

**RADIOTERAPIA CONFORMADA PARA CÂNCER PULMONAR:
VARIABILIDADE INTEROBSERVADORES NA DEFINIÇÃO DO
VOLUME TUMORAL MACROSCÓPICO ENTRE
RADIOLOGISTAS E RADIOTERAPEUTAS**

CHIANG JENG TYNG

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

São Paulo

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo**

Chiang, Jeng Tyng

Radioterapia conformada para câncer pulmonar: variabilidade interobservadores na definição do volume tumoral macroscópico entre radiologistas e radioterapeutas / Chiang Jeng Tyng – São Paulo, 2006.

34p.

Dissertação(mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. CÂNCER DO PULMÃO/radioterapia. 2. NEOPLASIAS PULMONARES/radioterapia. 3. RADIOTERAPIA CONFORMAL/método.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,
que são a origem de tudo e que
incentivaram minha caminhada

À minha esposa Lina
e minhas filhas Michelle e Gabrielle,
pelo carinho, paciência e apoio

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Rubens Chojniak pela paciência na orientação deste trabalho, por sua competência, integridade e dedicação que influenciaram minha vida profissional e pessoal e, acima de tudo, pela sua valiosa amizade.

Ao Dr. Douglas Guedes de Castro, à Dra. Paula Nicole Pinto Barbosa e ao Dr. Ricardo César Fogaroli sem os quais este trabalho não teria sido possível.

RESUMO

Chiang JT. **Radioterapia conformada para câncer pulmonar: Variabilidade interobservadores na definição do volume tumoral macroscópico entre radiologistas e radioterapeutas.** São Paulo; 2006. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Introdução: A radioterapia externa conformada visa melhorar o controle do câncer por meio do aumento da dose tumoral e redução da morbidade poupando tecidos saudáveis. Para que isso seja possível, é necessária a visualização aprimorada do tumor e das áreas adjacentes. Entretanto um dos problemas mais difíceis de se solucionar nesse contexto é a definição volumétrica dos alvos. **Objetivo:** Comparar a delineação do volume tumoral macroscópico das lesões pulmonares por radiologistas e radioterapeutas experientes do Hospital A. C. Camargo. **Método:** Foram analisadas as imagens tomográficas torácicas de todos os pacientes, no total de 23, com câncer pulmonar de não-pequenas células, não operados e encaminhados para a radioterapia conformada do Hospital A. C. Camargo, no ano de 2004. Todos os casos foram delineados por 2 radiologistas e 2 radioterapeutas. Somente o volume tumoral macroscópico e os linfonodos aumentados foram delineados. Desse modo, obtivemos 4 medidas de volumes tumorais macroscópicos para cada um dos 23 pacientes. **Resultados:** Houve correlação significativa e positiva entre as medidas e houve aleatoriedade na distribuição dos dados dentro do intervalo de confiança construído. **Conclusão:** Não houve diferença significativa na definição do volume tumoral macroscópico entre radiologistas e radioterapeutas ou intraclases.

SUMMARY

Chiang JT. [**Conformal radiotherapy for lung cancer: interobservers' variability in the definition of gross tumor volume between radiologists and radiotherapists**]. São Paulo; 2006. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Purpose: Conformal external radiotherapy aims to improve tumor control by boosting tumor dose, reducing morbidity and sparing healthy tissues. To meet this objective careful visualization of the tumor and adjacent areas is required. However, one of the major issues to be solved in this context is the volumetric definition of the targets. This study proposes to compare the gross volume of lung tumors as delineated by specialized radiologists and radiotherapists of the "Hospital do Câncer". **Method:** Chest TC scans of a total of 23 patients all with non small cell lung cancer, not submitted to surgery, eligible and referred to conformal radiotherapy of the Hospital do Câncer, during the year 2004 were analyzed. All cases were delineated by 2 radiologists and 2 radiotherapists. Only the gross tumor volume and the enlarged lymph nodes were delineated. As such, four gross tumor volumes were achieved for each one of the 23 patients. **Results:** There was a significant positive correlation between the 2 measurements (among the radiotherapists, radiologists and intra-class) and there was randomness in the distribution of data within the constructed confidence interval. **Conclusion:** There were no significant differences in the definition of gross tumor volume between radiologists and radiotherapists.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Gráfico de dispersão das medidas realizadas pelos radioterapeutas.	15
Figura 2	Gráfico de Bland-Altman para as medidas realizadas pelos radioterapeutas.	16
Figura 3	Gráfico de dispersão das medidas realizadas pelos radiologistas.	17
Figura 4	Gráfico de Bland-Altman para as medidas realizadas pelos radiologistas.	18
Figura 5	Gráfico de dispersão das médias das medidas realizadas pelos radiologistas e pelos radioterapeutas.	19
Figura 6	Gráfico de Bland-Altman para a média das medidas realizadas pelos radioterapeutas e radiologistas.	20

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	9
3	MATERIAIS E MÉTODO	10
4	RESULTADOS	14
5	DISCUSSÃO	22
6	CONCLUSÃO	28
7	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão vem se tornando cada vez mais freqüente em ambos os sexos, sendo que em 1999 foram registrados 171.600 casos novos e 158.900 óbitos nos Estados Unidos. No Brasil, segundo estatística do Instituto Nacional do Câncer, a incidência em 2006, foi de 27.170 casos. Para fins terapêuticos, as neoplasias de pulmão são divididas em carcinomas de não-pequenas células (CNPC) e carcinomas de pequenas células (CPC).

Os exames a serem solicitados, visando ao diagnóstico histológico são usualmente a broncoscopia com biópsia ou a biópsia por via transtorácica, orientada por tomografia computadorizada.

Para avaliação da lesão primária em sua extensão intratorácica, a tomografia computadorizada de tórax e, quando necessário, complementada pela mediastinoscopia se constituem nos principais exames.

Utiliza-se para o estadiamento das neoplasias pulmonares o sistema TNM da American Joint Committee on Cancer (GREENE et al. 2002).

Nos carcinomas pulmonares de não-pequenas células, indica-se a radioterapia nas seguintes situações clínicas:

- a) Estágios clínicos I e II: o tratamento preferencial consiste na cirurgia, sendo comumente indicada a pacientes com condições clínicas a lobectomia com linfadenectomia hilar e mediastinal. A radioterapia é

reservada a pacientes sem condições clínicas para procedimentos cirúrgicos ou cirurgias inadequadas.

- b) Estágio clínico IIIA: quando tecnicamente possível, a cirurgia deverá ser realizada com lobectomia ou pneumectomia e linfadenectomia hilar e mediastinal. A radioterapia será indicada com finalidade adjuvante nos casos clínicos com comprometimento de linfonodos mediastinais (N2), e/ou em cirurgias com margens positivas. No caso de comprometimento de linfonodos mediastinais, o mediastino deverá receber dose de 50 Gy.
- c) Estágio clínico IIIB: a opção preferencial de tratamento consiste na realização de radioterapia associada à quimioterapia, em pacientes que reúnam condições clínicas para ambos os procedimentos terapêuticos.
- d) Estágio clínico IV: radioterapia torácica paliativa, com esquemas de tratamento restritos à lesão primária, com finalidade descompressiva, hemostática ou antiálgica, em esquemas de curso rápido, adaptados às condições clínicas do paciente. A radioterapia deverá ainda ser empregada no tratamento paliativo das metástases cerebrais (eventualmente com radiocirurgia), ósseas, cutâneas e viscerais.

Até o advento de métodos de imagens seccionais, como a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética, o tamanho e a forma de lesões profundas eram de difícil visualização sem a intervenção cirúrgica. Assim, os campos de tratamento da radioterapia convencional (2D) tinham de incluir uma margem importante para garantir a cobertura completa do

tumor. As combinações de feixes também tinham de ser mais simples, com campos paralelos opostos e configurações de quatro campos em forma retangular (em “Boxe”).

No quadro 1 temos destacados os problemas com a radioterapia convencional 2D (EMAMI et al. 1998).

Quadro 1 - Problemas com a radioterapia convencional (2D).

- Dificuldade na apreciação do tumor, linfonodos e órgãos em risco
- Dificuldade na apreciação do volume real do tecido normal ou órgãos irradiados por doses diferentes
- Deficiência nos algoritmos para computar as doses
- Falha para computar a dose através do volume de interesse
- Restrição do tratamento para feixes coplanares
- Falhas em calcular as estimativas de erro
- Indisponibilidade de ferramentas para fazer comparações e julgar planejamentos de terceiros
- Definição inadequada da cobertura geométrica das estruturas anatômicas por feixes externos
- Falha em providenciar ferramentas para especificar e verificar a acurácia do tratamento.

Fonte: EMAMI et al. (1998).

Sem um poderoso hardware de computador, o planejamento do tratamento era igualmente mais simples, com distribuição de doses calculada ao longo de um único contorno transversal do paciente, em vez de em todo o volume irradiado. Estruturas críticas eram freqüentemente incluídas nos campos de tratamento, limitando a possibilidade de incremento da dose tumoral e excedendo as tolerâncias dos tecidos normais.

A radioterapia externa conformada é baseada no uso extensivo de técnicas imaginológicas médicas modernas, “software” dosimétrico eficiente, métodos acurados para posicionamento da paciente, verificação rigorosa e controle de qualidade dos procedimentos, visando a aumentar o controle do tumor por meio do incremento da dose tumoral, reduzindo a morbidade e poupando tecidos saudáveis. Para que isso seja alcançado, é necessária a visualização aprimorada do tumor e das áreas adjacentes. Além disso, é preciso um método de simulação que permita projetar os campos de tratamento para cobrir o alvo com minimização da irradiação de estruturas críticas em torno desse alvo. Finalmente, o planejamento computadorizado tem de calcular com acurácia e mostrar a dose através de todo o volume irradiado do paciente, tendo em conta a forma do campo e os dispositivos de modificação dos feixes usados para se obter uma dose conformada e homogênea no volume-alvo. Essa idéia de dar forma aos campos de radiação, para conformar somente o volume-alvo, é referida como “planejamento alvo-dirigido” e é a diferença primária entre a radioterapia conformada (3D) e a convencional (2D).

À custa de uma logística de tratamento mais complexa, a radioterapia conformada permite melhor adaptação da distribuição dosimétrica para o volume tumoral, redução da exposição de órgãos saudáveis e, em longo prazo, maior dose de irradiação tumoral (EMAMI et al. 1991a e b; ARMSTRONG et al. 1993, 1995; EMAMI 1996).

O volume da massa tumoral (volume tumoral macroscópico) representa a área de maior concentração de células tumorais. É usualmente

definido como o tumor clinicamente evidente e visível nos estudos de imagens, como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética. O uso apropriado do estudo de imagens é crucial, quando da definição do volume tumoral. O registro de imagem ou a fusão é outro passo importante na definição do volume. Por exemplo: a fusão de uma tomografia computadorizada com exame de PET (PET-CT) revela um aumento da acurácia da localização tumoral (ROSENMAN et al. 1998).

A radioterapia conformada tridimensional tem sido utilizada para o câncer de pulmão de não-pequenas células, especialmente para doenças de estágio avançado ou para a doença de estágio precoce inoperável. MARTEL et al. (1997), publicou dados da universidade de Michigan que sugeriram uma taxa de controle local melhor com doses maiores que 70 Gy, especialmente para pacientes sem doença linfonodal e volume tumoral menor que 200 cm³. SIBLEY et al. (1995), por outro lado, não notou uma relação entre dose-resposta em termos de controle local. Entretanto a dose total somente variou entre 60 e 70 Gy.

Na maioria dos casos, as toxicidades de graus de 3 a 5 são menores que 10% nos pacientes testados com doses mais altas, usando-se técnicas de radioterapia conformada tridimensional (GRAHAM et al. 1995; SIBLEY et al. 1995; ARMSTRONG et al. 1997).

Parecem existir vários fatores que afetam o risco de desenvolver pneumonite grave. Tumores localizados nos lobos médio e inferior estão associados a uma chance maior de desenvolvimento de pneumonite (GRAHAM et al. 1995). O volume de pulmão irradiado também está

correlacionado à incidência de pneumonite. ARMSTRONG et al. (1997), encontrou uma taxa de complicação pulmonar maior, caso os pacientes recebessem, no mínimo, 25 Gy em menos de 30% do pulmão.

Entretanto, um dos problemas mais difíceis de solucionar neste contexto é a definição volumétrica dos alvos (ARMSTRONG 1998; ANTOLAK e ROSEN 1999; BECKENDORF et al. 2000). A alta precisão dessa técnica radioterápica exige abordagem rigorosa e qualificada por meio de procedimentos de preparação terapêutica (PEREZ 1977; PEREZ et al. 1982). Regras metodológicas devem ser estabelecidas para definição volumétrica dos alvos, levando-se em conta as dificuldades para delinear o volume macroscópico do alvo e o seu envolvimento microscópico (ARMSTRONG 1998; EKBERG et al. 1998; JAFFRAY et al. 1999; GIRAUD et al. 2000a).

A aquisição dos dados da imagem digital representa a primeira fase da preparação para radioterapia conformada dos tumores intratorácicos. Essa primeira etapa precede a detecção e a delineação corte por corte do volume tumoral macroscópico e dos órgãos em risco. As reconstruções tridimensionais são realizadas com base nesses contornos, e a simulação virtual é baseada em todos os dados anatômicos que levam à definição de vários campos de irradiação. Na ausência de clara redefinição do volume tumoral macroscópico para determinada patologia, os volumes tumorais macroscópicos são estimados um tanto arbitrariamente com riscos de se subestimar a dosagem radioterápica adequada ou em detrimento dos tecidos são circunvizinhos. As complicações específicas mais comuns

incluem pneumonite, mielite, esofagite e cardiopatia actínicas e são todas dependentes do volume e da dose de irradiação.

A delineação é geralmente realizada em muitos centros por radioterapeutas que muitas vezes não possuem formação nem experiência em radiologia, tornando-se mais difícil identificar precisamente os detalhes das estruturas anatômicas nas imagens da tomografia computadorizada. É necessário um grau de competência razoável na interpretação das imagens dos cortes seccionais (tomografia computadorizada e ressonância magnética) para um delineamento acurado do volume tumoral macroscópico, porém a maioria dos radioterapeutas não teve treinamento formal das imagens tomográficas (TC e RM). Os radioterapeutas obtiveram seu conhecimento radiológico por experiência clínica e pela colaboração dos radiologistas. Com a adoção mais popular da radioterapia conformada e de outras novas tecnologias, evidenciou-se a necessidade imediata de assegurar o controle de qualidade na definição do volume tumoral macroscópico (McNEE et al. 1998). As vantagens em potencial da radioterapia conformada serão comprometidas caso haja um controle de qualidade ineficaz desse “fator humano” no processo de planejamento radioterápico.

Por outro lado, o radiologista, embora seja mais capacitado para interpretar a anatomia radiológica, nem sempre possui o conhecimento da história natural da doença. Diferenças no delineamento podem, portanto, ser observadas entre os médicos por causa dos dados tomográficos imprecisos ou planejamentos divergentes. Essas diferenças já foram relatadas na

literatura para delineação de tumores da próstata, dos pulmões, do sistema nervoso central ou do esôfago (LEUNENS et al. 1993; SATOH et al. 1996; O CAZZANIGA et al.1998; TAI et al.1998; OOZEER et al. 1999; RASCH et al.1999; SENAN et al. 1999; BECKENDORF et al. 2000), mas a magnitude de todas essas diferenças continua sendo avaliada de forma incompleta.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é comparar a delineação do volume tumoral macroscópico dos tumores pulmonares (CNPC) entre radiologistas e radioterapeutas experientes do Hospital A. C. Camargo.

3 MATERIAIS E MÉTODO

Foram analisadas as imagens tomográficas torácicas de todos os pacientes com câncer pulmonar de não-pequenas células, não operados e encaminhados para a radioterapia conformada do Hospital do Câncer, no ano de 2004. Esses pacientes representaram as diversas situações clínico-patológicas encontradas na prática diária, em termos de localização do tumor, estadiamento TNM e características do parênquima normal adjacente (atelectasia, infecção, condensação, derrame pleural e reação pleural). Todos os pacientes tratados no Hospital do Câncer no ano de 2004 foram selecionados. Todos os exames tomográficos foram realizados na posição adequada para tratamento no mesmo aparelho de tomografia (GE HiSPEED), com os parâmetros de aquisição idênticos e injeção do meio de contraste endovenoso. Cada aquisição foi feita com paciente em apnéia, no modo helicoidal, com *pitch* de 1 e espessura do corte de 7 mm reconstruído a cada 5 mm.

Um total de 23 pacientes foi analisado, dos quais 9 eram do sexo feminino e 14 do sexo masculino. A idade média foi de 69 anos, variando de 53 a 85 anos. Na época do diagnóstico, 5 estavam em estágio clínico IB; 5, em IIB; 6, em IIIA; 6, em IIIB; e 1, em IV.

Os 23 casos foram delineados por dois radiologistas e dois radioterapeutas do Hospital A. C. Camargo.

O radioterapeuta 1 formou-se há mais de 10 anos, é responsável pela radioterapia torácica e pelas reuniões científicas multidisciplinares do hospital. É especialista em radioterapia pelo CNRM / MEC e CBR.

O radioterapeuta 2 formou-se há mais de 5 anos, é responsável pelas atividades didáticas e acadêmicas tendo freqüentado estágios de anatomia seccional no departamento de radiologia. É especialista em radioterapia pelo CNRM / MEC e CBR.

Os dois radiologistas formaram-se há mais de 10 anos. São especialistas em radiologia e diagnóstico por imagem pelo CNRM / MEC e CBR.

Um resumo por escrito do prontuário de cada paciente foi entregue a cada um dos médicos, incluindo diagnóstico clínico, história resumida do paciente, estágio clínico e relatórios dos principais exames (radiografia de tórax, broncoscopia, tomografia computadorizada de tórax, ressonância magnética, se disponível, e a histologia). Não foi permitido ao radioterapeuta fazer nenhuma consulta com o radiologista antes do delineamento. Somente o volume tumoral macroscópico, isto é, o tumor primário visível e os linfonodos aumentados foram delineados. De acordo com definições da International Commission on Radiation Units and Measurements-ICRU (1993, 1999) o volume tumoral macroscópico é a extensão tumoral visível ou palpável. Quanto aos linfonodos, consideram-se comprometidos os maiores ou iguais a 1 cm no diâmetro do eixo menor. Os linfonodos foram incluídos no delineamento do volume tumoral macroscópico, quando localizados próximos ao tumor primário, ou foram delineados separadamente, quando

distantes. Analisamos o volume tumoral macroscópico como um todo: tanto o tumor primário quanto os linfonodos aumentados em cada corte. Os parâmetros ótimos de visualização foram definidos em estudo prévio, sendo mandatórios para delineação: -600 / 1600UH para a janela pulmonar e +20 / 400 para a janela mediastinal (GIRAUD et al. 2000b). O fator de magnificação ficou a critério do médico. O delineamento anterior foi gravado, mas ficou inacessível a outro médico. Para o cálculo do volume tumoral macroscópico, foi feito o delineamento no software ECLIPSE® da marca VARIAN com o cursor eletrônico em cada corte tomográfico, assim obtendo-se a área tumoral a ser multiplicada pela espessura do corte, e o volume total resultou da soma do volume tumoral de todos os cortes. Desse modo, obtivemos 4 volumes tumorais macroscópicos para cada um dos 23 pacientes.

Inicialmente as medidas foram analisadas descritivamente por meio do cálculo de médias, de desvios-padrão e de medianas e da observação dos valores mínimos e máximos.

Os métodos estatísticos utilizados foram o coeficiente de correlação de Pearson, o método de Bland e Altman, o coeficiente de correlação intraclases descrito por Fleiss e o coeficiente de variação.

O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para estudarmos a correlação entre duas medidas (ROSNER 1986).

A concordância entre as medidas foi avaliada pelo através do método de BLAND e ALTMAN (1986) e pelo cálculo do coeficiente de correlação intraclases descrito por FLEISS (1981). $(BMS - EMS)/(BMS + EMS)$, em

que: BMS e EMS representam os erros quadrados médios intra e entre observações, respectivamente, como obtidos de uma análise de variância a um fator.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4 RESULTADOS

Na Tabela 1, temos os valores de média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo dos observados pelos radiologistas e radioterapeutas.

Tabela 1 - Valores de média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo dos valores observados pelos radiologistas e radioterapeutas.

Observador	Média	dp	Mediana	Minimo	Maximo
Radioterapeuta 1	140,84	136,29	83,56	13,03	516,85
Radioterapeuta 2	137,74	141,68	78,81	11,22	496,39
Média	139,29	138,61	74,44	12,13	496,26
Radiologista 1	127,13	128,03	72,36	13,87	450,26
Radiologista 2	158,48	169,21	65,36	12,09	547,91
Média	142,80	141,24	68,27	12,98	465,35

Analisando as medidas dos radioterapeutas temos representadas, na figura 1, as duas medidas dos radioterapeutas e o valor do coeficiente de correlação de Pearson, em que observamos correlação significativa e positiva entre as duas medidas.

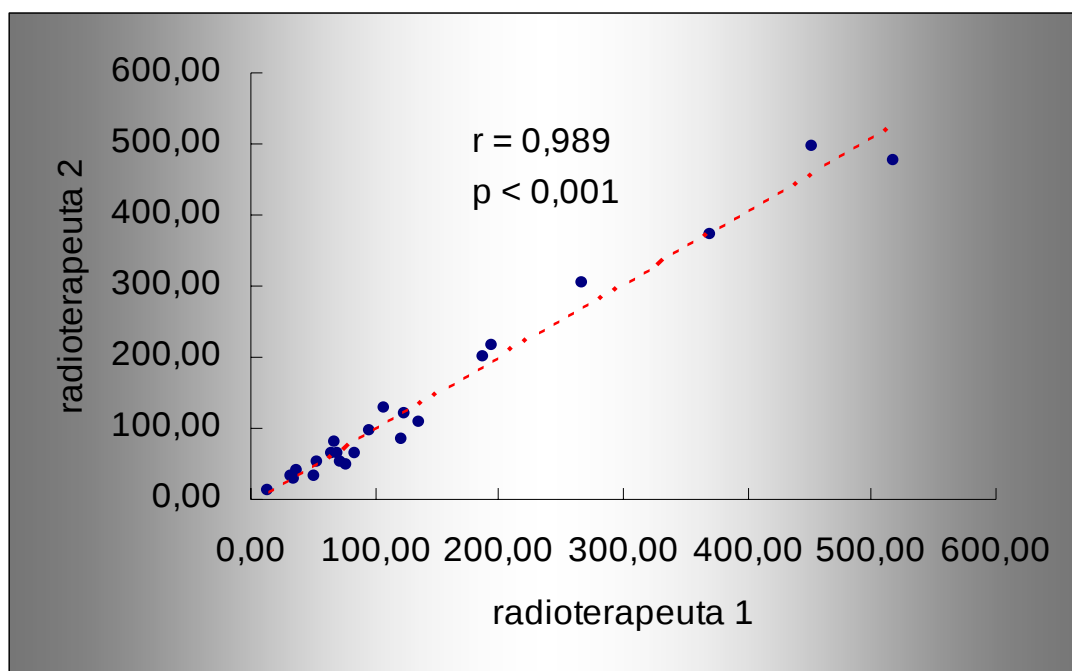


Figura 1 - Gráfico de dispersão das medidas realizadas pelos radioterapeutas.

Para analisarmos a concordância entre a medida dos radioterapeutas calculamos o coeficiente de correlação intraclass. O coeficiente de correlação intraclass para o radioterapeuta é igual a 0,989 ($p < 0,001$) com IC a 95%: (0,974; 0,9950).

Podemos também avaliar essa concordância pelo método de Bland-Altman. Na figura 2, temos o gráfico que representa essa análise:

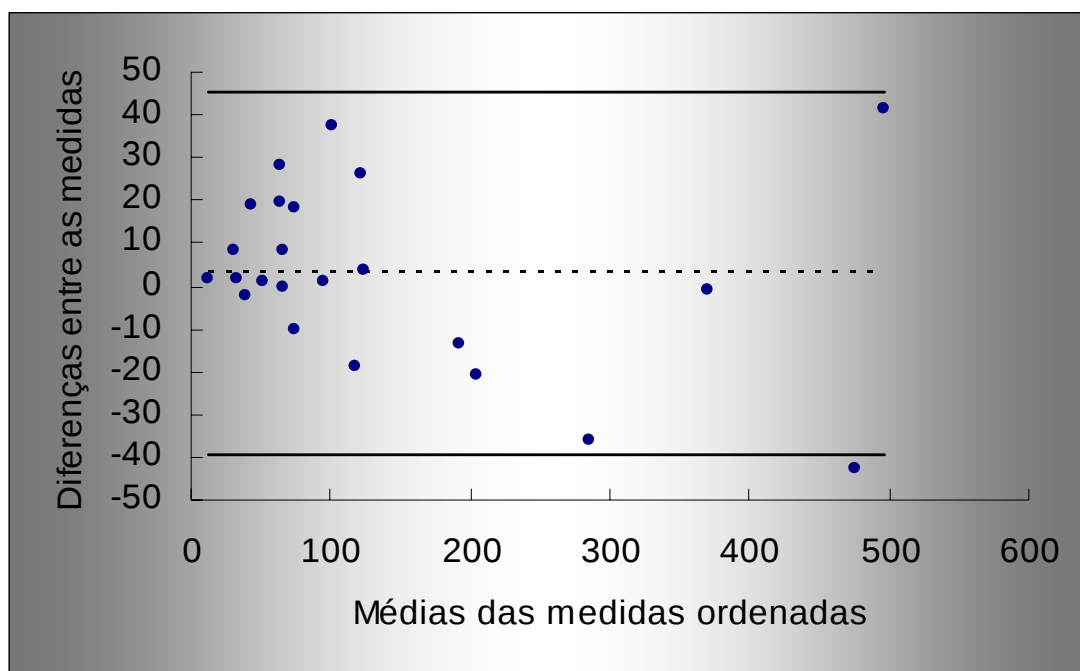


Figura 2 - Gráfico de Bland-Altman para as medidas realizadas pelos radioterapeutas.

As diferenças entre as medidas variaram de -42,88 a 37,74, com média igual a 3,10 e desvio-padrão de 21,15. Obtivemos, portanto, um intervalo de confiança a 95% igual a (-39,20; 45,41).

Analisando os radiologistas, temos representadas, na figura 3, as medidas dos radiologistas e o valor do coeficiente de correlação de Pearson, em que observamos correlação significativa e positiva entre as duas medidas.

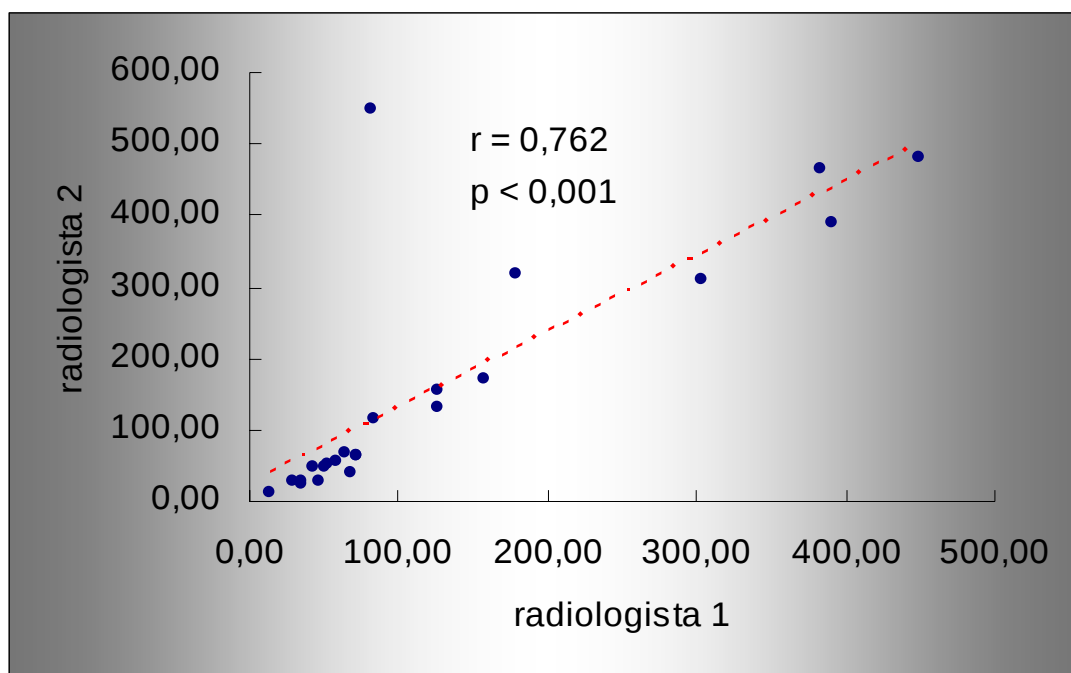


Figura 3 - Gráfico de dispersão das medidas realizadas pelos radiologistas.

Para analisarmos a concordância entre as medidas dos radiologistas, calculamos o coeficiente de correlação intraclass. O coeficiente de correlação intraclass é igual a 0,762 ($p < 0,001$) com IC a 95%: (0,522; 0,891).

Podemos também avaliar essa concordância pelo método de Bland-Altman. Na Figura 4, temos o gráfico que representa essa análise:

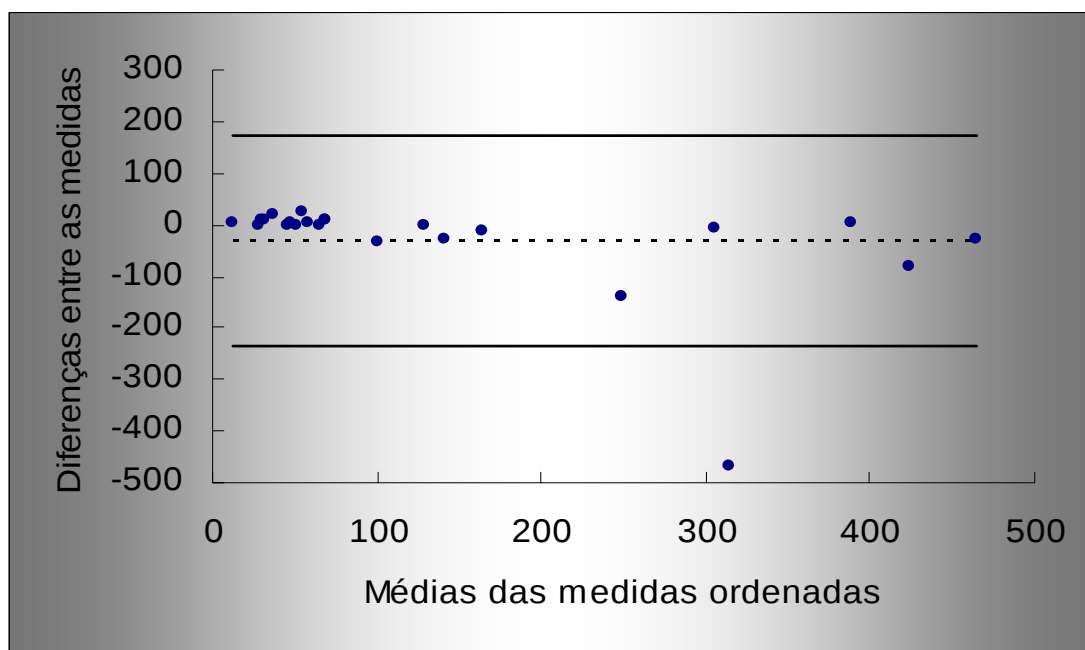


Figura 4 - Gráfico de Bland-Altman para as medidas realizadas pelos radiologistas.

As diferenças entre as medidas variaram de -466,27 a 26,23 com média igual a -31,35 e desvio-padrão de 101,27, obtivemos portanto um intervalo de confiança a 95% igual a (-233,88; 171,18).

Analisando radioterapeutas e radiologistas, utilizamos a média entre as medidas dos radiologistas e a média das medidas do radioterapeutas.

Na figura 5, temos representadas as medidas dos radiologistas e dos radioterapeutas e o valor do coeficiente de correlação de Pearson, em que observamos correlação significativa e positiva entre as duas medidas.

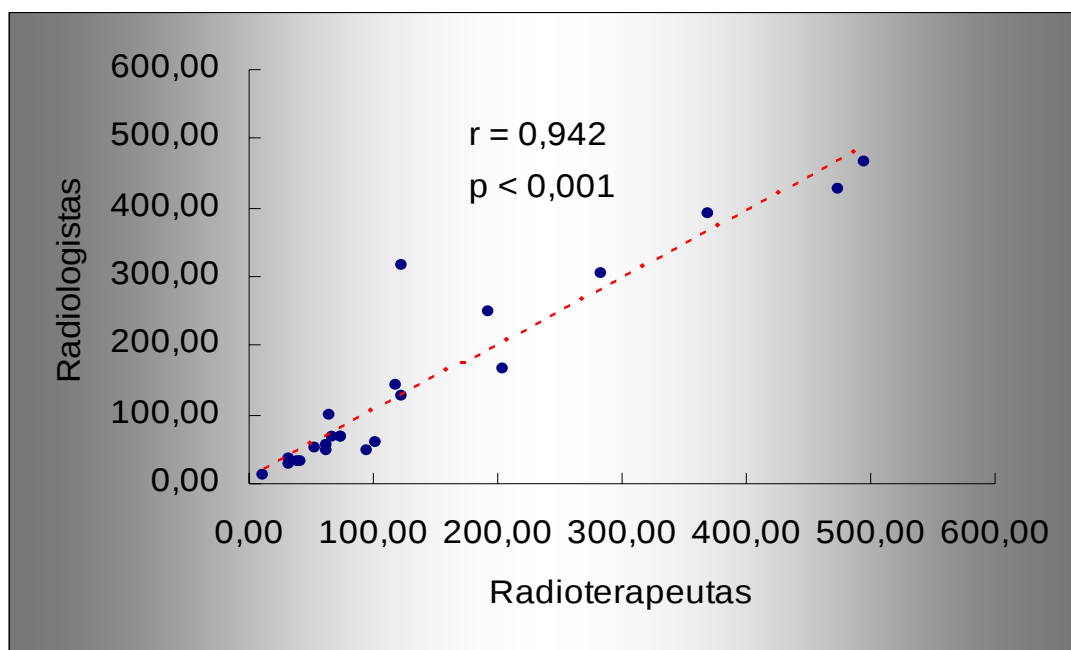


Figura 5 - Gráfico de dispersão das médias das medidas realizadas pelos radiologistas e pelos radioterapeutas.

Para analisarmos a concordância entre as medidas, calculamos o coeficiente de correlação intraclassas. O coeficiente de correlação intraclassas é igual a 0,942 ($p < 0,001$) com IC a 95%: (0,869; 0,975). Portanto uma excelente correlação entre as duas medidas.

Podemos também avaliar essa concordância pelo método de Bland-Altman. Na Figura 6, temos o gráfico que representa essa análise:

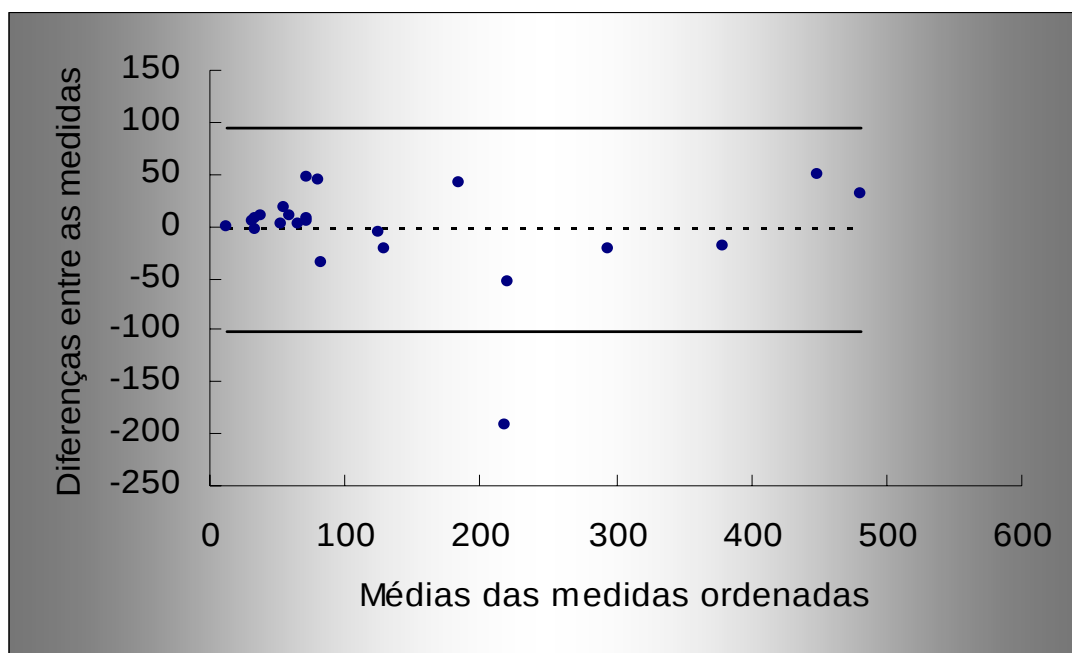


Figura 6 - Gráfico de Bland-Altman para a média das medidas realizadas pelos radioterapeutas e radiologistas.

As diferenças entre as medidas variaram de -192,09 a 50,14 com média igual a -3,51 e desvio-padrão de 48,73, obtivemos portanto um intervalo de confiança a 95% igual a (-100,98; 93,95).

Na Tabela 2, calculamos o coeficiente de variação entre as 4 medidas, a saber: as dos 2 radioterapeutas e as dos 2 radiologistas, o qual indica novamente boa concordância entre elas, com a ressalva de apenas um valor.

Tabela 2 - Coeficiente de variação entre as 4 medidas (2 radiologistas e 2 radioterapeutas).

paciente	radioterapeuta 1	radioterapeuta 2	radiologista 1	radiologista 2	media	cov
1	108,55	127,42	127,29	155,28	129,64	0,15
2	369,29	370,13	391,36	387,46	379,56	0,03
3	125,05	121,29	125,97	130,56	125,72	0,03
4	13,03	11,22	13,87	12,09	12,55	0,09
5	52,13	33,13	35,87	27,78	37,23	0,28
6	68,45	78,81	72,54	65,36	71,29	0,08
7	83,56	65,31	72,36	64,18	71,35	0,12
8	35,90	27,40	46,20	27,02	34,13	0,26
9	77,58	49,27	67,62	41,39	58,97	0,28
10	135,91	109,46	81,64	547,91	218,73	1,01
11	65,30	65,82	83,64	116,94	82,93	0,29
12	186,47	199,94	178,92	317,77	220,78	0,30
13	453,51	496,39	382,78	466,78	449,87	0,11
14	33,94	32,31	28,72	28,98	30,99	0,08
15	195,41	215,96	157,15	172,20	185,18	0,14
16	71,31	62,83	64,20	67,13	66,37	0,06
17	53,26	52,13	52,19	51,76	52,34	0,01
18	516,85	475,67	450,26	480,44	480,81	0,06
19	266,67	302,54	303,24	308,28	295,18	0,06
20	95,41	94,10	50,23	46,40	71,54	0,38
21	121,23	83,49	59,19	56,56	80,12	0,37
22	73,29	53,71	43,71	47,11	54,46	0,24
23	37,24	39,65	34,97	25,58	34,36	0,18

5 DISCUSSÃO

O prognóstico do câncer pulmonar inoperável permanece bastante ruim. Além dos esquemas fracionados alternados e dos tratamentos combinados, novas estratégias de planejamento, incluindo a radioterapia conformada e o aumento da dose, estão sob investigação (ARMSTRONG et al. 1993, GRAHAM et al. 1994, 1995; VIJAYAKUMAR e CHEN 1995; ROBERTSON et al. 1997).

Sabe-se que a sobrevida geral, a sobrevida causa específica e o controle tumoral local estão diretamente correlacionados com o volume tumoral macroscópico em cm^3 . Na análise multivariada a variável independente mais preditiva da sobrevida é o volume tumoral macroscópico (BRADLEY et al. 2002).

O processo radioterápico inclui a definição do volume tumoral macroscópico, o volume-alvo clínico e o volume-alvo planejado (ICRU 1991, 1993), as considerações da dose para localizações tumorais macroscópicas e subclínicas e a garantia de qualidade da radioterapia realizada. Há muito tempo, a definição do volume alvo foi reconhecida como uma das primeiras incertezas encontradas no planejamento radioterápico. Mais especificamente, as relações entre volume tumoral macroscópico/volume-alvo clínico e volume-alvo clínico/volume-alvo planejado e sua variabilidade foram investigadas (HAMILTON et al. 1992; BEL et al. 1996; CAZZANIGA et al. 1998; DAWSON et al. 1998; EKBERG et al. 1998; FIORINO et al. 1998;

HERMANS et al 1998; TAI et al. 1998; SENAN et al. 1999). O volume tumoral macroscópico foi sempre negligenciado, mas poderia ser definido de forma razoável, exceto em alguns locais, como o cérebro, na medida em que a definição do volume-alvo clínico é mais difícil que a do volume tumoral macroscópico. Recentemente, os dados citados por LEUNENS et al. (1993), evidenciaram que a definição do volume tumoral macroscópico não é tão simples, e pode haver riscos na confiança excessiva na capacidade médica para estimar a extensão tumoral das modalidades de imagem.

Devido ao número de incertezas e de fenômenos relacionados ao tumor, a definição do volume tumoral macroscópico na radioterapia torácica poderia resultar em variações volumétricas maiores (HAMILTON et al. 1992; GRAHAM et al. 1995). HAMILTON et al. (1992), VALLEY e MIRIMANOFF (1993) e SENAN et al. (1999), focaram-se na definição do volume tumoral macroscópico do câncer de pulmão como parte de um protocolo de delineamento. Os três autores concluíram que há uma variação significativa na definição do volume-alvo.

O volume tumoral macroscópico é a extensão visível da doença. No planejamento radioterápico 3D, faz-se o delineamento do tumor visibilizado em cada corte tomográfico. Testes de função respiratória, tomografia computadorizada de tórax e abdome, mediastinoscopia e PET SCANS podem ser realizados, e as informações provenientes desses testes podem ser utilizadas na definição do volume tumoral macroscópico e no planejamento do tratamento. Um potencial erro pode decorrer da definição imprecisa da doença e da variabilidade inter e intraobservadores.

VAN DE STEENE et al. (2002), mostrou inesperada grande variabilidade interobservador, com delineamento tumoral variando por vários centímetros, devido:

- 1) à dificuldade para discriminar tumor de atelectasia;
- 2) à dificuldade para diferenciar estruturas normais e patológicas do tumor;
- 3) ao uso de janelas tomográficas diferentes e de efeitos de volume parcial;
- 4) ao insuficiente conhecimento anatômico.

Outro estudo feito por GIRAUD et al. (2002) em que se comparou o delineamento do volume tumoral macroscópico feito por radiologistas e radioterapeutas, mostrou diferenças significativas entre os dois grupos: os radiologistas tenderam a delinear volumes menores e mais homogêneos que os radioterapeutas, especialmente nos casos "difíceis". O delineamento dos volumes-alvo e órgãos de risco constitui uma etapa crítica na radioterapia conformada (ARMSTRONG 1998; EKBERG et al. 1998; LOGUE et al. 1998; ANTOLAK e ROSEN 1999; BECKENDORF et al. 2000) e os passos subseqüentes são dependentes de um delineamento correto do volume macroscópico. A conformação dos campos e os planejamentos dosimétricos são baseados exclusivamente nos volumes tumorais e tecidos normais críticos delineados. GIRAUD et al. (2002) sugeriu que a definição correta do volume tumoral macroscópico poderá ser alcançada, quando radioterapeutas forem bem treinados em imagem do tórax. SUNDAR e SYMONDS (2002) sugerem um período compulsório de treinamento estruturado em diagnóstico por imagem seccional para radioterapeutas.

A colaboração entre radiologistas e radioterapeutas pode resultar em melhores protocolos tomográficos e na identificação mais precisa da doença por meio da integração de diferentes modalidades de imagem e de planejamento terapêutico. Na radioterapia do câncer pulmonar, altas doses crescentes são dadas para tentar otimizar o controle tumoral num ambiente em que o câncer está próximo a tecidos normais extremamente sensíveis (pulmão) ou órgãos limitadores da dose (esôfago e medula espinhal). Portanto efeitos clínicos da variabilidade na definição do volume tumoral macroscópico resultante de erro sistemático decorrente de dificuldades de interpretação da doença e tecidos normais pelo radioterapeuta ou flutuações randômicas pela variação do observador podem causar a ineficácia do controle local e a morbidade aguda e tardia.

De acordo com as recomendações de ICRU 50 (1991, 1993) e, depois, do ICRU 62 (1999), o delineamento do volume tumoral macroscópico deve ser feito o mais próximo possível do tumor e/ou do linfonodo, sem adicionar nenhuma margem de segurança. Volumes adicionais sucessivos são designados levando-se em conta outras incertezas do tratamento. Uma segunda atitude adotada pela maioria consiste em tentar diferenciar o tecido tumoral do parênquima colapsado circundante. Essa escolha exige aquisição tomográfica perfeita com injeção rápida do meio de contraste e uma primeira série de cortes realizada imediatamente após a injeção (SATO et al. 1996).

Nossos resultados foram discordantes daqueles de VAN DE STEENE et al. (1996), SENAN et al. (1999) e GIRAUD et al. (2002) que apresentaram diferenças significativas no delineamento do tumor pulmonar.

Em nosso estudo houve excelente correlação intraclasses (coeficiente de correlação de Pearson) no caso dos radioterapeutas e boa correlação no caso dos radiologistas. Neste, a correlação foi um pouco menor devido a um único ponto em que houve uma discrepância maior entre a primeira e a segunda medida.

A concordância também foi avaliada pelo método de Bland-Altman sendo observada aleatoriedade na distribuição dos dados dentro do intervalo de confiança construído, e apenas um ponto caiu fora do intervalo, indicando que o erro entre as medidas não tende a aumentar quando os valores das medidas são maiores. Além disso, a média das diferenças foi próxima do valor zero, indicando boa concordância entre as duas medidas.

A média das diferenças foi mais alta no caso dos radiologistas devido a um valor que apresentou maior discrepância, mesmo assim, houve boa concordância entre as duas medidas.

A medida discrepante do volume tumoral macroscópico de um dos radiologistas foi decorrente de atelectasia associada que se constitui na maior causa de erro no delineamento do volume tumoral. Ressaltamos que em nosso estudo, observamos um caso de tumor com invasão mediastinal, dois com invasão da parede torácica e dois causando atelectasia pulmonar.

Com relação à atelectasia, alguns profissionais incluem deliberadamente a atelectasia no volume macroscópico tumoral, aumentando, portanto os volumes irradiados, o que resulta em aumento do risco de toxicidade por radiação. Devemos evitar essa atitude visto que nenhum estudo mostrou aumento do controle local ou sobrevida com essa prática e, ainda, a irradiação do tumor primário geralmente reverte a atelectasia durante o tratamento, alterando os limites e deslocando o volume-alvo.

Na análise de radioterapeutas e radiologistas, observamos também excelente correlação entre as duas medidas e que há aleatoriedade na distribuição dos dados dentro do intervalo de confiança construído, e que apenas um ponto caiu fora do intervalo, indicando que o erro não tende a aumentar quando os valores das medidas são maiores. Além disso, a média das diferenças está próxima do valor zero, indicando que há boa concordância entre as duas medidas.

Algumas peculiaridades do Hospital A. C. Camargo talvez tenham contribuído para estes resultados, a saber:

- 1) integração dos departamentos de radioterapia e de imagem
- 2) estágio dos residentes da radioterapia na imagem com aprendizagem de anatomia seccional
- 3) proximidade geográfica entre os departamentos de radiologia e radioterapia

6 CONCLUSÃO

Não houve diferença significativa na definição do volume tumoral macroscópico entre radioterapeutas e radiologistas ou intraclases.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antolak JA, Rosen II. Planning target volumes for radiotherapy: how much margin is needed? **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 44:1165-70.

Armstrong J, Burman C, Leibel S, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy improve the therapeutic ratio of high-dose radiation therapy for lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1993; 26:685-9.

Armstrong J, Zelefsky M, Leibel S, et al. Strategy for dose escalation using 3-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. **Ann Oncol** 1995; 6:693-7.

Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. **Radiother Oncol** 1997; 44:17-22.

Armstrong J. Target volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer. **Br J Radiol** 1998; 71:587-94.

Beckendorf V, Elles S, Madelis G, et al. Postoperative radiation therapy in lung cancer: clinical target volume delineation in a workshop including radiation oncologist and radiologists [abstract]. **Radiother Oncol** 2000; 56(Supl 1):S39. [Presented at 19th Annual ESTRO Meeting, 2000 Sept 19-23; Istanbul].

Bel A, Van de Steene J, Storme G. Impact of on-line setup corrections on the delivered dose and the target margins for routine irradiation of lung cancer. In: van Herk M, editor. **Fourth International Workshop on Electronic Portal Imaging**, abstract book. Amsterdam, June 1996 (abstr. 25).

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet** 1986; 8:306-11.

Bradley JD, Leumwananonthachai N, Purgy JA, et al. Gross tumor volume, critical prognostic factor in patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small-cell lung carcinoma. **Int J Radiat Oncol Bio. Phys** 2002; 52: 49-57.

Cazzaniga LF, Marinoni MA, Bossi A, et al. Interphysician variability in defining the planning target volume in the irradiation of prostate and seminal vesicles. **Radiother Oncol** 1998; 47:293-6.

Dawson LA, Mah K, Franssen E, Morton G. Target position variability throughout prostate radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 42:1155-61.

Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, Bjelkengren G, Landberg T. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? **Radiother Oncol** 1998; 48:71-7.

Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1991a; 21:109-22.

Emami B, Purdy JA, Manolis J, et al. Three-dimensional treatment planning for lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1991b; 21:217-27.

Emami B. Three-dimensional conformal radiation therapy in bronchogenic carcinoma. **Semin Radiat Oncol** 1996; 6:92-7.

Emami B, Graham M, Michalski J, Perez CA. Three dimensional conformal radiation therapy: clinical aspects. In: Perez CA, Brady LW, editors. **Principles and practice of radiation oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.371-86.

Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, Cattaneo GM, Calandrino R. Intra and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning. **Radiother Oncol** 1998; 47:285-92.

Fleiss JL. **Statistical methods for rates and proportions**. 2nd ed. England: John Wiley & Sons; 1981.

Giraud Ph, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000a; 48:1015-24.

Giraud Ph, Dubray B, Gaboriaud G, Rosenwald JC, Cosset JM. Influence of CT images visualization parameters for target volume delineation in lung cancer [abstract]. **Radiother Oncol** 2000b; 56(Supl 1):S39. [Presented at 19th Annual ESTRO Meeting, 2000 Sept 19-23; Istanbul].

Giraud P, Elles S, Helfre S, et al. Conformal radiotherapy for lung cancer: different delineation of the gross tumour volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists. **Radiother Oncol** 2002; 62:27-36.

Graham MV, Matthews JW, Harms Sr WB, Emami B, Glazer HS, Purdy JA. Three-dimensional radiation treatment planning study for patients with carcinoma of the lung. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1994; 29:1105-17.

Graham MV, Purdy JA, Emami B, Matthews JW, Harms WB. Preliminary results of a prospective trial using three dimensional radiotherapy for lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995; 33:993-1000.

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. **AJCC Cancer staging handbook**. New York: Springer-Verlag; 2002. Lung; p.191-203.

Hamilton CS, Denham JW, Joseph DJ et al. Treatment and planning decisions in non-small cell carcinoma of the lung: an Australasian patterns of practice study. **Clin Oncol R Coll Radiol** 1992; 4:141-7.

Hermans R, Feron M, Bellon E, Dupont P, Van den Bogaert W, Baert AL. Laryngeal tumor volume measurements determined with CT: a study on intra and inter-observer variability. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 40:553-7.

[ICRU] International Commission on Radiation Units and Measurements. **Prescribing, recording and reporting photon beam therapy**. Washington, DC: ICRU; 1991. (ICRU Report 50).

[ICRU] International Commission on Radiation Units and Measurements. **Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy**. Bethesda MD: ICRU; 1993. (ICRU Report 50).

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

Jaffray DA, Yan D, Wong JW. Managing geometric uncertainty in conformal intensity-modulated radiation therapy. **Semin Radiat Oncol** 1999; 9:4-19.

Leunens G, Menten J, Weltens C, Verstraete J, van der Schueren E. Quality assessment of medical decision making in radiation oncology: variability in target volume delineation for brain tumours. **Radiother Oncol** 1993; 29:169-75.

Logue JP, Sharrock CL, Cowan RA, Read G, Marrs J, Mott D. Clinical variability of target volume description in conformal radiotherapy planning. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 41:929-31.

Martel MK, Strawderman M, Hazuka MB, et al. Volume and dose parameters for survival of non-small cell lung cancer patients. **Radiother Oncol** 1997; 44:23-9.

McNee SG, Rampling R, Dale AJ, Gregor A. An audit of 3D treatment planning facilities and practice in the UK. **Clin Oncol** 1998; 10:18-23.

Oozeer R, Chauvet B, Toy BJ, et al. Definition of prostatic contours using tomodensitometric slices: study of differences among radiation oncologists and between examinations. **Cancer Radiother** 1999; 3:333-40.

Perez CA. The critical need for accurate treatment planning and quality control in radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1977; 2:815-8.

Perez CA, Stanley K, Grundy G, et al. Impact of irradiation technique and tumour control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung. **Cancer** 1982; 50:1091-9.

Rasch C, Barillot I, Remeijer P, Touw A, van Herk M, Lebesque JV. Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observer study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 43:57-66.

Robertson JM, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 37:1079-85.

Rosenman JG, Miller EP, Tracton G, Cullip TJ. Image registration: an essential part of radiation therapy treatment planning. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 40:197-205.

Rosner B. **Fundamentals of biostatistics**. 2nd ed. Boston: PWS Publishers; 1986.

Satoh K, Kobayashi T, Kawase Y, et al. CT-pathologic correlation in the tumour margins of lung cancer. **Radiat Med** 1996; 14:167-72.

Senan S, van Sornsen de Koste JS, Samson M, et al. Evaluation of a target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. **Radiother Oncol** 1999; 53:247-55.

Sibley GS, Mundt AJ, Shapiro C, et al. The treatment of stage III nonsmall cell lung cancer using high dose conformal radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995; 33:1001-7.

Sundar S, Symonds RP. Diagnostic radiology for radiotherapist: the case for structured training in cross-sectional imaging (CT and MRI). **Clin Oncol** 2002; 14:413-4.

Tai P, Van Dyk J, Yu E, Battista J, Stitt L, Coad T. Variability of target volume delineation in cervical esophageal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 42:277-88.

Valley JF, Mirimanoff RO. Comparison of treatment techniques for lung cancer. **Radiother Oncol** 1993; 28:168-73.

Van de Steene J, de Mey J, Vinh Hung V, et al. Definition of GTV in lung cancer: inter-observer variability (abstr. 434). 15th Annual ESTRO Meeting, Vienna, 16-20 September, 1996. **Radiother Oncol** 1996; 41(Suppl 1):S112.

Van de Steene J, Linthout N. de Mey J, et al. Definition of gross tumour volume in lung cancer: inter-observer variability. **Radiother Oncol** 2002; 62:37-49.

Vijayakumar S. Chen GT. Implementation of three dimensional conformal radiation therapy: prospects opportunities, and challenges. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995; 33:979-83.