumétrica dos pulmões, estruturas do tórax e lesões do parênquima pulmonar a partir das diferentes densidades das imagens adquiridas durante um exame de tomografia computadorizada (67). Através de sistemas automatizados, que permitem estimar o grau de aeração tecidual de modo quantitativo, é possível identificar o volume pulmonar normal (68), distinguindo-o dos demais tecidos.

A sensibilidade da TC a pequenas diferenças no coeficiente de atenuação dos tecidos tem papel fundamental na análise de diversas enfermidades. Essa técnica melhora significativamente a especificidade do diagnóstico clínico e histopatológico, sendo, por esse motivo, na modalidade de alta resolução, o exame de escolha na avaliação diagnóstica de alterações patológicas do parênquima pulmonar (69).

A base da mensuração na TC é a escala de unidade *Hounsfield* (UH), uma escala quantitativa que descreve a radiodensidade. Esta escala é dividida em 2.048 densidades, sendo zero a densidade da água, –1.000UH a densidade do ar e 1.000UH a densidade do osso (70). O

pulmão é composto essencialmente por dois tipos de densidade: ar, medindo aproximadamente –1.000UH, e “tecido” (incluindo o sangue, as células, a água, etc.), cuja densidade é de aproximadamente 0UH. Esta aferição de densidade tomográfica pode ser convertida diretamente em que quantidade de ar e de tecidos existe em determinada região de interesse das imagens do parênquima pulmonar. Por exemplo, uma região que tenha uma densidade de –600UH contém uma média de 60% de ar e 40% de “tecido”. As áreas com condições anômalas encontram-se em uma faixa de densidades inferiores ou superiores ao parênquima pulmonar normal e, portanto, podem ser mensuradas aferindo-se o volume de uma faixa de densidades na escala *Hounsfield* (71).

A imagem funcional pulmonar vem sendo muito utilizada na mensuração de DPOC (72). Muitos autores tem estudado o limiar de separação entre o pulmão normal e o parênquima enfisematoso. O limiar proposto para o volume considerado normalmente aerado está entre os valores de –950UH e –970UH (71). Estes estudos levam em consideração protocolos e técnicas de aquisição de imagens realizadas (por exemplo, a espessura do corte, corrente e tensão do tubo e tempo de exposição), algoritmo de reconstrução e filtros de alta resolução, que agrupam as densidades semelhantes para tornar os limites de separação entre os tons de cinza mais definidos, simplificando os dados para o olho humano (71).

O enfisema pulmonar é caracterizado por um aumento anormal e permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, acompanhado pela destruição de suas paredes (73). Na TC, o enfisema aparece como um conjunto de áreas com valores de atenuação baixos, semelhantes aos do ar. O pulmão enfisematoso é representado por *voxels* de imagem com densidades inferiores a -950UH (74). Por outro lado, a fibrose pulmonar é caracterizada pela substituição do tecido pulmonar normal por tecido fibroso, resultando em uma perda progressiva da função pulmonar (75). Os índices da extensão da fibrose incluem a proporção do volume pulmonar com atenuação de -700UH a -200UH, usando um limiar de -700UH. Sendo assim, o volume pulmonar funcional pode ser medido como o volume com atenuação de -950UH a -700UH (74).

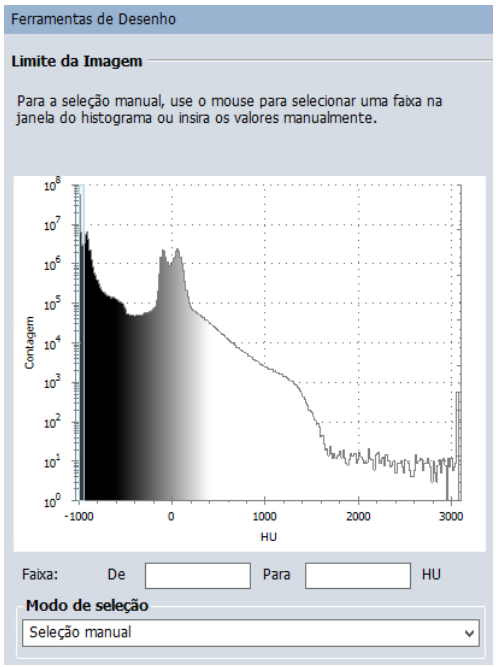
3 MÉTODOS

Estudo de coorte mista, cuja população foi composta pelos dados tomográficos de 39 pacientes submetidos a SBRT pulmonar por tumores primários de pulmão em estágios iniciais (EC I e II), entre os anos de 2017 e 2022, tratados no serviço de Radioterapia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Todos os exames de tomografia computadorizada foram realizados num um tomógrafo *Philips Ingenuity Core* (*Philips Healthcare*, Cleveland, OH, EUA), com 64 fileiras de detectores, usando um regime de aquisição de imagem 120kV e 80mAs, com espessura de corte e incremento de 1 mm. O protocolo padrão do exame radioterápico para a técnica incluía aquisição em inspiração máxima sustentada, expiração e respiração livre (onde o movimento respiratório não é monitorado). As três sequências tomográficas fusionadas permitiam o delineamento adequado do tumor, considerando seu deslocamento interno independente da fase respiratória que o paciente se encontrava. O *software* utilizado para delineamento das estruturas de interesse e planejamento do tratamento foi o sistema de planejamento de radioterapia *Eclipse* v. 15.6 (*Varian Medical Systems Inc*, Palo Alto, CA, EUA).

Os dados referentes à densitovolumetria pulmonar foram obtidos tanto na TC em inspiração quanto na TC em respiração livre. Os órgãos em risco de interesse foram identificados como “Pulmão Direito”, “Pulmão Esquerdo” e “Pulmões” (ambos os pulmões desenhados como uma única estrutura). As imagens foram examinadas quanto a suas características tomográficas de densidade pulmonar e classificadas conforme correspondente atenuação, a partir dos números de UH.

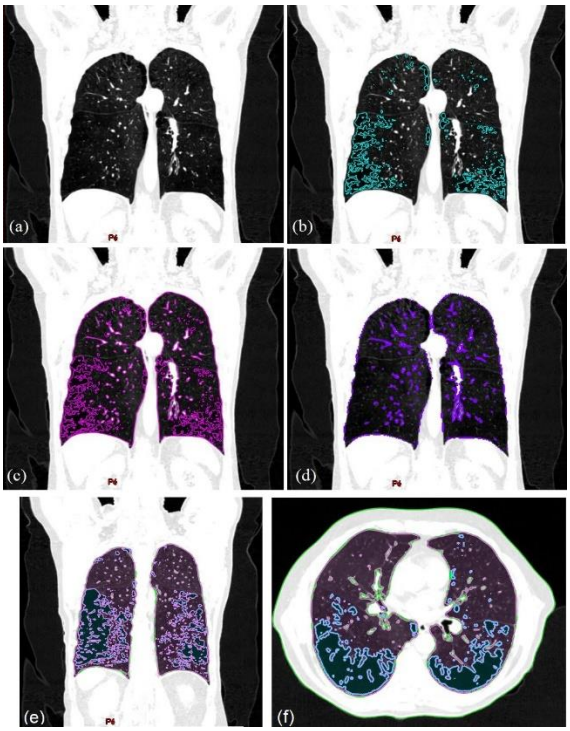
Figura 10: Ferramenta Limite da Imagem (Software Eclipse – Varian Medical Systems)



Fonte: Próprio autor

As faixas de atenuação foram obtidas através da ferramenta Limite da Imagem (Figura 10), que permite fazer a seleção manual do número de UH da faixa a ser estudada, e foram nomeadas como “Enfisema” para a faixa de atenuação de -1000UH até -950UH, “Tecido Normal” para medida na faixa de atenuação entre -949UH e -700UH e “Fibrose” para a faixa -699UH até -200UH. As áreas classificadas nesse estudo como fibrose, com densidade entre -699UH e -200UH, podem representar *voxels* que incluem tecido não parenquimatoso, como brônquios e vasos, ou seja, podem não corresponder a parênquima pulmonar fibrosado. Os valores de -949UH e -699UH foram utilizados para que não houvesse duplicidade de dados. As estruturas “Enfisema”, “Tecido Normal” e “Fibrose” correspondem a análise do órgão em risco “Pulmões”. A análise foi feita também quanto à lateralidade, sendo denominadas “Enfisema D”, “Enfisema E”, “Tecido Normal D”, “Tecido Normal E”, “Fibrose D” e “Fibrose E”. A figura 11 ilustra as faixas de densidade segmentadas na TC. Após, os volumes das estruturas geradas foram medidos e registrados em tabela.

Faixas de densidade. Em corte coronal: sem segmentação (a); estrutura de segmentação da faixa de atenuação correspondente ao enfisema (b); estrutura de segmentação da faixa de atenuação correspondente ao tecido normal(c); estrutura de segmentação da faixa de atenuação correspondente à fibrose (d); todas as estruturas de segmentação (e). Em corte axial: todas as estruturas de segmentação.



Fonte: Próprio autor

Os planejamentos prévios foram realizados na TC em respiração livre, com correção de heterogeneidade, utilizando a técnica tridimensional (3DCRT), com campos não coplanares e não opostos, e/ou modulada (VMAT), com rotação de no mínimo 340 graus, cumulativo para todos os feixes. Os tratamentos foram executados em dois modelos de aceleradores lineares: os realizados até meados de 2020 foram executados no acelerador linear *Clinac iX Trilogy* e, posteriormente, os tratamentos passaram a ser executados em um novo acelerador linear instalado no serviço, modelo *TrueBeam 2.7 STX*. O algoritmo computacional utilizado para cálculo de dose foi *Acurus X*, versões 13.6.23 e 15.6.06.

Feita a classificação das áreas pulmonares quanto às características de atenuação, um novo planejamento foi realizado para cada paciente. Inicialmente buscou-se manter a técnica utilizada no planejamento prévio, assim como energia e máquina, alterando apenas a disposição dos campos e/ou a distribuição de dose conforme necessário. A configuração dos campos foi ajustada conforme a distribuição do tecido normal na adjacência da área a ser irradiada. Após, optou-se por alterar a técnica e a máquina. Em alguns casos, fez-se necessário também o reposicionamento do isocentro de tratamento.

Foram criadas estruturas de otimização que auxiliaram na proteção do tecido pulmonar normal adjacente à área a ser irradiada. Essas estruturas correspondem ao volume de tecido normal do pulmão ipsilateral e do lobo pulmonar acometido, conforme a localização do volume alvo, excluindo-se a região de PTV, para não prejudicar a cobertura. A utilização dessas estruturas foi necessária para auxiliar a modulação do feixe para a região a ser protegida.

Ao finalizar cada plano, para avaliar a cobertura do volume alvo, a avaliação do histograma dose volume foi feita, bem como da distribuição de dose e, estando adequado, foi feita a normalização do plano, respeitando as recomendações dos protocolos de SBRT. Ao final, os planejamentos novos foram comparados entre si. O plano eleito foi aquele que apresentava distribuição de dose adequada e maior redução na porção de tecido normal irradiado nos volumes V_{5Gy}, V_{10Gy}, V_{20Gy}, V_{30Gy} e V_{50Gy}. O novo plano eleito foi comparado, então, com o planejamento prévio. Os dados do plano prévio e do plano eleito foram registrados em tabela.

As diferenças entre as análises pré e pós-densitovolumetria foram avaliadas por meio de Equações de Estimativa Generalizada (GEE) com *post hoc* Bonferroni, porque essa análise considera todos os sujeitos independente das perdas no seguimento.

4 RESULTADOS

A média de idade dos pacientes da amostra foi de 71,7 anos ± 7,9 anos, de maioria do sexo feminino (61,5%). O tipo histológico predominante entre os pacientes foi o adenocarcinoma (51,3%), seguido do carcinoma epidermoide (30,8%). Os pacientes com diagnóstico clínico, ou seja, sem confirmação histológica por risco proibitivo de biópsia (idade avançada, localização do tumor ou DPOC grave ou muito grave) ou biópsia inconclusiva, totalizaram 17,9% da amostra. A localização do tumor não mostrou predileção por nenhum lobo, sendo menos predominante no lobo médio. As características basais da amostra estão apresentadas na tabela 1.

Os esquemas de dose mais comuns foram 60Gy em 3 frações (BED 180Gy), correspondendo a 64,1%, para tumores periféricos, e 50Gy em 5 frações (BED 100Gy), 25,6%, em tumores com localização central. Os planejamentos ocorreram de forma randômica. Todos os físicos médicos da instituição, que somavam 5 no período do estudo, fizeram os planejamentos dos pacientes da amostra, não tendo sistematização de um ou outro físico médico a calcular. Os tratamentos foram realizados em dois aceleradores lineares, sendo que 18 deles no acelerador linear iX *Trilogy* (46,2%) e 21 no *TrueBeam STX* (53,8%). Quanto à técnica de planejamento, VMAT foi escolhida em 30 casos (76%), 3DCRT foi a escolha em 3 casos (7,7%) e 6 casos (15,6%) foram planejados utilizando VMAT e 3DCRT, o que chamamos de planejamento híbrido.

Os dados para a densitovolumetria foram obtidos na TC em inspiração e respiração livre para comparação. Levando em conta a importância do enfisema no tratamento clínico e oncológico das pacientes com neoplasia pulmonar, este dado foi discriminado em três grupos: insignificante quando perfazia menos de 5%, moderado entre 5% e 15% e grave foi definido para percentuais superiores a 15% (76). Quanto a fibrose, considerou-se apenas um grupo. Dentre os sujeitos da amostra, na TC em inspiração, 26 (66,7%) não apresentaram enfisema ou era insignificante, sendo menos de 5% do volume pulmonar total, 7 (17,9%) apresentaram percentual de enfisema entre 5% e 15% do tecido global, definido como enfisema leve a moderado, e 6 (15,4%) apresentaram enfisema grave, com percentual acima de 15% do volume total sendo enfisematoso. Tecido com áreas de atenuação correspondente a fibrose foi encontrado em 7,5% (EP±1,21).

Quando comparada à TC em inspiração, é possível perceber um aumento significativo na densidade pulmonar na TC em respiração livre, enquanto os volumes de tecido normal e enfisema reduziram. Esses dados estão demonstrados na tabela 2.

A densitovolumetria nos mostrou uma heterogeneidade significativa no volume de tecido normal, fibrose e enfisema dentre os sujeitos da amostra. Na população estudada, olhando para os dados da TC em respiração livre, a distribuição percentual do tecido normal ficou em 75,5 ± 11,7%, enquanto a distribuição percentual da fibrose ficou em 16,6 ± 12,0%. Para o enfisema, foi encontrado 2,52 ± 4,31%. Considerando 1,5 desvios-padrão acima da média como valores alterados, encontrou-se um ponto de corte para alteração do volume de tecido normal sendo inferior a 58%, superior a 34,6% para enfisema e superior a 9% para enfisema. Esses dados são encontrados na tabela 3. Como não há ponto de corte na literatura em relação aos percentuais de enfisema, tecido normal e fibrose, foi considerado como alterado valores acima de 1,5 desvios-padrão da média. Esse valor considera que há aproximadamente 6,7% de sujeitos variando da média na população estudada (93,3%).

A presença de enfisema grave evidenciada em 15% dos pacientes implica terem estes pacientes limitações, sintomas de sua doença pulmonar de base (78). Em comparação aos dados obtidos em respiração livre, onde 6 pacientes foram classificados como leve a moderado, é possível observar que os mesmos 6 pacientes foram classificados como enfisema grave na TC em inspiração, sendo essa discriminação um fator crucial para o benefício da densitovolumetria aplicado ao planejamento radioterápico.

Os dados dos planejamentos realizados anterior e posterior à densitovolumetria, para o volume pulmonar total, obtidos na TC em respiração livre, estão demonstrados na tabela 4. Foi encontrada uma redução estatisticamente significativa nos volumes pulmonares classificados como tecido normal para as doses de 5Gy, 10Gy, 20Gy e 30Gy. A redução de dose no volume recebendo 50Gy não foi estatisticamente significativa. A redução do espalhamento de dose foi mais importante para os volumes recebendo doses mais baixas, se aproximando de 3% para V_{5Gy}.

Ao refinar a área de análise apenas para o volume pulmonar ipsilateral ao tratamento, houve uma redução ainda maior no volume de tecido normal irradiado, sendo em torno de 4,0% para V_{5Gy} e superior a 5,0% para V_{10Gy}. Valores semelhantes foram encontrados refinando ainda mais a análise, quando considerado apenas para o lobo irradiado. Da mesma forma, a redução de dose no volume recebendo 50Gy não foi estatisticamente significativa para ambas as análises. Os dados de comparação dos planejamentos pré e pós-densitovolumetria no pulmão ipsilateral e no lobo irradiado estão demonstrados nas tabelas 5 e 6, respectivamente.

A partir dos dados de enfisema pulmonar obtidos na tomografia em respiração livre, quando comparada à redução percentual de dose no tecido pulmonar normal dos sujeitos com e sem enfisema, os resultados não alcançaram uma significância estatística, exceto para o índice

V_{10Gy}, que apresentou uma redução maior no grupo sem enfisema do que no grupo com enfisema. Os dados estão apresentados na tabela 7.

5 DISCUSSÃO

Muitos estudos já demonstraram que a quantificação precisa da densidade dos pulmões pode ser útil em várias aplicações clínicas, como o diagnóstico e monitoramento de doenças pulmonares, planejamento de procedimentos médicos e avaliação de resposta a tratamentos (80, 81). Em nosso estudo foi possível ampliar a utilização de ferramentas que já estão disponíveis no protocolo de SBRT, como a TC em inspiração e os recursos presentes no sistema de planejamento. Em função da necessidade de possuir uma amostra com sua forma inspiratória bem documentada, escolheu-se analisar os pacientes que receberiam SBRT, visto que este grupo tem a análise tomográfica mais minuciosa do que os pacientes que são submetidos a fracionamentos convencionais. É sabido, entretanto, que a maioria dos pacientes submetidos a esta técnica têm condições clínicas desfavoráveis à cirurgia e, por essa razão, os resultados demonstraram que nossa amostra é composta na sua maioria por pacientes com doença pulmonar avançada.

Rotineiramente, o planejamento de SBRT de pulmão é realizado na aquisição tomográfica em respiração espontânea, embora as tomografias em inspiração máxima sustentada e expiração também sejam adquiridas para estimar o movimento da lesão durante a respiração. O planejamento nessa aquisição específica justifica-se devido ao longo tempo de exposição por campo, onde os pacientes teriam dificuldade em permanecer sustentando inspiração ou expiração. Porém há diferenças físicas entre elas, conforme demonstrado na tabela 2. O pulmão em expiração é mais denso que o pulmão em inspiração, portanto no contexto do diagnóstico e controle de doenças pulmonares, terá influência na densidade do pulmão e, consequentemente, na aferição dos índices de enfisema e fibrose (79).

Para quantificar os reais volumes de enfisema, tecido normal e fibrose existentes, os dados de densitovolumetria pulmonar foram obtidos na TC em inspiração, e na TC em respiração espontânea para o planejamento, reproduzindo a situação normal na rotina de tratamento. Isso também permitiu a comparação dos dados. Na TC em respiração espontânea, o paciente costuma permanecer com o volume pulmonar mais próximo da fase expiratória (82), que é a posição do ciclo respiratório com maior período, porém é impossível predizer ou definir o momento respiratório que o paciente se encontra durante a aquisição, e como será ao longo do tempo de tratamento. Nesse momento do ciclo, o volume do pulmão é subestimado e por

isso sobrestima-se a dose efetivamente recebida pelo pulmão durante o tratamento. Entende-se, então, que para reduzir a variabilidade nas métricas de densidade especificadas pela atenuação é necessário fazer ajustes nas faixas de UH correspondente à cada densidade, para se aproximar do valor de atenuação real encontrado na TC em respiração espontânea, considerando sua variabilidade.

Nossos resultados fornecem informações importantes sobre as características da atenuação pulmonar dos sujeitos da amostra, o que pode ser útil para futuras pesquisas e para o entendimento das condições pulmonares específicas, o que possibilita uma avaliação personalizada do HDV. É importante reiterar que o volume de tecido normal está subestimado pelo fato de não haver monitoramento do ciclo respiratório, logo, sobrestima-se a dose recebida. Dessa forma, a partir da adequação dos valores de referência para obtenção da faixa de atenuação para a TC em respiração espontânea, os resultados obtidos nesse estudo nos levam a crer que o benefício da técnica seja otimizado significativamente. Diversas técnicas de gestão do movimento respiratório podem ser aplicadas na tentativa solução a este problema. A tomografia 4D (4DCT) pode ser uma aliada quando disponível. Acessórios, como *respiratory gating*, que monitora o ciclo respiratório, permitindo definir a amplitude respiratória e vincula-la ao disparo do feixe, e o compressor abdominal, que limita o movimento respiratório, podem ser ferramentas úteis para auxiliar no controle e monitoração do ciclo respiratório.

Além dessa importante limitação, nosso estudo ainda possui caráter retrospectivo, onde ficamos presos aos dados já existentes, e nossa amostra é pequena quando comparada ao número de pacientes que fazem radioterapia como parte do tratamento do câncer de pulmão, além de ser composta por pacientes com condições clínicas desfavoráveis à cirurgia, o que implica em um maior índice de doença pulmonar. Além disso, devido às diferentes localizações dos alvos, doses em OAR, como coração, grandes vasos e arcos costais, por exemplo, não foram avaliadas nesse estudo.

Em conclusão, os efeitos de volume de dose de radiação no pulmão desempenham um papel importante na ocorrência de complicações pulmonares após a radioterapia. Esse estudo demonstrou que é possível otimizar o planejamento radioterápico, reduzindo a dose recebida em áreas de pulmão com melhor funcionalidade, desde que essas sejam conhecidas. Uma abordagem personalizada, considerando os fatores de risco e utilizando técnicas avançadas de radioterapia, pode ajudar a minimizar esses efeitos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos resultados mostraram que os achados obtidos na TC em respiração espontânea diferem significativamente dos achados na TC em inspiração, que são bem documentados na literatura (71, 73, 83-85). Ou seja, embora os valores de corte aplicados na TC em respiração espontânea tenham sido idênticos aos da TC em inspiração, em função da escassez de relatos na literatura, esses dados estão aquém do que seria adequado para o estudo dos volumes pulmonares. Ainda assim, nosso estudo demonstrou que, uma vez que se obtenha os limiares adequados às densidades de pulmão normal, é possível adequar o planejamento radioterápico para proteger essa área.

Intenciona-se que, em estudo futuros, a partir de uma amostra prospectiva e avaliação funcional dos pulmões, seja possível encontrar os limiares de densidade volumétrica adequados à análise de pacientes que tiveram sua aquisição de imagem tomográfica em respiração livre, possibilitando, inclusive, ampliar o estudo para outros fracionamentos de dose e maiores volumes de irradiação. Sendo a aquisição tomográfica em respiração livre a mais amplamente utilizada em planejamentos de radioterapia, este dado corroboraria com uma chance ainda maior de proteção do tecido pulmonar sadio. Na literatura é possível encontrar estudos correlacionando a atenuação expiratória-inspiratória, ou seja, a relação entre a atenuação pulmonar média na TC expiratória e na TC inspiratória (83-85), e esses dados podem servir como um norte para nosso próximo objetivo.

7 CONCLUSÕES

O planejamento radioterápico baseado em densitovolumetria demonstrou que, utilizando ferramentas já disponíveis, é possível otimizar os planejamentos, reduzindo a dose recebida em áreas de pulmão normal, desde que essas áreas sejam conhecidas.

No planejamento pós-densitovolumetria houve redução significativa nos volumes de pulmão normal que receberam doses de 5Gy, 10Gy, 20Gy e 30Gy, comparado ao planejamento realizado anteriormente. Reduções de dose ainda mais importantes foram encontradas nos volumes de pulmão normal quando a análise foi direcionada para o pulmão ipsilateral e lobo irradiados. Os planejamentos propostos levaram em consideração a distribuição do volume pulmonar normal, a fim de reduzir a exposição deste. Os novos planejamentos, com modulação da intensidade do feixe, mostraram-se eficientes para o nosso objetivo e atingiram as recomendações de cobertura de volume alvo.

Embora nossa pesquisa possua as limitações anteriormente discutidas, podemos concluir que se trata de uma técnica viável, possível de ser aplicada clinicamente na rotina de grande parte dos centros de radioterapia. Com este método podemos, potencialmente, reduzir toxicidade em áreas de pulmão saudáveis sem comprometer a qualidade e eficiência da entrega dos tratamentos em câncer de pulmão em estágios clínicos iniciais.

REFERÊNCIAS

1. CHHIKARA, Bhupender S.; PARANG, Keykavous. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. **Chemical Biology Letters**, v. 10, n. 1, p. 451-451, 2023.
2. Lung Cancer. World Health Organization. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer >. Acesso em: 11 julho 2023.
3. Sociedade Brasileira de Radioterapia. Radioterapia Baseada em Evidências. Recomendações da Sociedade Brasileira de Radioterapia. 1ª Edição. São Paulo: SBRT.
4. VINOD, Shalini K.; HAU, Eric. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. **Respirology**, v. 25, p. 61-71, 2020.
5. SANDRINI, E. S. Análise das peculiaridades do tratamento de câncer de pulmão com radioterapia estereotáxica utilizando arco volumétrico modulado e feixe sem filtro achatador. 2019. 149 f. Tese (Doutorado) - Programa de Engenharia Nuclear. UFRJ/COPPE. Rio de Janeiro, 2019.
6. BAUMANN, P. et al., Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable Stage I Non – Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. **J Clin Oncol**. v. 27, n. 20, 2009.
7. AZMOONFAR, Rasoul et al. Metformin protects against radiation-induced pneumonitis and fibrosis and attenuates upregulation of dual oxidase genes expression. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 8, n. 4, p. 697, 2018.
8. VERMA, Vivek; SIMONE, Charles B.; WERNER-WASIK, Maria. Acute and late toxicities of concurrent chemoradiotherapy for locally-advanced non-small cell lung cancer. **Cancers**, v. 9, n. 9, p. 120, 2017.
9. BONGERS, Eva M. et al. Predictive parameters of symptomatic radiation pneumonitis following stereotactic or hypofractionated radiotherapy delivered using volumetric modulated arcs. **Radiotherapy and Oncology**, v. 109, n. 1, p. 95-99, 2013.
10. MARKS, Lawrence B. et al. Radiation dose–volume effects in the lung. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 76, n. 3, p. S70-S76, 2010
11. DUBIN, Sarah; GRIFFIN, Daniel. Lung cancer in non-smokers. **Missouri Medicine**, v. 117, n. 4, p. 375, 2020.
12. HOUGHTON, A. McGarry. Mechanistic links between COPD and lung cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 13, n. 4, p. 233-245, 2013.
13. INOUE, Toshihiko; SHIOMI, Hiroya; OH, Ryoong-Jin. Stereotactic body radiotherapy for Stage I lung cancer with chronic obstrutive pulmonar disease: special reference to survival and radiation-induced pneumonitis. **Journal of Radiation Research**, v. 56, n. 4, p. 727-734, 2015.
14. WALLS, Gerard M. et al. Clinico-radiological outcomes after radical radiotherapy for lung cancer in patients with interstitial lung disease. **BJR| Open**, p. 20220049, 2023.
15. MENG, Yinnan et al. Excluding PTV from lung volume may better predict radiation pneumonitis for intensity modulated radiation therapy in lung cancer patients. **Radiation Oncology**, v. 14, p. 1-8, 2019

16. BAKKER, Jens T. et al. Measuring pulmonary function in COPD using quantitative chest computed tomography analysis. **European Respiratory Review**, v. 30, n. 161, 2021.
17. COXSON, Harvey O. et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 2, p. 129-136, 2013.
18. MASCALCHI, Mario; CAMICIOTTOLI, Gianna; DICIOTTI, Stefano. Lung densitometry: why, how and when. **Journal of Thoracic Disease**, v. 9, n. 9, p. 3319, 2017.
19. KIMURA, Tomoki et al. Functional image-guided radiotherapy planning in respiratory-gated intensity-modulated radiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 82, n. 4, p. e663-e670, 2012.
20. BERG, Janna et al. Lung function after stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer, changes and predictive markers. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 674731, 2021.
21. KONKOL, Marek et al. Normal Lung Tissue CT Density Changes after Volumetric-Arc Radiotherapy (VMAT) for Lung Cancer. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 3, p. 485, 2022
22. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
23. RIUDAVETS, Mariona et al. Radon and lung cancer: current trends and future perspectives. **Cancers**, v. 14, n. 13, p. 3142, 2022.
24. ABREU, C. E. C. V. et al. Radioterapia estereotáxica extracraniana em câncer de pulmão: Atualização**. J Bras Pneumol**. São Paulo, v. 41, n. 4, p. 376-387, 2015.
25. MIRANDA-FILHO, Adalberto et al. A modeling analysis to compare eligibility strategies for lung cancer screening in Brazil. **EClinicalMedicine**, v. 42, 2021.
26. DE OLIVEIRA SANTOS, Marceli et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 2023.
27. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSE ALENCAR GOMES DA SILVA (BRASIL). Câncer de Pulmão. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao. Acesso em julho de 2023.
28. NOVAES, F. T. et al. Câncer de pulmão: histologia, estádio, tratamento e sobrevida. **J Bras Pneumol.**, v. 34, n. 8, p. 595–600, 2008.
29. SIEGEL, Rebecca L. et al. Cancer statistics, 2023. **Ca Cancer J Clin**, v. 73, n. 1, p. 17-48, 2023.
30. GELATTI, A. C. Z.; LORANDI, V. Challenging scenarios in the treatment of lung cancer. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 4, 2020.
31. TIMMERMAN, Robert et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early-stage lung cancer. **Jama**, v. 303, n. 11, p. 1070-1076, 2010.
32. DURHAM, A. L.; ADCOCK, I. M. The relationship between COPD and lung cancer. **Lung cancer**, v. 90, n. 2, p. 121-127, 2015.
33. CRINER, Gerard J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a review for clinicians. **Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation**, v. 9, n. 3, p. 454, 2022.

34. GONZALEZ, Jessica et al. Lung cancer screening in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Annals of translational medicine**, v. 4, n. 8, 2016.
35. YOUNG, Robert P. et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. **European Respiratory Journal**, v. 34, n. 2, p. 380-386, 2009.
36. KWAK, Nakwon et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. **Respiratory medicine**, v. 108, n. 3, p. 524-530, 2014.
37. FERNANDEZ, Angelo; JATENE, Fabio B.; ZAMBONI, Mauro. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, p. 219-228, 2002.
38. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (BRASIL). **Estadiamento**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/estadiamento. Acesso em outubro de 2020.
39. BRIERLEY, James D.; GOSPODAROWICZ, Mary K.; WITTEKIND, Christian (Ed.). **TNM classification of malignant tumours**. John Wiley & Sons, 2017.
40. BAINS, Manjit S. Surgical treatment of lung cancer. **Chest**, v. 100, n. 3, p. 826-837, 1991.
41. PODGORSAK, Ervin B. et al., Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. In. IAEA. Vienna. International Atomic Energy Agency. 1 ed. 2005.
42. PERES, L. Princípios físicos e técnicos em radioterapia. 1ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2018.
43. KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P. The Physics of Radiation Therapy. In: Wolters Kluwer, 5 ed.,Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
44. THWAITES, D I; TUOHY, J. B. Back to the future: The history and development of the clinical linear accelerator. **Phys. Med. Biol.**, v. 51, n. 13, p. R343-62, 2006.
45. NANDI, Dorival Menegaz et al. Estudo de funcionalidade e segurança para aceleradores lineares utilizados em radioterapia: uma contribuição para a gestão de tecnologia médico-hospitalar. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) - Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, p 123. 2004.
46. PODGORSAK, Ervin B. et al. **Radiation physics for medical physicists**. Berlin: Springer, 2006.
47. MORALES, F. C. **Sistema de Acelerador Linear Comercial para Radioterapia**. Trabalho de Graduação - Curso de Engenharia Elétrica. Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá. Universidade Estadual Paulista. São Paulo, p. 92. 2011.
48. Varian Medical Systems. Image Gallery. Disponível em: <https://www.varian.com/about-varian/newsroom/image-gallery>.
49. TEOH, May et al. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. **The British journal of radiology**, v. 84, n. 1007, p. 967-996, 2011.
50. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. ICRU Report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. **Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements**, 1993.

51. WAMBERSIE, André. ICRU report 62, prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). **Icru News**, 1999.
52. ROACH, Michael C.; BRADLEY, Jeffrey D.; ROBINSON, Cliff G. Optimizing radiation dose and fractionation for the definitive treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. **Journal of thoracic disease**, v. 10, n. Suppl 21, p. S2465, 2018.
53. TCHELEBI, Leila T. et al. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRiSP): An international systematic review and meta-analysis. **Cancer**, v. 126, n. 10, p. 2120-2131, 2020.
54. TIMMERMAN, R. D. et al. RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP RTOG 0236 A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I/II Non-Small Cell Lung Cancer (RTOG, 2004).
55. BEZJAK, Andrea et al. Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0813 seamless Phase I/II study of stereotactic lung radiotherapy (SBRT) For early stage, centrally located, non-small cell lung cancer (NSCLC) in medically inoperable patients. **Update**, 2009.
56. KIMURA, Tomoki et al. A randomized phase III trial of comparing two dose-fractionations stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable stage IA non-small cell lung cancer or small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer: **Japan clinical oncology group study** JCOG1408 (J-SBRT trial). 2017.
57. ONISHI, Hiroshi et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non–small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery?. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 81, n. 5, p. 1352-1358, 2011.
58. CHI, Alexander et al. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. **Radiotherapy and Oncology**, v. 94, n. 1, p. 1-11, 2010.
59. ARGÜDER, Emine; YILDIRIM, Berna Akkuş; HASANOĞLU, H. Canan. Pulmonary Toxicities and Treatment of Radiation Therapy. **Eurasian Journal of Pulmonology**, v. 16, n. 3, 2014.
60. MA, Luyu et al. A study on the radiosensitivity of radiation-induced lung injury at the acute phase based on single-cell transcriptomics. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 941976, 2022.
61. JAIN, Varsha; BERMAN, Abigail T. Radiation pneumonitis: old problem, new tricks. **Cancers**, v. 10, n. 7, p. 222, 2018.
62. ARROYO-HERNÁNDEZ, Marisol et al. Radiation-induced lung injury: current evidence. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 21, p. 1-12, 2021.
63. DENG, Guodong et al. Pulmonary toxicity generated from radiotherapeutic treatment of thoracic malignancies. **Oncology letters**, v. 14, n. 1, p. 501-511, 2017.
64. KASMANN Lukas et al. Radiation-induced lung toxicity–cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. **Radiation Oncology**, v. 15, p. 1-16, 2020.
65. YAN, Yujie et al. Exploration of radiation-induced lung injury, from mechanism to treatment: a narrative review. **Translational Lung Cancer Research**, v. 11, n. 2, p. 307, 2022.

66. ZHU, Xueru et al. Radiation-induced lung injury patterns and the misdiagnosis after SBRT of lung cancer. **European Journal of Radiology**, v. 121, p. 108708, 2019.
67. CASTRO, M. C. S. Densitovolumetria na avaliação das massas conglomeradas e do enfisema na silicose complicada: correlação clínica, radiológica e funcional. 2012. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Ciências Médicas. Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2012.
68. FELIX, J. H. DA S.; CORTEZ, P. C.; HOLANDA, M. A. Sistema automático para quantificação e visualização da aeração pulmonar em imagens de tomografia computadorizada de tórax: Sistema de Análise de Imagens Pulmonares SAIP. Rev. **Bras. Eng. Bioméd**., v. 26, n. 3, p. 195–208, 2010.
69. ELICKER, B. et al. Padrões tomográficos das doenças intersticiais pulmonares difusas com correlação clínica e patológica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 9, p. 715-744, 2008.
70. DENOTTER, Tami D.; SCHUBERT, Johanna. Hounsfield unit. 2019.
71. HOCHHEGGER, B. et al. Acurácia da mensuração do enfisema pulmonar na tomografia computadorizada: pontos importantes**. Radiologia Brasileira**, v. 43, n. 4, p. 260-265, 2010.
72. ZAMBONI, M. Lung Cancer in COPD. **Revista Pulmão**. Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, p. 40-44, 2013.
73. HOFFMAN, Eric A. et al. Characterization of the interstitial lung diseases via density-based and texture-based analysis of computed tomography images of lung structure and function1. **Academic radiology**, v. 10, n. 10, p. 1104-1118, 2003.
74. MILNE, Stephen; KING, Gregory G. Advanced imaging in COPD: insights into pulmonary pathophysiology. **Journal of thoracic disease**, v. 6, n. 11, p. 1570, 2014.
75. COTTIN, Vincent et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. **European Respiratory Review**, v. 27, n. 150, 2018.
76. VIRDEE, Sukhraj et al. Spatial dependence of CT emphysema in chronic obstructive pulmonary disease quantified by using join-count statistics. **Radiology**, v. 301, n. 3, p. 702-709, 2021.
77. KARIMI, Reza et al. Lung density on high resolution computer tomography (HRCT) reflects degree of inflammation in smokers. **Respiratory Research**, v. 15, p. 1-10, 2014.
78. MOHAMED HOESEIN, Firdaus AA et al. Rate of progression of CT-quantified emphysema in male current and ex-smokers: a follow-up study. **Respiratory Research**, v. 14, p. 1-8, 2013.
79. IRION, Klaus Loureiro et al. CT quantification of emphysema in young subjects with no recognizable chest disease. **American Journal of Roentgenology**, v. 192, n. 3, p. W90-W96, 2009.
80. CAPACCIONE, Kathleen M. et al. Quantifying normal lung in pulmonary fibrosis: CT analysis and correlation with% DLCO. **Clinical Imaging**, v. 77, p. 287-290, 2021.
81. MOLONEY, Fiachra et al. CT densitometry as a predictor of pulmonary function in lung cancer patients. **The Open Respiratory Medicine Journal**, v. 6, p. 139, 2012.
82. MENNA BARRETO, Sérgio Saldanha. Volumes pulmonares. **Jornal de pneumologia.** Brasília. Vol. 28, supl. 3 (out. 2002), p. S83-S94, 2002.

83. MATSUOKA, Shin et al. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. **American Journal of Roentgenology**, v. 190, n. 3, p. 762-769, 2008.
84. AKIRA, Masanori et al. Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory and expiratory assessment. **American Journal of Roentgenology**, v. 192, n. 1, p. 267-272, 2009.
85. HERSH, Craig P. et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. **Respiratory research**, v. 14, p. 1-11, 2013.

APÊNDICE A – TABELAS DE RESULTADOS

Tabela 1: Características basais da amostra

Variáveis	n=39
Idade (anos) – média ± DP [mín-máx]	71,7 ± 7,9 [55 – 87]
Sexo – n (%)	
Masculino	15 (38,5)
Feminino	24 (61,5)
Estadiamento – n (%)	
Tumor primário (T1/T2)	31 (79,5)
Outros	8 (20,5)
Tipo histológico – n (%)	
Adenocarcinoma	20 (51,3)
Carcinoma Epidermoide	12 (30,8)
Sem biópsia	7 (17,9)
Dose Biologicamente Eficaz – BED (Gy) – média ± DP [mín-máx]	152,2 ± 37,2 [85 – 180]
Localização do tumor – n (%)	
LID	9 (23,1)
LIE	9 (23,1)
LMD	1 (2,6)
LSD	10 (25,6)
LSE	10 (25,6)

Tabela 2: Comparação dos percentuais de enfisema, tecido normal e fibrose entre as aquisições em inspiração e respiração livre

Percentuais	Respiração Livre Média ± EP	Inspiratória Média ± EP	Diferença (IC 95%)
Enfisema	2,52 ± 0,68	5,51 ± 1,30	-2,99 (-4,29% a -1,69%)
<5%	33 (84,6%)	26 (66,7%)	17,9% (-3,2% a 39,1%)
5% a 15%	6 (15,4%)	7 (17,9%)	-2,6% (-21,7% a 16,5%)
>15%	0 (0,0%)	6 (15,4%)	-15,4% (-29,3% a -1,5%)
Tecido Normal	75,5 ± 1,85	82,1 ± 1,56	-6,61 (-9,94% a -3,28%)
Fibrose	16,6 ± 1,89	7,50 ± 1,21	9,11 (6,45% a 11,8%)

Tabela 3: Distribuição percentual de enfisema, tecido normal e fibrose e respectivos pontos de corte para avaliar alteração pulmonar

Percentuais	**Respiração Livre Média ± DP**	**Alteração (±1,5 DP)**
Enfisema	2,52 ± 4,31	>9,0%
Tecido Normal	75,5 ± 11,7	<58,0%
Fibrose	16,6 ± 12,0	>34,6%

Tabela 4: Comparação dos planejamentos pré e pós-densitovolumetria – Pulmões

Doses (Gy)	**Pré Média ± EP**	**Pós Média ± EP**	**Diferença (IC 95%)**	**p**
V5				
%	18,8 ± 1,52	15,9 ± 0,98	-2,93 (-4,49 a -1,36)	<0,001
cc	585,3 ± 54,4	490,9 ± 40,7	-94,5 (-142,9 a -46,0)	<0,001
V10				
%	10,8 ± 0,77	8,63 ± 0,55	-2,12 (-2,87 a -1,37)	<0,001
cc	331,9 ± 30,5	270,5 ± 24,9	-61,4 (-82,4 a -40,4)	<0,001
V20				
%	4,87 ± 0,38	4,05 ± 0,30	-0,81 (-1,11 a -0,52)	<0,001
cc	151,2 ± 14,8	128,1 ± 13,0	-23,1 (-30,2 a -16,0)	<0,001
V30				
%	2,55 ± 0,20	2,24 ± 0,16	-0,31 (-0,42 a -0,20)	<0,001
cc	79,5 ± 7,88	70,6 ± 6,82	-8,87 (-12,1 a -5,66)	<0,001
V50				
%	0,90 ± 0,07	0,88 ± 0,07	-0,02 (-0,06 a 0,02)	0,362
cc	29,0 ± 3,13	28,3 ± 3,04	-0,71 (-2,09 a 0,67)	0,313

Tabela 5: Comparação dos planejamentos pré e pós-densitovolumetria – Pulmão ipsilateral

Doses (Gy)	Pré Média ± EP	Pós Média ± EP	Diferença (IC 95%)	p
V5				
%	42,2 ± 10,8	37,8 ± 10,0	-4,35 (-6,48 a -2,21)	<0,001
cc	456,1 ± 42,3	395,2 ± 38,4	-60,9 (-93,5 a -28,2)	<0,001
V10				
%	30,0 ± 8,7	24,4 ± 6,8	-5,60 (-9,31 a -1,89)	0,003
cc	308,7 ± 29,8	259,3 ± 25,4	-49,5 (-65,9 a -33,1)	<0,001
V20				
%	14,2 ± 4,2	12,3 ± 3,8	-1,94 (-2,82 a -1,06)	<0,001
cc	145,4 ± 15,2	124,3 ± 13,3	-21,1 (-28,2 a -14,1)	<0,001
V30				
%	7,71 ± 2,34	6,97 ± 2,26	-0,74 (-1,01 a -0,46)	<0,001
cc	77,2 ± 8,1	68,4 ± 7,0	-8,79 (-12,0 a -5,57)	<0,001
V50				
%	2,74 ± 0,84	2,78 ± 0,92	0,04 (-0,14 a 0,22)	0,673
cc	28,2 ± 3,20	27,4 ± 3,10	-0,78 (-2,15 a 0,58)	0,261

Tabela 6: Comparação dos planejamentos pré e pós-densitovolumetria – Lobo irradiado

Doses (Gy)	Pré Média ± EP	Pós Média ± EP	Diferença (IC 95%)	p
V5				
%	48,2 ± 3,13	44,8 ± 2,78	-3,45 (-4,84 a -2,06)	<0,001
cc	320,9 ± 29,3	298,9 ± 27,3	-22,0 (-31,0 a -13,1)	<0,001
V10				
%	36,3 ± 2,67	31,1 ± 2,21	-5,20 (-6,75 a -3,64)	<0,001
cc	238,9 ± 22,9	207,5 ± 20,3	-31,4 (-39,9 a -22,9)	<0,001
V20				
%	19,2 ± 1,64	16,3 ± 1,38	-2,82 (-3,80 a -1,84)	<0,001
cc	125,8 ± 13,5	108,9 ± 12,0	-16,9 (-22,4 a -11,4)	<0,001
V30				
%	10,6 ± 0,96	9,23 ± 0,79	-1,32 (-1,84 a -0,81)	<0,001
cc	68,9 ± 7,30	61,5 ± 6,41	-7,43 (-10,3 a -4,61)	<0,001
V50				
%	3,83 ± 0,36	3,71 ± 0,33	-0,12 (-0,31 a 0,06)	0,184
cc	25,6 ± 2,83	25,2 ± 2,84	-0,43 (-1,69 a 0,82)	0,500

Tabela 7: Comparação dos planejamentos pré e pós-densitovolumetria – Pulmões conforme enfisema

Doses (Gy)	Grupo sem Enfisema	Grupo com Enfisema	p
	Diferença (IC 95%)	Diferença (IC 95%)	
V5			
%	-3,52 (-5,68 a -1,36)	-1,74 (-3,44 a -0,03)	0,153
V10			
%	-2,48 (-3,56 a -1,40)	-1,40 (-1,84 a -0,96)	0,024
V20			
%	-0,84 (-1,21 a -0,46)	-0,77 (-1,25 a -0,28)	0,683
V30			
%	-0,36 (-0,51 a -0,20)	-0,22 (-0,34 a -0,09)	0,057
V50			
%	-0,05 (-0,10 a 0,00)	0,04 (-0,02 a 0,10)	0,189

ANEXO A - ARTIGO PUBLICADO

Global Journal of Medical Research: F
Diseases
Volume 23 Issue 8 Version 1.0 Year 2023
Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal
Publisher: Global Journals
Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

GJMR-F Classification: NLMC Code: WN 250

2023. Dalenogare, M. O., Andrade, C. F., Zardo, L., Leal, M. H. & Matiello, J. This research/review article is distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). You must give appropriate credit to authors and reference this article if parts of the article are reproduced in any manner. Applicable licensing terms are at https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.

ARE KNOWN LUNG DOSE LIMITS VALID FOR ALL PATIENTS?

Dalenogare, M. O.[1, 2]; Andrade, C. F.[1]; Zardo, L.[1, 2], Leal, M. H.[3], Matiello, J.[2, 3]

[1] Federal University of Rio Grande do Sul

[2] Holy House of Mercy Hospital of Porto Alegre

[3] Ana Nery Hospital

INTRODUCTION

Radiotherapy is one of the pillars of the treatment of lung cancer and it can be used as an ablative therapy alone in early stages of disease or combined with chemotherapy in more advanced stages (1). Despite its curative role in many settings, radiotherapy is not without side effects. One of the most unwanted side effects is radiation pneumonitis (RP). RP is an inflammatory response resulting from damage to the irradiated lung parenchyma (2) that typically occurs within 6 months of treatment completion (3).

Several factors appear to be associated with the risk of developing RP and its severity, including patient-related, tumor-related, and treatment-related dosimetric factors as well as tumor size and location (4). Patients receiving chemoradiotherapy or with prior lung resection are also in the group of patients at high risk of developing RP (5-6). However, the analysis of all these variables in the calculation of toxicity potentials is uncommonly performed due to the lack of suitable algorithms.

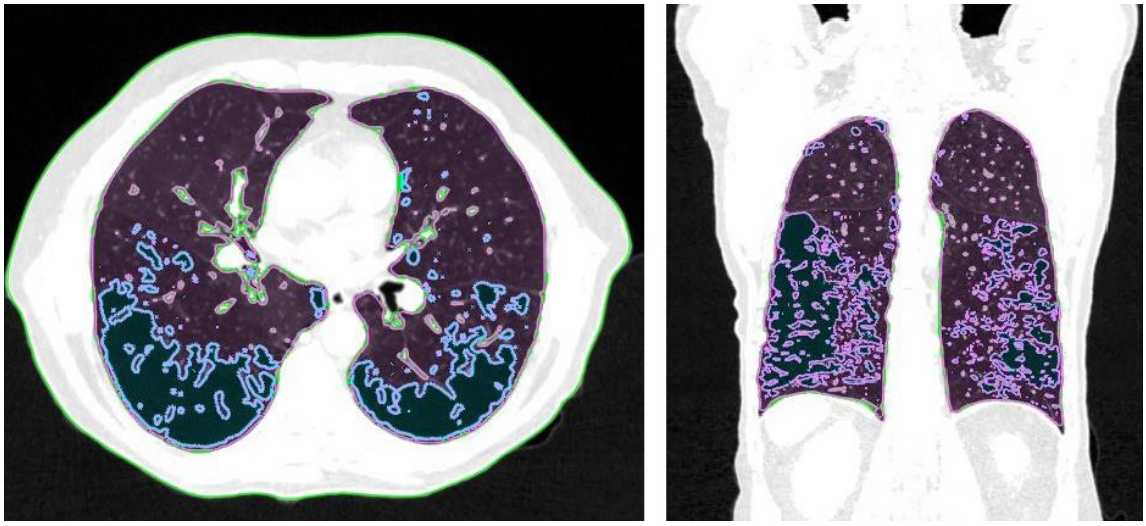
There is essential heterogeneity among patients receiving radiotherapy. Currently, the rate of lung cancer in non-smokers has been increasing synchronously with the increase in the diagnosis of adenocarcinoma and inversely with the diagnosis of squamous cell carcinoma and

small cell lung cancer (7). In any case, the number of smokers and patients with previous lung diseases who develop lung cancer is high (8). Such diseases include chronic obstructive bronchopulmonary disease (COBPD) and interstitial lung disease (ILD) and are significant risk factors for cancer. A study published in 2015 demonstrated that patients with COBPD had a higher incidence of pneumonitis associated with consolidation in the irradiated volume (52%) than those without COBPD (16%) (9). The benefits of radiotherapy are well known, but it is important to pay attention to the particularities of patients to adjust their treatment in order to minimize pulmonary complications and improve clinical outcomes (10).

Lung densitometry is a method that can differentiate healthy tissue from emphysematous or fibrotic tissue (11, 12). This diagnostic method measures lung density and classifies the tissue according to its ability to attenuate X-rays in computed tomography (CT) studies. CT lung density measurements are expressed in Hounsfield units (HU) (13), and the different densities obtained characterize the tissue, reflecting the degree of lung damage. For example, decreased X-ray attenuation occurs in emphysema and cystic lung disease, whereas increased X-ray attenuation occurs in pulmonary fibrosis.

In patients with lung cancer who are candidates for radiotherapy treatment, densitometry provides additional information about the patient's clinical condition (14,15), in addition to the possibility of visually mapping the whole lung tissue and its different densities (figure 1).

Figure 1: Visual representation of emphysema (blue), normal tissue (pink), and fibrosis (green)



MATERIALS AND METHODS

Patients receiving lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) for early-stage primary lung tumors (stages I and II) between 2017 and 2022 at Santa Casa de Porto Alegre, Brazil,

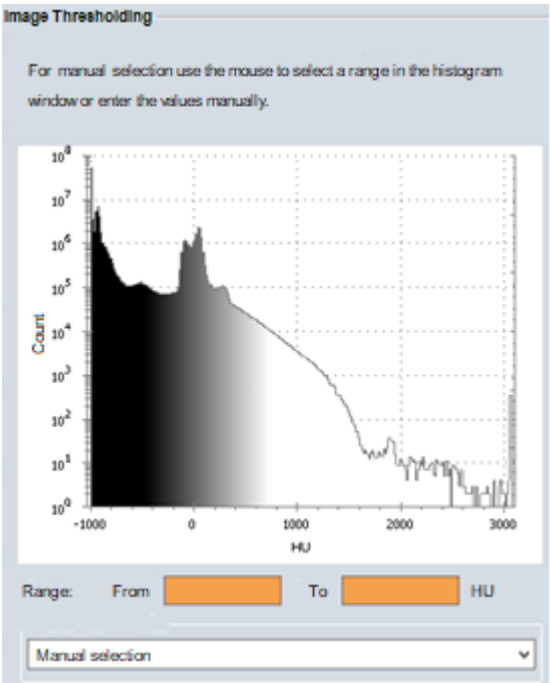
were selected. Patients who had CT scans with a millimetric slice thickness obtained at 120 kV and 80 mAS during forced inspiration were included.

All CT scans were examined for their lung density characteristics. Lung density measurements were made on radiotherapy planning CT scans, obtained with a 64-slice CT scanner (Ingenuity Core 64; Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA). The structures of interest were outlined using the Eclipse radiotherapy planning system v15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). The structures of interest were defined as “Right Lung,” “Left Lung,” and “Lungs” (both lungs drawn as a single structure) and automatically segmented, as were the structures corresponding to the different density ranges to be analyzed.

CT lung density measurements are expressed in HU, a quantitative scale for describing radiodensity that is divided into 2048 density values, where water is arbitrarily defined to be 0 HU, air is defined as −1000 HU, and bone density as 1000 HU (16). Quantitative indices of emphysema show low attenuation values, corresponding to the proportion of lung volume with attenuation between −1000 and −950 HU (17). Functional lung volume can be measured with attenuation between −950 and −700 HU, and for fibrosis, attenuation values range from −700 to −200 HU (18).

The structures corresponding to the attenuation ranges were obtained using the “Image Thresholding” tool (figure 2), which allows manual selection of HU values, and were defined as “Emphysema” for attenuation ranging from −1000 to −950 HU, “Normal Tissue” (functional lung volume) for attenuation ranging from −949 to −700 HU, and “Fibrosis” for attenuation ranging from −699 to −200 HU. The attenuation values of −949 HU and −699 HU were used to avoid duplication of data. The volumes were then measured and recorded in a table.

Figure 2: Image Thresholding Tool



Given its importance in the clinical and oncological treatment of patients with lung cancer, emphysema was divided into three groups. Emphysema was considered insignificant when it involved less than 5% of the total lung volume, and severe emphysema was defined as involvement greater than 15% (19). Fibrosis was considered a single group.

Continuous variables are expressed as mean (SD) if normally distributed. Categorical variables are expressed as counts and percentages. Continuous variables were compared using *t* tests or the Wilcoxon rank sum test. Data were analyzed in SPSS, version 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

CT data from 39 patients were analyzed. Mean patient age was 71.5 years, and most were female, accounting for 61.5% of the sample. The most common histological type in biopsied patients was adenocarcinoma (62.5%), and tumor site showed no predilection for any particular lobe.

Table 1: Baseline characteristics of the sample

Variable	n=39
Age (years) – mean ± SD [min – max]	71.7 ± 7.9 [55 – 87]
Sex – n(%)	
Male	15 (38.5)
Female	24 (61.5)
Staging – n(%)	
Primary tumor with pathological diagnosis	31 (79.5)
No pathological diagnosis, or inconclusive	8 (20.5)
Histological type – n(%)	
Adenocarcinoma	20 (51.3)
Squamous cell carcinoma	12 (30.8)
No biopsy	7 (17.9)
BED (Gy) – mean ± SD [min – max]	152.2 ± 37.2 [85 – 180]
Tumor site – n(%)	
RLL	9 (23.1)
LLL	9 (23.1)
RML	1 (2.6)
RUL	10 (25.6)
LUL	10 (25.6)

BED, biologically effective dose; RLL, right lower lobe; LLL, left lower lobe; RML, right middle lobe; RUL, right upper lobe; LUL, left upper lobe.

Of the total sample, 26 patients (66.7%) had no or insignificant emphysema (less than 5% of the total lung volume), 7 (17.9%) had 5% to 15% of total lung tissue with emphysema, being defined as mild-to-moderate emphysema, and 6 (15.4%) had severe emphysema, with greater than 15% of the total lung volume being emphysematous. Tissue with attenuation areas corresponding to fibrosis was found in 7.5% (SE, 1.21).

Table 2: Percentages of emphysema, normal tissue, and fibrosis on CT scans obtained at sustained maximal inspiration

Percentages	Inspiration Mean ± SE
Emphysema	5.51 ± 1.30
<5%	26 (66.7%)
5% to 15%	7 (17.9%)
>15%	6 (15.4%)
Normal	82.1 ± 1.56
Fibrosis	7.5 ± 1.21

DISCUSSION

There is consensus on the indication of radiotherapy in non-operated patients, both in the early and advanced stages of disease. A 5-year tumor control rate of 90% can be achieved with ablative radiotherapy (20-22) or hypofractionated radiotherapy for early-stage tumors (23), generally with low toxicity, but not without toxicity, with reports of grade 5 toxicity (24) especially in more centrally located tumors. In the treatment of more advanced tumors, the 5-year local control rate is less than 30% (25), with high rates of severe pneumonitis (grades 3 to 4) affecting one-third of patients when radiotherapy is combined with chemotherapy (26, 27), the standard of care for locally advanced tumors (28).

When evaluating radiotherapy planning, dose limits for irradiation of normal lung tissue are tabulated in a generic way. Studies on lung toxicity in three-dimensional treatment suggest that the mean dose to both lungs, excluding tumor volume, should remain below 20Gy. In comparison, it is prudent to limit the lung volume receiving 20 Gy to 30%, perhaps reaching 35% ($V_{20Gy} \leq 30\text{-}35\%$) (29), regardless of tumor stage. In ablative radiotherapy, the allowed doses have a different absolute number, but they also treat all patients with dose escalations, regardless of patients' pre-existing lung function and tumor stage. Such doses are $V_{20Gy} < 10\%$, not exceeding the limit of 15%. In addition, the doses must not exceed 12.5 Gy for the critical volume of 1500 cc and 13.5 Gy for 1000 cc (30-31). The use of V_X-based dose analysis ("V" volume of normal lung receiving a dose of "X" Gy) is attractive because this metric can be readily obtained via the dose-volume histogram (DVH). However, as pointed out in the QUANTEC report on pulmonary toxicity, V_X cutoffs may not be universal. The percent volume receiving a dose of "X" may depend on the treatment technique and does not allow the inclusion

of other toxicity factors that are associated with the actual final toxicity (32).

In general, in the dose limits suggested in the literature, patients with severe lung disease have their normal tissue considered within the same dose limits as those for patients without any functional changes. The tissue volume considered normal is the tissue without tumor (32, 33), that is, excluding the target volume. Therefore, emphysematous or fibrotic areas, known to be entirely non-functional, are regarded as “normal” tissue in the volume.

For lung density analysis, we only included patients with a well-documented inspiration breath-hold technique. For this reason, we chose to analyze patients who would receive SBRT, as this group has a more detailed CT analysis than patients who receive conventional fractionation. It is known, however, that most patients receiving SBRT have clinical conditions unfavorable to surgery, which is still the standard treatment for early-stage tumors (34, 35), whether due to chronic lung disease or other comorbidities. Therefore, our sample has more patients with advanced lung disease than the group of all patients with lung cancer.

Despite the small sample size, the data corresponding to the presence of mild-to-moderate emphysema (17.9%) in patients with lung tumors are consistent with data from the literature (36). In the current study, severe emphysema was present in 15.4% of patients, which implies that these patients have limitations, that is, symptoms of their underlying lung disease. When receiving ablative or even conventionally fractionated radiotherapy, these patients are more likely to develop clinical and radiological pneumonitis.

CONCLUSION

Several studies have demonstrated that accurate quantification of lung density can be useful in various clinical applications, such as the diagnosis and monitoring of lung diseases, medical procedure planning, and assessment of treatment response. In this study, it was possible to expand the use of tools that are currently available in the SBRT protocol, such as CT scan at inspiration and resources available in the planning system. The results based on lung densitometry provide important information about the clinical characteristics of patients who are candidates for radiotherapy treatment, which can be useful for future research and for understanding specific lung conditions, allowing a personalized DVH assessment.

In conclusion, radiation dose-volume effects on the lung play an essential role in the development of pulmonary complications after radiotherapy. A personalized approach, considering risk factors and using advanced techniques, can help minimize these effects and, consequently, improve the quality of life of patients undergoing treatment.

REFERENCES

1. VINOD, Shalini K.; HAU, Eric. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. **Respirology**, v. 25, p. 61-71, 2020.
2. RYCKMAN, Jeffrey M. et al. Correlation of dosimetric factors with the development of symptomatic radiation pneumonitis in stereotactic body radiotherapy. **Radiation oncology**, v. 15, p. 1-15, 2020.
3. KONKOL, Marek; ŚNIATAŁA, Paweł; MILECKI, Piotr. Radiation-induced lung injury—what do we know in the era of modern radiotherapy?. **Reports of Practical Oncology and Radiotherapy**, v. 27, n. 3, p. 552-565, 2022.
4. LIU, Yongmei et al. Risk factors for symptomatic radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with non-small cell lung cancer. **Radiotherapy and Oncology**, v. 156, p. 231-238, 2021.
5. VERMA, Vivek; SIMONE, Charles B.; WERNER-WASIK, Maria. Acute and late toxicities of concurrent chemoradiotherapy for locally-advanced non-small cell lung cancer. **Cancers**, v. 9, n. 9, p. 120, 2017.
6. BONGERS, Eva M. et al. Predictive parameters of symptomatic radiation pneumonitis following stereotactic or hypofractionated radiotherapy delivered using volumetric modulated arcs. **Radiotherapy and Oncology**, v. 109, n. 1, p. 95-99, 2013.
7. DUBIN, Sarah; GRIFFIN, Daniel. Lung cancer in non-smokers. **Missouri Medicine**, v. 117, n. 4, p. 375, 2020.
8. HOUGHTON, A. McGarry. Mechanistic links between COPD and lung cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 13, n. 4, p. 233-245, 2013.
9. INOUE, Toshihiko; SHIOMI, Hiroya; OH, Ryoong-Jin. Stereotactic body radiotherapy for Stage I lung cancer with chronic obstrutive pulmonar disease: special reference to survival and radiation-induced pneumonitis. **Journal of Radiation Research**, v. 56, n. 4, p. 727-734, 2015.
10. WALLS, Gerard M. et al. Clinico-radiological outcomes after radical radiotherapy for lung cancer in patients with interstitial lung disease. **BJR| Open**, p. 20220049, 2023.
11. BAKKER, Jens T. et al. Measuring pulmonary function in COPD using quantitative chest computed tomography analysis. **European Respiratory Review**, v. 30, n. 161, 2021.
12. COXSON, Harvey O. et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. **The lancet Respiratory medicine**, v. 1, n. 2, p. 129-136, 2013.
13. DENOTTER, Tami D.; SCHUBERT, Johanna. Hounsfield unit. In *StatPearls [Internet]*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2019.
14. MASCALCHI, Mario; CAMICIOTTOLI, Gianna; DICIOTTI, Stefano. Lung densitometry: why, how and when. **Journal of Thoracic Disease**, v. 9, n. 9, p. 3319, 2017.
15. KIMURA, Tomoki et al. Functional image-guided radiotherapy planning in respiratory-gated intensity-modulated radiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 82, n. 4, p. e663-e670, 2012.

16. HOCHHEGGER, Bruno et al. Acurácia da mensuração do enfisema pulmonar na tomografia computadorizada: pontos importantes. **Radiologia Brasileira**, v. 43, p. 260-265, 2010.
17. BALBINOT, Fernanda et al. Advances in imaging and automated quantification of pulmonary diseases in non-neoplastic diseases. **Lung**, v. 194, p. 871-879, 2016.
18. CHENG, Ting et al. Normal lung attenuation distribution and lung volume on computed tomography in a Chinese population. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, p. 1657-1668, 2019.
19. HERSH, Craig P. et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. **Respiratory research**, v. 14, n. 1, p. 1-11, 2013.
20. TIMMERMAN, Robert D. et al. Long-term results of stereotactic body radiation therapy in medically inoperable stage I non–small cell lung cancer. **JAMA oncology**, v. 4, n. 9, p. 1287-1288, 2018.
21. TIMMERMAN, Robert D. et al. Stereotactic body radiation therapy for operable early-stage lung cancer: findings from the NRG oncology RTOG 0618 trial. **JAMA oncology**, v. 4, n. 9, p. 1263-1266, 2018.
22. VIDETIC, Gregory M. et al. Long-term follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A randomized phase 2 study comparing 2 stereotactic body radiation therapy schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 103, n. 5, p. 1077-1084, 2019.
23. NYMAN, Jan et al. SPACE–a randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. **Radiotherapy and Oncology**, v. 121, n. 1, p. 1-8, 2016.
24. BEZJAK, Andrea et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non–small-cell lung cancer: NRG oncology/RTOG 0813 trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 15, p. 1316, 2019.
25. SPIGEL, David R. et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 40, n. 12, p. 1301, 2022.
26. PALMA, David A. et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 85, n. 2, p. 444-450, 2013.
27. TATSUNO, Saori et al. Risk factors for radiation pneumonitis after rotating gantry intensity-modulated radiation therapy for lung cancer. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 590, 2022.
28. AUPÉRIN, Anne et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. **Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]**, 2010.
29. MARKS, Lawrence B. et al. Radiation dose–volume effects in the lung. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 76, n. 3, p. S70-S76, 2010.
30. Radiation Therapy Oncology Group [Internet]. Philadelphia: RTOG. 2011 Feb 9 - RTOG 0236 Protocol Information, A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I/II non-small cell lung cancer. Set 2009. Disponível em: http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0236.

Acesso em:10 julho 2023.

31. BEZJAK, A. et al. NRG ONCOLOGY RTOG 0813 Seamless Phase I/II Study of Stereotactic Lung Radiotherapy (SBRT) for early stage, centrally located, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Medically Inoperable Patients. **Update**, 2012.
32. MOISEENKO, Vitali et al. Dose-volume predictors of radiation pneumonitis after lung stereotactic body radiation therapy (SBRT): Implications for practice and trial design. **Cureus**, v. 12, n. 10, 2020.
33. MENG, Yinnan et al. Excluding PTV from lung volume may better predict radiation pneumonitis for intensity modulated radiation therapy in lung cancer patients. **Radiation Oncology**, v. 14, p. 1-8, 2019.
34. ALTORKI, Nasser K. et al. Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: post-hoc analysis of an international, randomised, phase 3 trial (CALGB/Alliance 140503). **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 6, n. 12, p. 915-924, 2018.
35. CHANG, Joe Y. et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 10, p. 1448-1457, 2021.
36. SATO, Seijiro et al. The impact of emphysema on surgical outcomes of early-stage lung cancer: a retrospective study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 19, n. 1, p. 1-10, 2019.