

## 4DCT versus 4DPET/CT na avaliação do movimento respiratório no planeamento da radioterapia no cancro do pulmão de não pequenas células: revisão da literatura

Paulo Dias<sup>1</sup>, Samuel Neves<sup>1</sup>, Maria João Raminhas Carapinha<sup>2</sup>, Marco Caetano<sup>2</sup>

1. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal.
2. Departamento das Ciências da Terapia e Reabilitação, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal. marco.caetano@estesi.ipl.pt

**RESUMO: Introdução** – Uma das abordagens terapêuticas no carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) é a quimioterapia e radioterapia (RT) concomitante. O planeamento de RT pode ser realizado com base em diferentes técnicas de imagem, existindo vários fatores que podem influenciar a qualidade das mesmas, nomeadamente o movimento respiratório. **Objetivos** – Este estudo tem como objetivos: 1) avaliar a importância da 4DCT e da 4DPET/CT para a correção de movimento e definição do volume alvo no planeamento de RT para CPNPC; e 2) comparar a delimitação de volumes entre as técnicas PET/CT, 4DCT e 4DPET/CT, identificando as suas vantagens e limitações. **Métodos** – Revisão da literatura, recorrendo-se à metodologia PRISMA para a seleção de artigos nas bases de dados PubMed e Science Direct e outras fontes (*b-on* e Google Scholar). Foram considerados artigos publicados entre janeiro de 2014 e janeiro de 2020. Foram comparados volumes delimitados através de técnicas 3D e 4D, avaliando o impacto do movimento respiratório na aquisição de imagens e posterior planeamento de RT. **Resultados** – Obtiveram-se 230 artigos, mas apenas cinco foram elegíveis para estudo. As técnicas 4DCT e 4DPET/CT apresentaram melhores resultados, diminuindo os artefactos de movimento. Os volumes delimitados pelas várias técnicas em estudo foram semelhantes, apesar de se registarem pequenas variações quando a técnica 4D não é aplicada. **Conclusão** – Atualmente a 4DPET/CT apresenta melhores resultados na delimitação de volumes alvo para o planeamento de RT do que a técnica 4DCT.

*Palavras-chave: Cancro do pulmão; CPNPC; Planeamento radioterapia; 4DCT; 4DPET/CT; Definição volumes alvo*

## 4DCT versus 4DPET/CT in the assessment of respiratory motion in radiotherapy planning in non-small cell lung carcinoma: a review of the literature

**ABSTRACT: Introduction** – One of the therapeutic approaches in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) is concomitant chemotherapy and radiotherapy (RT). The planning of RT can be performed based on different imaging techniques, and several factors may influence their quality, including respiratory motion. **Objectives** – This study aims to: 1) assess the importance of 4DCT and 4DPET/CT for motion correction and target volume definition in planning RT for NSCLC; and 2) compare volume delimitation between PET/CT, 4DCT, and 4DPET/CT techniques, identifying their advantages and limitations. **Methods** – Literature review, using the PRISMA methodology for the selection of articles in PubMed and Science Direct databases and other sources (*b-on* and Google Scholar). Articles published between January 2014 and January 2020 were considered. Delineated volumes using 3D and 4D techniques were compared, assessing the impact of respiratory motion on image acquisition and subsequent RT planning. **Results** – 230 articles were obtained, but only five were eligible for the study. The 4DCT and 4DPET/CT techniques showed better results,

decreasing motion artifacts. The volumes delimited by the various techniques under study were similar, although small variations were recorded when the 4D technique is not applied. **Conclusion** – Currently 4DPET/CT shows better results in the delimitation of target volumes for RT planning than the 4DCT technique.

*Keywords: Lung cancer; NSCLC; Radiotherapy planning; 4DCT; 4DPET/CT; Target volume definition.*

## Introdução

O cancro do pulmão, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é o que apresenta a maior taxa de mortalidade em todo o mundo<sup>1-2</sup>. Existem dois tipos de cancro do pulmão: carcinoma do pulmão de pequenas células e carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo este o mais comum e responsável por 85% dos casos de cancro do pulmão<sup>3</sup>.

Existem diversas abordagens terapêuticas no CPNPC. A primeira opção é a ressecção cirúrgica, se necessário, com quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) adjuvante para minimizar a probabilidade de recidivas. Caso não seja possível realizar a cirurgia, é normalmente realizada QT e RT concomitante<sup>1-2,4</sup>. Para que a RT seja precisa e minimize a probabilidade de recidiva é necessária uma abordagem multidisciplinar, incluindo as disciplinas de radiologia e medicina nuclear, no planeamento por imagem de forma a aumentar a precisão e dose administrada ao volume alvo (VA), salvaguardando os órgãos em risco (OR)<sup>5-8</sup>.

Nas últimas duas décadas, com o avanço tecnológico, as imagens moleculares tornaram-se um elemento importante no planeamento dosimétrico da RT, melhorando a definição do VA. Estas imagens são definidas pela informação metabólica que apresentam, permitindo assim visualizar e medir quantitativamente a função dos processos biológicos e celulares *in vivo*<sup>9-10</sup>.

A tomografia por emissão de positrões (PET, acrónimo do inglês *Positron Emission Tomography*) / tomografia computadorizada (CT, acrónimo do inglês *Computed Tomography*) é uma ferramenta de diagnóstico não invasiva que fornece imagens moleculares tomográficas para obtenção de parâmetros quantitativos referentes à atividade metabólica dos tecidos-alvo. A maioria das células cancerígenas tem elevado índice mitótico e, conseqüentemente, apresentam um aumento do consumo de glucose. Desta forma, estas células normalmente captam *fluorodeoxiglucose* (FDG), um análogo da glucose, que é marcado com o radioisótopo flúor-18 (<sup>18</sup>F). O <sup>18</sup>F-FDG entra nas células através dos transportadores de glucose da membrana celular, sobretudo GLUT-1 e GLUT-4. A imagem molecular apresenta elevada sensibilidade para o diagnóstico, estadiamento, planeamento e avaliação de resposta terapêutica, nomeadamente deteção de recidiva em oncologia. Outro aspeto importante é a informação prognóstica fornecida pela imagem molecular<sup>11-13</sup>. No CPNPC, a PET/CT com <sup>18</sup>F-FDG permite avaliar a disseminação ganglionar com melhor definição de volumes. Adicionalmente permite delimitar tumor primário, sobretudo nos casos de atelectasia e fibrose pulmonar. Tem também a grande vantagem de reduzir a variabilidade interobservador quando comparada com a CT<sup>6,14-17</sup>.

A CT, apesar de apresentar um papel essencial, fornecendo informações anatómicas e de densidade eletrónica para o cálculo dosimétrico, é também uma técnica bastante limitada quando utilizada isoladamente devido à sua baixa resolução no tecido mole, baixo contraste e reduzida diferenciação entre volumes alvo e estruturas normais. O avanço das técnicas de RT possibilitou uma definição precisa do VA, especialmente quando há necessidade de administrar doses terapêuticas mais elevadas. Esta razão justifica o uso da PET/CT no planeamento do tratamento de RT<sup>18-19</sup>. Deve-se ao facto de esta técnica permitir complementar a informação morfológica fornecida pela CT com a informação fisiológica do tumor dada pela PET, o que possibilita uma diminuição da variabilidade interobservador, melhor definição do volume do tumor e considerar margens menores do *clinical target volume* (CTV) para o *planning target volume* (PTV), diminuindo, assim, a dose nos OR<sup>10</sup>.

Embora a PET e a CT sejam adquiridas quase simultaneamente, muitas vezes são encontrados *mismatches* entre as estruturas delimitadas pelas duas técnicas<sup>10</sup>. Além disso, a PET/CT pressupõe a aquisição de imagens durante diversos ciclos respiratórios, resultando em artefactos de movimento que posteriormente afetam a quantificação do *standard uptake value* (SUV) e a delimitação de volumes tumorais<sup>20</sup>. Com a finalidade de superar esta limitação foram introduzidas técnicas de imagem *four dimensions* (4D), que incluem informação proveniente do movimento respiratório do doente<sup>10</sup>.

De acordo com as *guidelines* do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO), o movimento do tumor e dos órgãos adjacentes, causado pela respiração, deve ser avaliado e considerado no planeamento dosimétrico de RT. Para tal, podem ser usadas técnicas respiratórias, *slow CT*, ou, idealmente, *gating* respiratório de 8-10 fases através de *four dimensions computer tomography* (4DCT)<sup>3,8</sup>. A 4DCT tornou-se uma técnica cada vez mais utilizada nos departamentos de RT, uma vez que permite a delimitação do *internal target volume* (ITV) no momento do planeamento, considerando a forma e o tamanho do tumor nas diferentes fases do ciclo respiratório<sup>3,8</sup>. A aquisição de imagens com esta técnica é realizada com recurso a um sistema *gated* acoplado ao equipamento de CT, que vai permitir a monitorização da respiração do doente. A utilização de várias fases do ciclo respiratório faz com que a definição do VA seja mais precisa. Durante o processamento das imagens, estas são agrupadas de acordo com a fase do ciclo respiratório a que pertencem e, posteriormente, são realizadas reconstruções, de forma a que se obtenha uma CT do tórax para cada fase do ciclo. Assim, caso o ciclo seja dividido em dez fases, são obtidas dez imagens de CT por ciclo respiratório<sup>8,21</sup>.

Contudo, durante a aquisição das imagens PET/CT existem fatores que podem influenciar a qualidade das imagens. Um deles é o movimento respiratório, sendo este o que mais interfere na avaliação de CPNPC e, posteriormente, no planejamento do tratamento<sup>12</sup>. Devido à necessidade de incorporar a informação do movimento respiratório na PET/CT houve uma evolução tecnológica para 4DPET/CT<sup>9-10</sup>. A 4DPET/CT pode alterar a delimitação dos VA em tumores do pulmão em aproximadamente 23% dos casos<sup>22</sup>.

O objetivo principal deste artigo é avaliar a importância da 4DCT e da 4DPET/CT para a correção de movimento e definição do VA no planejamento de RT do CPNPC. Como objetivos específicos pretende-se: 1) identificar e comparar as vantagens, desvantagens e limitações da utilização de PET/CT, 4DCT e da 4DPET/CT; 2) entender a utilidade de cada uma destas técnicas no planejamento da RT.

### Métodos

Este artigo consiste numa revisão da literatura, com recurso à metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), considerando artigos científicos publicados entre janeiro de 2014 e janeiro de 2020. A pesquisa

foi realizada nas bases de dados PubMed e *Science Direct* e em outras fontes (*b-on* e *Google Scholar*), utilizando as palavras-chave em inglês: NSCLC, *radiotherapy planning*, PET/CT, FDG, 4DCT, 4DPET/CT e *motion correction*. Otimizou-se a pesquisa com recurso a operadores booleanos na lógica: (NSCLC AND Radiotherapy Planning) AND (4D CT PET/CT OR 4D PET/CT) AND (FDG) AND (Motion Correction). Consideraram-se como critérios de inclusão: 1) artigos em acesso aberto; 2) 4DPET/CT no planejamento de RT de NSCLC; 3) 4DCT e PET/CT no planejamento de RT de CPNPC; 4) correção de movimento respiratório no planejamento de RT. Critérios de exclusão: 1) PET/CT durante o tratamento ou *follow up*; 2) 4DCT e PET/CT no diagnóstico; 3) PET/CT realizada com <sup>68</sup>Ga; 4) PET/MR na correção de movimento; 5) estudos com fantasmas e/ou modelos matemáticos.

### Resultados e Discussão

Obtiveram-se 230 artigos, que foram analisados de forma independente por dois investigadores. Excluídos os duplicados, analisando os respetivos títulos, *abstract* e, aplicando os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados cinco artigos para o estudo (*cf.* Figura 1).

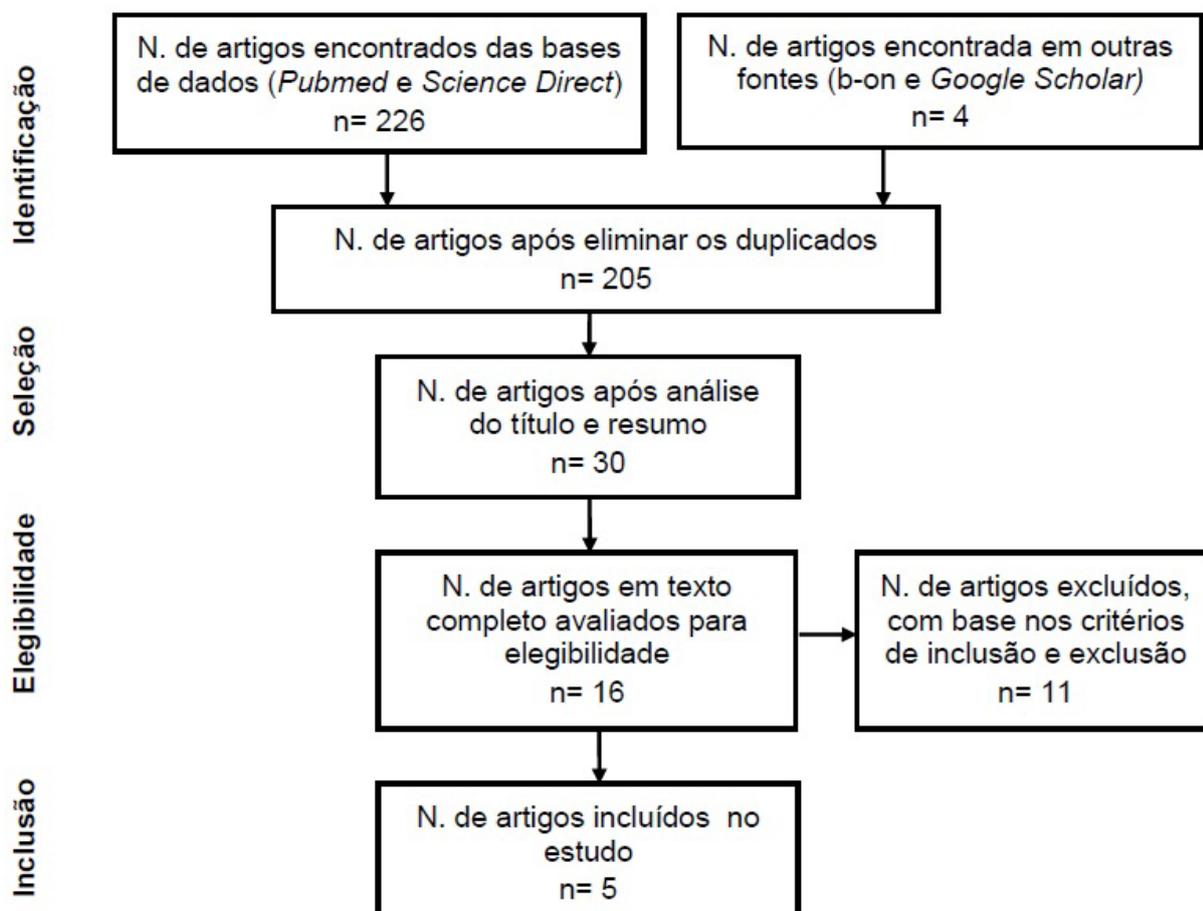


Figura 1. Diagrama de fluxo relativo à metodologia de revisão sistemática baseada em PRISMA *Statment*.

A Tabela 1 apresenta os resultados das variáveis analisadas nos artigos, o país onde se realizou o estudo, a amostra, a técnica aplicada e principais conclusões de cada estudo.

Considerando os artigos identificados na Tabela 1, observa-se que foram feitas várias comparações entre diferentes métodos de imagem como *slow* CT, PET/CT, 4DCT e 4DPET/CT<sup>7,10,14-16</sup>.

**Tabela 1.** Síntese dos principais achados dos artigos considerados na revisão da literatura

| Referência                                   | Tipo de estudo | País do estudo | Nº doentes | Técnica                    | Conclusão do estudo  |
|--|----------------|----------------|------------|----------------------------|--|
| JCallahan <i>et al.</i> (2014) <sup>22</sup> | Retrospectivo  | Austrália      | 29         | 4D PET/CT e 3D PET/CT      | Delimitação de 3DPET/CT - aplicação de 15 mm de margem ao GTV, maior risco de erro de localização anatômica. Com redução de margens há aumento da probabilidade de erro de localização anatômica. Imagens 4DPET/CT reduzem o risco de erro de localização anatômica. |
| Duan <i>et al.</i> (2014) <sup>23</sup>      | Retrospectivo  | China          | 17         | 4D CT e PET/CT             | GTV gerado pela PET/CT com threshold de 15% do SUV <sub>máx</sub> apresentou-se mais próximo do IGTV <sub>10</sub> . A 4DCT fornece melhor definição volumétrica e espacial em comparação com a PET.   |
| Chirindel <i>et al.</i> (2015) <sup>24</sup> | Prospectivo    | Alemanha       | 21         | 4DPET/CT e 4DCT + 3DPET/CT | A utilização da 4DPET co-registrada com 4DCT para delimitação de volumes alvo de tumores de pulmão centrais aumenta a concordância inter-observador e ajuda a evitar erros de localização anatômica.   |
| Molla <i>et al.</i> (2016) <sup>7</sup>      | Retrospectivo  | Espanha        | 25         | 4DPET/CT e "Slow" CT       | Melhor definição de volume na 4DPET/CT   |
| Zhang <i>et al.</i> (2017) <sup>10</sup>     | Retrospectivo  | China          | 15         | 4DCT e PET/CT              | Tumores de maiores dimensões - propõe-se que se calcule o PTV com base no IBTV.  |

GTV – Gross tumor volume; IBTV – Internal biological target volume; IGTV – Internal gross target volume; SUV – Standart uptake value.

De acordo com o descrito na Tabela 1, Callahan *et al.* (2014) compararam a delimitação de VA gerados pela 3DPET/CT com os volumes obtidos com a 4DPET/CT. Avaliaram ainda a aplicação de diferentes margens ao GTV para criar o PTV, de modo a perceber a influência na cobertura do VA. Concluíram que apesar da margem média de 15mm ser a que mostrou melhores resultados, quando utilizada nas imagens 3DPET/CT, apresenta um risco elevado de erro na localização anatômica, principalmente quando a amplitude de movimento do tumor é maior<sup>22</sup>. Consequentemente, a redução desta margem aumenta significativamente a probabilidade destes erros ocorrerem. Em contrapartida, as imagens 4DPET/CT reduzem a probabilidade de ocorrência deste tipo de erros, independentemente do tamanho do tumor e da sua amplitude de movimento<sup>22</sup>.

Duan *et al.* (2014) realizaram um estudo que incidiu na comparação entre volumes delimitados através da 4DCT e da PET/CT em CPNPC. Neste estudo foram definidos vários VA no tumor primário baseados em diferentes SUVs fornecidos pela PET/CT e ainda um *internal gross target volume* (IGTV) gerado através da combinação dos *gross tumor volumes* (GTV) delimitados em cada uma das dez fases do ciclo respiratório. Concluíram que, dos vários volumes delimitados através das imagens de PET/CT, existia maior concordância entre

o volume definido com 15% do SUV<sub>máx</sub> e o IGTV<sub>10</sub>, com um *concordance index* (CI) de 0,57. Apesar deste valor, os volumes delimitados com base na PET/CT são superiores aos volumes delimitados na 4DCT<sup>23</sup>.

Chirindel *et al.* (2015) sugerem que, apesar de ser possível realizar as duas técnicas separadamente, a técnica PET/CT mais 4DCT apresenta limitações caso a aquisição das imagens não seja realizada dentro de um curto espaço de tempo, porque podem ocorrer alterações na forma e tamanho do tumor, aumentando a probabilidade de incompatibilidade na definição do VA entre as imagens de PET/CT e 4DCT<sup>24</sup>. Chirindel *et al.* (2015) compararam também os volumes delimitados pela 4DPET/CT com os volumes definidos pela 4DCT co-registrada com a 3DPET/CT tanto para lesões periféricas como para lesões centrais. Nas lesões periféricas, as delimitações feitas com 4DPET/CT e com 4DCT co-registrada com a 3DPET/CT não apresentaram diferenças significativas em relação aos volumes delimitados. No entanto, em lesões centrais, as delimitações feitas com base na 4DPET/CT exibiram maior nível de concordância interobservador, evitando erros de localização anatômica<sup>24</sup>.

Apesar de a 4DCT apresentar vantagens a nível dosimétrico, isto é, uma melhor distribuição de dose no VA, redução de dose nos OR e, consequentemente, o risco de complica-

ções, esta técnica poderá não estar disponível em todos os departamentos de RT<sup>25</sup>. Por este motivo, sendo a *slow CT* um método também recomendado pelas *guidelines*<sup>3,8</sup>, que permite minimizar erros associados ao movimento respiratório, foi realizado um estudo para comparar a utilidade desta técnica com a 4DPET/CT na descrição da mobilidade do tumor no planeamento de RT<sup>7-8</sup>. Molla *et al.* (2016) utilizaram a *slow CT* que envolve a aquisição de imagens a 4 segundos/rotação, sendo mais lenta do que uma CT convencional, o que viabiliza a visualização de todo o volume tumoral em todas as fases do ciclo respiratório. Os autores verificaram que apesar de a *slow CT* se apresentar como uma boa opção para a delimitação de volumes em departamentos que não possuam equipamentos 4D, esta confere uma definição de volumes com precisão de 63%, enquanto a 4DPET/CT evidencia uma melhor definição de volumes com 78% de precisão. Concluíram ainda que a 4DPET/CT garante a inclusão do volume tumoral com margens menores comparativamente à *slow CT*, com valores <0,36mm e <0,57mm, respetivamente<sup>7</sup>.

Nesta sequência, Zhang *et al.* (2017), com um propósito de estudo semelhante ao de Duan *et al.* (2014), compararam o ITV, criado a partir da 4DCT, e o *biological target volume* (BTV), definido com um *threshold* de  $SUV \geq 2,0$  das imagens PET/CT, com o *internal biological target volume* (IBTV), sendo este a fusão dos dois volumes referidos anteriormente. Mostraram com esta comparação que, para tumores de maiores dimensões, o cálculo do PTV com base no IBTV pode contribuir para a redução da dose nos OR<sup>10</sup>.

Os estudos analisados revelaram melhores resultados das técnicas 4D. Contudo, estas técnicas apresentam limitações e desvantagens. Existem alguns estudos que referem que apesar de a 4DCT possibilitar a diminuição dos artefactos de movimento, no caso de o doente apresentar uma respiração irregular ou a amplitude de movimento da lesão for demasiado elevada, pode originar ainda mais artefactos<sup>20,24</sup>. Relativamente à 4DPET/CT, para além desta desvantagem, o facto de conseguir reduzir os artefactos de movimento faz com que a razão sinal-ruído diminua, uma vez que as imagens *non-gated* utilizam todas as contagens detetadas na aquisição PET, enquanto as imagens *phase gated* incluem apenas a quantificação das contagens presentes em cada fase, o que faz com que a qualidade da imagem diminua. Para minimizar esta limitação é possível aumentar o tempo de aquisição, mas também leva a um aumento da exposição à radiação durante a CT. Por outro lado, podem ser realizadas reconstruções 4D diretamente em modelos anatómicos de forma a considerar toda a informação adquirida e, assim, reduzir o ruído na imagem<sup>20,24</sup>.

Os resultados obtidos nos diferentes artigos analisados foram bastante semelhantes apesar de haver pequenas variações em termos dos VA delimitados. Os artigos de Duan *et al.* (2014) e de Zhang *et al.* (2017), que comparam as técnicas de imagem 4DCT e PET/CT, concluíram que apesar das duas técnicas permitirem reduzir a dose nos OR e, consequentemente, a radiotoxicidade, estando também associadas a um maior controlo local da doença, a 4DCT apresenta melhores resultados. Deve-se ao facto de o volume delimitado a partir da PET/CT poder estar relacionado a uma subdosagem do volume tumoral, por não ter em conta o movimento respira-

tório; pelo contrário, a 4DCT, sendo capaz de caracterizar esse movimento, fornece melhor definição volumétrica e espacial do tumor, permitindo uma delimitação mais precisa e com margens menores dos VA<sup>8,10,21,23,26-27</sup>.

Em relação aos restantes artigos selecionados<sup>7,22,24</sup>, que comparam a técnica 4DPET/CT com as modalidades de imagem PET/CT, 4DCT e *slow CT*, mostraram que atualmente a técnica que apresenta melhores resultados é a 4DPET/CT, pois trata-se da junção das técnicas 4DCT e 4DPET, fornecendo, assim, informação tanto morfológica como fisiológica do tumor, tendo também em consideração o movimento respiratório, permitindo uma melhor definição tumoral e, consequentemente, uma delimitação mais precisa dos VA, aumentando, assim, a concordância interobservador e evitando a ocorrência de erros de localização anatómica do tumor. Estas características ajudam a aumentar a probabilidade de alcançar o efeito terapêutico desejado. As restantes técnicas também apresentam vantagens e são úteis no planeamento da RT para doentes com CPNPC, caso a 4DPET/CT não esteja disponível no departamento<sup>7,22,24</sup>.

Ao longo deste estudo surgiram algumas limitações, como o número reduzido de artigos sobre a temática e a reduzida amostra nos estudos realizados.

No futuro seria benéfica a realização de estudos sobre a utilidade e vantagens clínicas das técnicas 4D no planeamento de RT em doentes com CPNPC. Propõem-se ainda, como outra linha de investigação, estudar a viabilidade económica destas técnicas face aos recursos necessários.

## Conclusão

Em radioterapia, o planeamento do tratamento com recurso a PET/CT permite acrescentar a informação da atividade metabólica do VA. O recurso a 4DCT permite a incorporação da dimensão tempo na formação da imagem. Numa perspetiva de superar as limitações da PET/CT e 4DCT, a 4DPET/CT permite incorporar a informação metabólica do VA e minimizar as margens de PTV, o que contribui para a diminuição da dose nos OR<sup>20,24</sup>. No futuro será importante que os serviços de radioterapia possam adequar as técnicas de aquisição de imagem não só à patologia em estudo, mas tendo em consideração o *performance status* do doente e a dose terapêutica prescrita.

## Referências bibliográficas

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer today [homepage]. Lyon: IARC; 2018 [cited 2019 Mar 29]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
3. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-small cell lung cancer: NCCN clinical practice guidelines in oncology [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2020. Available from: [https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non\\_small.pdf](https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf)

4. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(12):1464-72.
5. Huang Q, Jabbour SK, Xiao Z, Yue N, Wang X, Cao H, et al. Dosimetric feasibility of 4DCT-ventilation imaging guided proton therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):78.
6. Castello A, Rossi S, Lopci E. 18F-FDG PET/CT in restaging and evaluation of response to therapy in lung cancer: state of the art. *Curr Radiopharm*. 2020;13(3):228-37.
7. Molla M, Anducas N, Simó M, Seoane A, Ramos M, Cuberas-Borros G, et al. Estudio comparativo en la definición del volumen de tratamiento en radioterapia con «Slow TC Scan» vs. 4D PET/CT Scan en estadios iniciales de cáncer de pulmón de célula no pequeña [A comparative study of the target volume definition in radiotherapy with «Slow CT Scan» vs. 4D PET/CT Scan in early stages non-small cell lung cancer]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(6):373-8. Spanish
8. Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, Geets X, Belderbos J, Pöttgen C, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2018;127(1):1-5.
9. Kalantari F, Li T, Jin M, Wang J. Respiratory motion correction in 4D-PET by simultaneous motion estimation and image reconstruction (SMEIR). *Phys Med Biol*. 2016;61(15):5639-61.
10. Zhang Y, Li J, Duan Y, Wang W, Li F, Shao Q, et al. Comparison of biological target volume metrics based on FDG PET-CT and 4DCT for primary non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(45):79629-35.
11. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):328-54.
12. Thomas L, Schultz T, Prokic V, Guckenberger M, Tanadini-Lang S, Hohberg M, et al. 4D-CT-based motion correction of PET images using 3D iterative deconvolution. *Oncotarget*. 2019;10(31):2987-95.
13. Schreiber E, Crocker I, Schuster DM, Curran WJ, Fox T. Four-dimensional (4D) motion detection to correct respiratory effects in treatment response assessment using molecular imaging biomarkers. *Technol Cancer Res Treat*. 2014;13(6):571-82.
14. Simone 2<sup>nd</sup> CB, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ, Detterbeck F, et al. Radiation therapy for small cell lung cancer: an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(3):158-73.
15. Belderbos JS, Kepka L, Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):335-42.
16. Simpson DR, Lawson JD, Nath SK, Rose BS, Mundt AJ, Mell LK. Utilization of advanced imaging technologies for target delineation in radiation oncology. *J Am Coll Radiol*. 2009;6(12):876-83.
17. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol*. 2009;91(1):85-94.
18. Konert T, Vogel WV, Everitt S, MacManus MP, Thorwarth D, Fidarova E, et al. Multiple training interventions significantly improve reproducibility of PET/CT-based lung cancer radiotherapy target volume delineation using an IAEA study protocol. *Radiother Oncol*. 2016;121(1):39-45.
19. Mercieca S, Belderbos JS, De Jaeger K, Schinagl DA, van der Voort Van Zijp N, Pomp J, et al. Interobserver variability in the delineation of the primary lung cancer and lymph nodes on different four-dimensional computed tomography reconstructions. *Radiother Oncol*. 2018;126(2):325-32.
20. Salavati A, Borofsky S, Boon-Keng TK, Houshmand S, Khiewvan B, Saboury B, et al. Application of partial volume effect correction and 4D PET in the quantification of FDG avid lung lesions. *Mol Imaging Biol*. 2015;17(1):140-8.
21. Ahmed N, Venkataraman S, Johnson K, Sutherland K, Loewen SK. Does motion assessment with 4-dimensional computed tomographic imaging for non-small cell lung cancer radiotherapy improve target volume coverage? *Clin Med Insights Oncol*. 2017;11:1179554917698461.
22. Callahan J, Kron T, Siva S, Simoens N, Edgar A, Everitt S, et al. Geographic miss of lung tumours due to respiratory motion: a comparison of 3D vs 4D PET/CT defined target volumes. *Radiat Oncol*. 2014;9:291.
23. Duan YL, Li JB, Zhang YJ, Wang W, Li FX, Sun XR, et al. Comparison of primary target volumes delineated on four-dimensional CT and 18 F-FDG PET/CT of non-small-cell lung cancer. *Radiat Oncol*. 2014;9:182.
24. Chirindel A, Adebahr S, Schuster D, Schimek-Jasch T, Schanne DH, Nemer U, et al. Impact of 4D-18FDG-PET/CT imaging on target volume delineation in SBRT patients with central versus peripheral lung tumors: multi-reader comparative study. *Radiother Oncol*. 2015;115(3):335-41.
25. Cole AJ, O'Hare JM, McMahan SJ, McGarry CK, Butterworth KT, McAleese J, et al. Investigating the potential impact of four-dimensional computed tomography (4DCT) on toxicity, outcomes and dose escalation for radical lung cancer radiotherapy. *Clin Oncol*. 2014;26(3):142-50.
26. Gaj-Levra N, Ricchetti F, Alongi F. What is changing in radiotherapy for the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer patients? A review. *Cancer Invest*. 2016;34(2):80-93.
27. Li Y, Ma JL, Chen X, Tang FW, Zhang XZ. 4DCT and CBCT based PTV margin in stereotactic body radiotherapy (SBRT) of non-small cell lung tumor adhered to chest wall or diaphragm. *Radiat Oncol*. 2016;11(1):152.

#### Conflito de interesses

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

Artigo recebido em 22.11.2020 e aprovado em 13.09.2021