

Radioterapia estereotáxica corporal na doença primitiva pulmonar: Experiência de um centro português

Stereotactic body radiotherapy in primary lung disease: Experience of a portuguese center

Luísa Rolim*, Carolina Carvalho, Inês Nobre Góis, Filipa Vinagre, Ana Cleto, Margarida Borrego

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

* rolim.luisa@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A Radioterapia Estereotáxica Corporal-SBRT é um tratamento curativo do carcinoma do pulmão de não pequenas células-NSCLC em estágio inicial, apresentando umas elevadas taxas de controlo local e uma toxicidade aceitável.

Objetivos: Caracterizar/analisar os resultados terapêuticos em doentes tratados com SBRT pulmonar por doença primária.

Material e Métodos: Análise retrospectiva de doentes com NSCLC tratados no CHUC, entre fevereiro/2016 e agosto/2019. Foram caracterizados parâmetros clínicos, planeamento/estudo dosimétrico, toxicidade (escala CTCAE-versão5.0) e *follow-up*. As curvas de sobrevivência foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e as análises multivariadas pela regressão de Cox-erro tipo I 0,05.

Resultados: Incluíram-se 24 doentes, sendo 66,7% do género masculino, com uma idade mediana de 77 anos (53-87) e Karnofsky \geq 90% em 70,8%.

Os tumores eram, maioritariamente, adenocarcinomas (75%) e cT1a-b (66,7%). Destes, 16,7% eram recorrência local do tumor primitivo.

Foram tratadas 24 lesões, 12,5% com localização central e 87,5% periférica. As lesões apresentavam dimensão mediana de 22 mm, com volumes de PTV entre 10,6-115cm³.

O *follow-up* mediano foi de 13 meses. Registou-se uma toxicidade tardia (toracalgia-G₁) em 20,8%. Dos doentes reavaliados por imagem, verificou-se desaparecimento das lesões em 15%.

As taxas de sobrevivência global e de controlo local, aos 12 e 24-36 meses, foram, respetivamente, de 75% e 66,7%, e de 83,4% e 75%. A sobrevivência livre de doença foi de 79,2% aos 12 meses e de 75% aos 24-36 meses.

Conclusão: A SBRT pulmonar é segura e bem tolerada nos NSCLC em estágio inicial. A inclusão de mais doentes e o maior seguimento permitirão avaliar o impacto desta técnica na toxicidade, sobrevivência e controlo local da doença.

Palavras-chave: Cancro do pulmão de não pequenas células; Radioterapia estereotáxica corporal; Controlo local; Sobrevivência global.

ABSTRACT

Introduction: Stereotactic Body Radiotherapy-SBRT is a curative treatment of non-small-cell lung carcinoma-NSCLC at an early stage, with high local control rates and acceptable toxicity.

Objectives: To characterize/analyze therapeutic outcomes in patients treated with pulmonary SBRT by primary disease.

Material and Methods: Retrospective analysis of patients with NSCLC treated in CHUC between february/2016 and august/2019. Clinical parameters, dosimetric planning/study, toxicity-scale CTCAE-version5.0 and follow-up were performed. Survival curves were calculated by the Kaplan-Meier method and multivariate analyses by Cox regression-error type I 0.05.

Results: Twenty-four patients were included, 66.7% male, with a median age of 77 years (53-87) and Karnofsky \geq 90% in 70.8%.

Tumors were mostly adenocarcinomas (75%) and cT1a-b (66.7%). Of these, 16.7% were local recurrence of the primitive tumor.

Twenty-four lesions were treated, 12.5% with central location and 87.5% peripheral. The lesions had a median dimension of 22 mm, with PTV volumes between 10.6-115cm³.

The median follow-up was 13 months. There was a late toxicity (thoracalgia-G1) in 20.8%. Of the patients reassessed by imaging, there was disappearance of the lesions in 15%.

Overall survival rates and local control at 12 and 24-36 months were, respectively, 75% and 66.7%; 83.4% and 75%. Disease-free survival was 79.2% at 12 months and 75% at 24-36 months.

Conclusion: Pulmonary SBRT is safe and well tolerated in early-stage NSCLC. The inclusion of more patients and further follow-up will allow assessing the impact of this technique on the toxicity, survival and local control of the disease.

Keywords: Non-small-cell lung cancer; Stereotactic body radiotherapy; Local control; Overall survival.

INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é a principal causa de morte, por doença oncológica, a nível mundial.

Em Portugal, os tumores malignos da traqueia, brônquios e pulmão têm uma incidência de cerca de 35,8 novos casos por 100.000 habitantes, correspondendo, nas mulheres, a 15,8/100.000, e, nos homens, a 57,7/100.000. Estes tumores foram responsáveis por 3,927 óbitos, em 2014, fazendo deles a principal causa de morte, por doença oncológica, no nosso país, segundo dados da Direção Geral da Saúde.¹

O cancro do pulmão de não-pequenas células (NSCLC) representa mais de 80% dos casos de cancro do pulmão, estando englobados, neste grupo de tumores, o carcinoma epidermóide e o

adenocarcinoma, sendo este o subtipo histopatológico mais comum e o mais frequentemente encontrado em não fumadores.²

Apenas 19% dos casos de NSCLC são diagnosticados em estádios precoces, quando o tumor ainda se encontra confinado ao local inicial, apresentando, nestes casos, uma taxa de sobrevivência relativa de 60,1%. Dos restantes, 24% são diagnosticados quando há extensão aos gânglios linfáticos, e 55% na presença de metastização à distância, apresentando, respetivamente, taxas de sobrevivência, aos 5 anos, na ordem dos 33,4% e 5,5%.³

Nos estádios I-II, a cirurgia figura como a melhor opção de cura para doentes com NSCLC, desde que reúnam condições para a mesma.⁴

Em tumores localizados, as taxas de resseção cirúrgica têm-se situado em valores na ordem dos

58,9%, embora com significativa redução entre 2006 e 2015, o que pode ser explicado pela opção crescente pela Radioterapia Estereotáxica Corporal – SBRT.^{5,6}

Desde o seu desenvolvimento, no início da década de 90, pelo *Karolinska University Hospital*, que a SBRT se tem vindo a impor como um tratamento potencialmente curativo para o NSCLC localizado, e uma opção terapêutica para a doença oligometastática.⁷

A SBRT consiste na utilização de doses ablativas de radiação (*Biologically Effective Dose, BED*), em esquemas de hipofracionamento, com recurso a técnicas de imobilização precisas, planeamentos altamente conformacionados e tratamentos guiados por imagem (*IGRT*).

Diversos estudos sobre SBRT mostraram haver uma clara relação dose-efeito, sendo que uma $BED_{10Gy} > 100$ Gy, para $\alpha/\beta = 10$ Gy, oferece melhores resultados terapêuticos, em termos de taxas de controlo local e de sobrevivência global (OS).⁸

Esta técnica representa, frequentemente, a modalidade terapêutica de eleição para doentes com NSCLC em estádios iniciais (estádios I e II), sem envolvimento ganglionar (N0), que recusem cirurgia ou não a possam tolerar por mau estado geral, significativo risco cardiovascular, má função pulmonar e/ou outras comorbilidades, desde que apresentem razoáveis *performance status* e esperança média de vida, de acordo com as recomendações da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2019, versão 7)*.⁹

Neste grupo em particular, a SBRT oferece taxas de controlo local e de OS muito favoráveis e superiores às da Radioterapia Externa (EBRT) com fracionamento convencional. De diversos estudos comparativos, há a citar, pelo menos, quatro séries retrospectivas¹⁰⁻¹³ e uma metanálise¹⁴ que atestam pela superioridade da SBRT, relativamente à EBRT, em termos de OS e de controlo local da doença.

Relativamente à EBRT, estudos iniciais com doses que oscilavam entre 59 Gy e valores superiores a 65 Gy, em doentes com NSCLC (estádios I-II), tratados exclusivamente com RT, reportaram taxas de OS, aos 5 anos, entre 10% e 30%.¹⁵⁻¹⁸ De acordo com Timmerman *et al.*, quando se consideram as taxas de OS aos 3 anos, os valores ascendem até aos 20 – 35%, nestes doentes, com 40 a 60% de recidivas locais.¹⁹

Mais recentemente, Haque *et al.* publicaram os resultados do maior estudo retrospectivo, até ao momento conhecido, envolvendo 23,088 doentes com NSCLC em estágio inicial, 10% dos quais submetidos a EBRT em fracionamento convencional, e 90% a SBRT. Estes evidenciavam uma OS mediana significativamente superior com SBRT (38,8 meses) vs EBRT (28,1 meses).²⁰

Até à data, apenas o ensaio multicêntrico escandinavo de fase II – SPACE, procedeu à comparação entre a SBRT (66Gy em 3 frações) e a EBRT convencional (3D-CRT: 70Gy em 35 frações), em doentes com tumores periféricos de NSCLC em estágio I, revelando resultados favoráveis para a SBRT, aos 1, 2 e 3 anos, em termos de sobrevivência livre de progressão (PFS: 76% vs 87%; 53% vs 54%; 42% vs 42%), OS (81% vs 89%; 68% vs 72%; 54% vs 59%) e de controlo local (86,4% vs 85,7%), ainda que estas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas, realçando que, no braço de SBRT, havia maior número de doentes do sexo masculino e com tumores T2. A toxicidade foi ligeira (sobretudo G₁/G₂), em ambos os braços, registando-se menos esofagite, pneumonite e dispneia nos doentes tratados com SBRT.⁴

Um outro ensaio multicêntrico, australiano, de fase III – TROG 09.02 (CHISEL), mostrou que os doentes tratados com SBRT (54Gy em 3 frações ou 48Gy em 4 frações se o tumor se encontrava a < 2 cm da parede torácica) apresentavam maior controlo local e OS, do que os que tinham rece-

Quadro 1. Síntese dos estudos sobre SBRT no NSCLC em estágio inicial, e resultados de controlo local tumoral, incluídos na revisão de Prezzano et al. (2019).

Estudo	N	F.U. (mediano)	Idade (mediana)	LOC	Estádio	Dose/Fr	OS	LC	RC	DC
Miyakawa et al., 2017	71	44	77	C + P	T1-2 N0M0	48-52 Gy/4F	65% (5A)	85% (5A)	NA	NA
Sun et al., 2017	65	86	71	C + P	T1-2 N0M0	50Gy/4F	48% (7A)	92% (7A)	86% (7A)	86% (7A)
Singh et al., 2017 <u>I-124407</u>	98	27	NA	P	T1-2 N0M0	30Gy/1F e 60Gy/3F	71% (2A; 30Gy) 61% (2A; 60Gy)	NA	NA	NA
Bezjak et al., 2016 <u>RTOG 0813</u>	71	33 (57.5Gy)	NA	C	T1-2 N0M0	57.5-60Gy/5F	70% (2A; 57.5Gy) 88% (2A; 60Gy)	90% (2A; 57.5Gy) 88% (2A; 60Gy)	95% (2A; 57.5Gy) 88% (2A; 60Gy)	84% (2A; 57.5Gy) 85% (2A; 60Gy)
Navarro-Martin et al., 2016	38	42	74	P	T1-3 N0M0	54Gy/3F	66% (3A)	94% (3A)	79% (3A)	87% (3A)
Nyman et al., 2016 <u>SPACE</u>	102	37	74 (média)	P	T1-2 N0M0	66Gy/3F	54% (3A)	86% (3A)	93% 54% (3A)	76% (3A)
Chang et al., 2015 <u>STARS e ROSEL</u>	31	40	67	C + P	T1-2 N0M0	54Gy/3F 50Gy/4F 60Gy/5F	95% (3A)	96% (3A)	90% (3A)	97% (3A)
Lindbergh et al., 2015	57	42	75 (média)	P	T1-2 N0M0	45Gy/3F	30% (5A)	79% (5A)	81% (3A) Controlo regional/ distância	NA
Nagata et al., 2015 <u>JCOG 0403</u>	169	47 (inop) 67 (op)	78	NA	T1 N0M0	48Gy/4F	60% (3A) 43% (5A; inop) 77% (3A) 54% (5A; op)	87% (3A; inop) 85% (3A; op)	92% (3A; inop) 75% (3A; op)	78% (3A; inop) 67% (3A; op)
Shibamoto et al., 2015	180	53	77	C + P	T1-2 N0M0	44-52Gy/4F	52% (5A)	83% (5A)	84% (5A)	76% (5A)
Videtic et al., 2015 <u>RTOG 0915</u>	94	30	75	P	T1-2 N0M0	34Gy/1F 48Gy/4F	56% (3A)	98% (3A)	NA	NA
Timmerman et al., 2014 <u>RTOG 0236</u>	55	48	72	P	T1-2 N0M0	54Gy/3F	40% (5A)	80% (5A)	62% (5A) Controlo loco- regional	79% (5A)
Taremi et al., 2012	108	19	73 (média)	C + P	T1-2 N0M0	48Gy/4F ou 54-60Gy/3F (P) 50-60Gy/8-10F (C)	30% (4A)	89% (4A)	87% (4A)	83% (4A)
Bral et al., 2011	40	16	73 (média)	C + P	T1-3 N0M0	60Gy/3-4F	52% (2A)	84% (2A)	2 recorrências ganglionares	2 recorrências à distância
Ricardi et al., 2010	62	28	74	P	Estádio I	45Gy/3F	57% (3A)	88% (3A)	94% (3A)	76% (3A)
Fakiris et al., 2009	70	50	70	C + P	T1-2 N0M0	60-66Gy/3F	43% (3A)	88% (3A)	91% (3A)	87% (3A)
Koto et al., 2007	31	32	77	C + P	T1-2 N0M0	45Gy/3F ou 60Gy/8F	72% (3A)	78% (3A; T1) 40% (3A; T2)	94% (3A)	81% (3A)
McGarry et al., 2005	47	27 (Estádio IA) 19 (Estádio IB)	71 (Estádio IA) 74 (Estádio IB)	C + P	T1-2 N0M0	24-72Gy/3F	NA	81% (2A)	81% (2A)	79% (2A)
Nagata et al., 2005	45	30 (Estádio IA) 22 (Estádio IB)	77 (Estádio IA) 73 (Estádio IB)	C + P	T1-2 N0M0	48Gy/4F	90% (2A; Est. IA) 72% (2A; Est. IB)	100% (1A)	91% (2A)	88% (2A; Est. IA) 77% (2A; Est. IB)

Legenda: N = Número de doentes tratados com SBRT; F.U. = Follow-Up (em meses); LOC = Localização do tumor; P = Periféricos; C = Centrais; OS = Overall Survival; LC = Local Control; RC = Regional Control; DC = Distant Control; Inop = Medically Inoperable; Op = Medically Operable; NA = Not Available; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; JCOG = Japan Clinical Oncology Group.

bido *EBRT* em fracionamento convencional (66Gy em 33 frações) ou hipofracionamento (50Gy em 20 frações).²¹

O ensaio canadiano *LUSTRE* (NCT01968941), também de fase III, em que a *SBRT* (48Gy em 4 frações para lesões periféricas ou 60Gy em 8 frações para tumores centrais) é comparada com a *EBRT* hipofracionada (60Gy em 15 frações), encontra-se, presentemente, em curso, e tem como *endpoint* primário a avaliação do controlo local aos 3 anos.²²

No âmbito da *SBRT*, Prezzano *et al.* fizeram uma revisão teórica de 19 ensaios clínicos prospectivos, (Quadro 1), realizados entre 2005 e 2018, incluindo 1434 doentes com *NSCLC* (tumores centrais e periféricos), em estágio inicial, tratados exclusivamente com aquela técnica, que revelou que a *OS* aos 3 anos variou entre 43% e 95%, com um controlo local superior a 98%. No mesmo período de tempo, mais de 33% dos doentes apresentaram recidivas à distância, após a *SBRT*. De notar que esta técnica foi, globalmente, bem tolerada, registando-se toxicidades de grau 3-4 em 10% a 30% dos doentes, e poucas mortes relacionadas com o tratamento.²³

As doses totais e fracionamentos prescritos devem ser adequados à localização anatómica (tumores centrais e periféricos) e dimensão da lesão, uma vez que a proximidade de estruturas e órgãos críticos (*e.g.*, árvore brônquica, esófago, coração, plexo braquial, grandes vasos, espinal medula, nervo frénico e nervo laríngeo recorrente) pode condicionar maior toxicidade.

Esquemas com menos frações revelaram resultados seguros e eficazes, embora, geralmente, a *SBRT* pulmonar seja administrada em 3 a 8 frações.^{24,25} Em tumores centrais (situados até 2 cm, em todas as direções da árvore brônquica e de qualquer estrutura mediastínica crítica), esquemas de 54 a 60Gy em 3 frações não são conside-

rados seguros e devem ser evitados, privilegiando-se, nestes casos, entre 4 a 10 frações.²⁶⁻³⁰

No ensaio de fase I/II – *NRG/RTOG 0813*, incorporando doentes com *NSCLC* e tumores centrais, os esquemas de *SBRT* com escalonamento de doses, em 5 frações, variando entre 10-12Gy/fração, associaram-se, apenas, a 7,2% de toxicidade, e a taxas de *OS*, aos 2 anos, de 70%, o que atesta o seu perfil de segurança.⁵

No que respeita a tumores periféricos, temos a destacar o ensaio de fase II – *RTOG 0236*, que integrou 55 doentes com *NSCLC* medicamente inoperáveis, tratados com 54Gy em 3 frações, e cujas taxas de controlo local e de progressão à distância, aos 3 e 5 anos, foram, respetivamente, de 91% e 22%, e de 80% e 31%.^{31,19}

O estudo multicêntrico de fase II – *I-124407*, com 98 doentes com *NSCLC* periférico, visou comparar esquemas de 30Gy (fração única) e de 60Gy em 6 frações, e concluiu não existirem diferenças nas taxas de sobrevivência aos 2 anos (71% e 61%, respetivamente) ou na toxicidade.²⁴

Este trabalho teve como principais objetivos: **1)** caracterizar os parâmetros clínicos, de planeamento e de estudo dosimétrico nos doentes com *NSCLC* estádios I-II (N0), tratados com *SBRT*, na nossa instituição; **2)** analisar a toxicidade aguda e tardia do tratamento; **3)** avaliar as taxas de controlo local e de sobrevivências global e livre de doença.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é uma análise retrospectiva de 24 doentes diagnosticados com *NSCLC* em estágio inicial (T1-2 N0 M0), medicamente inoperáveis ou que recusaram cirurgia, tratados, a título definitivo, com *SBRT* pulmonar, entre fevereiro de 2016 e agosto de 2019, na nossa instituição.

Foram considerados como parâmetros relacionados com o planeamento, o tipo de TC utilizada (3D – cortes de 2/2 mm e 4D – cortes de 1-3 mm) e com o estudo dosimétrico os volumes: o *Gross Target Volume (GTV)*, correspondente ao tumor primário do pulmão; o *Clinical Target Volume (CTV = GTV)*; o *Internal Target Volume (ITV)*, relativo ao GVT nas várias fases do ciclo respiratório; o *Planned Target Volume (PTV)*, equivalendo ao ITV com uma margem isotrópica de 5 mm; e os órgãos em risco (*OAR's*), de acordo com as especificações da *RTOG 0915*.³²

Os tratamentos foram realizados no acelerador linear *Varian® Truebeam* com a técnica *Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)* na sua maioria (58,34%) com campos coplanares, fótons de energia 6 MV – *Flattening-Filter-Free (FFF)* e localização diária com *Cone-Beam CT (CBCT)*, antes e após o tratamento.

As doses prescritas foram de 60Gy/8fr (7,5Gy/fr) para as lesões centrais, e de 45Gy/3fr (15Gy/fr), 48Gy/4fr (12Gy/fr), 50Gy/5fr (10Gy/fr), e 70Gy/10fr (7Gy/fr) para as lesões periféricas, tendo em conta a sua localização, dimensão e *performance status* dos doentes. Considerou-se, igualmente, que a $D_{95\%PTV} = 100\%$.

À semelhança de outras instituições, a nível internacional, o nosso protocolo contempla a administração de dexametasona (4 mg) a todos os doentes, 30 a 60 minutos, antes do tratamento, com o intuito de modular a resposta inflamatória pulmonar imediata.

Após a *SBRT*, e de acordo com o esquema de *follow-up* do serviço, a primeira consulta de seguimento ocorreu 1 mês após o tratamento, seguindo-se, tipicamente, aos 3, 6 e 12 meses no primeiro ano, a partir daí com periodicidade semestral e, após os 5 anos, anualmente. Em todas as consultas, foi realizada avaliação clí-

nica, com TC torácica ou PET/CT, a cada 6 meses.

As características clínicas dos doentes foram obtidas mediante a consulta dos seus processos clínicos, e registadas numa ficha individual, executada para o efeito, de acordo com as variáveis demográficas (Quadro 2) e de avaliação de eficácia (controlo local, OS e sobrevivência livre de doença – *DFS*) selecionadas.

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software SPSS* (versão 22), tendo sido efetuadas análises descritivas e obtidas curvas de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier, para um erro tipo I de 0,05. A toxicidade aguda e tardia foi avaliada pela escala *CTCAE* (versão 5.0). A regressão de Cox foi usada para as análises multivariadas.

RESULTADOS

Neste estudo, foram incluídos 24 doentes, com idade mediana de 77 anos (53-87), 66,7% do género masculino, e índice de Karnofsky igual ou superior a 90% em 70,8% dos doentes. Os doentes apresentavam *NSCLC* em estágio I (na sua maioria) ou estágio II: IA1 (T1a) em 41,7%; IA2 (T1b) em 25%; IA3 (T1c) em 8,3%; IB (T2a) em 20,8% e IIA (T2b) em 4,2%. De referir que quatro (16,7%) doentes foram tratados quando evidenciaram recorrência local do tumor primitivo: dois classificados no estágio IA1 (T1a), um no estágio IA2 (T1b) e outro doente no estágio IB (T2a).

A maioria dos doentes (95,8%) foi proposta para *SBRT* por contraindicação para cirurgia, tendo, apenas, um doente recusado a sua realização.

Todos os doentes possuíam diagnóstico histopatológico que, na sua maioria, era o de adenocarcinoma (75%), seguido dos carcinomas epidermóide e misto, ambos em 12,5%.

Foram tratadas 24 lesões, 12,5% com localização central e 87,5% periféricas, sendo 62,5% no pulmão direito. As lesões tratadas apresentavam dimensão mediana de 22 mm (10 – 42 mm), com volumes de PTV entre 10,6 e 115 cm³ (mediana de 32,8 cm³). A maioria das lesões (70,8%), todas elas periféricas, foi tratada com 48Gy/4fr (12Gy/fr; $BED_{10Gy} =$

105,6Gy); as únicas 3 lesões centrais, desta amostra, receberam 60Gy/8fr (7,5Gy/fr; $BED_{10Gy} = 105Gy$).

As características supradescritas encontram-se representadas no Quadro 2.

Apenas um doente não completou o esquema inicialmente previsto (por sua vontade), todos os outros completaram o tratamento, sem necessi-

Quadro 2. Características gerais da amostra.

Caracterização dos doentes (n = 24)		
Idade (anos)	Mínimo – Máximo	53 – 87
	Mediana	77
Género	Feminino	33,3% (n = 8)
	Masculino	66,7% (n = 16)
Karnofsky OS	<90%	29,2% (n = 7)
	≥90%	70,8% (n = 17)
Motivo para realização de SBRT	Contraindicação para Cirurgia	95,8% (n = 23)
	Recusa da Cirurgia	4,2% (n = 1)
Caracterização das lesões (n = 24)		
Histologia	Adenocarcinoma	75% (n = 18)
	Epidermóide	12,5% (n = 3)
	Misto	12,5% (n = 3)
Estadiamento clínico (AJCC 8.ª Edição)	T1a	41,7% (n = 10) ^a
	T1b	25% (n = 6) ^b
	T1c	8,3% (n = 2)
	T2a	20,8% (n = 5) ^c
	T2b	4,2% (n = 1)
Dimensão (mm)	Mínimo – Máximo	10 – 42
	Mediana	22
Localização	Periférica	87,5% (n = 21)
	Central	12,5% (n = 3)
Lateralidade	Pulmão Direito	62,5% (n = 15)
	Pulmão Esquerdo	37,5% (n = 9)
Lobo pulmonar	Superior	58,3% (n = 14)
	Médio	4,2% (n = 1)
	Inferior	37,5% (n = 9)
Dosimetria (n = 24 lesões)		
PTV (cc)	Mínimo – Máximo	10,6 – 115
	Mediana	32,8
Doses RT	45Gy/3fr (15Gy/fr) / (BED 112,5 Gy)	4,2% (n = 1) ^d
	48Gy/4fr (12Gy/fr) / (BED 105,6 Gy)	70,8% (n = 17)
	50Gy/5fr (10Gy/fr) / (BED 100 Gy)	8,3% (n = 2)
	60Gy/8fr (7,5Gy/fr) / (BED 105 Gy)	12,5% (n = 3)
	70Gy/10fr (7Gy/fr) / (BED 140 Gy)	4,2% (n = 1)

Legenda: ^a Dois doentes com recidiva local; ^b Um doente com recidiva local; ^c Um doente com recidiva local; ^d O doente não completou o esquema inicialmente previsto, por sua vontade.

Quadro 3. Constrangimentos de dose para lesões periféricas.

OAR's	Pulmões		Medula		Coração		Traqueia	Costelas	Pele	Esófago	
	Homolateral V _{20Gy}	Bilateral V _{20Gy}	D _{Max}	D _{1,2cc}	D _{Max}	D _{15cc}	D _{4cc}	D _{1cc}	D _{10cc}	D _{Max}	D _{5cc}
Cumprimento no DVH (Média ± DP)	6,2 ± 2,4%	3,7 ± 3,1%	9,7 ± 6,3Gy	7,5 ± 5,4Gy	3,5 ± 3,8Gy	1,9 ± 2,3Gy	4,6 ± 5,8Gy	41,7 ± 10,5Gy	11,4 ± 4,8Gy	9,6 ± 6,5Gy	4,3 ± 3,4Gy
Tolerância	√	√	√	√	√	√	√	x	√	√	√
	10%	15%	26Gy	13,6Gy	34Gy	28Gy	15,6Gy	32Gy	33,2Gy	26Gy	18,8Gy

Legenda: DVH – Dose Volume Histogram; √ Cumprimento de constrangimentos de doses no DVH; x Não cumprimento de constrangimentos de doses no DVH.

Quadro 4. Constrangimentos de dose para lesões centrais.

OAR's	Pulmões	Medula	Coração	Traqueia	Pele	Esófago	Grandes Vasos	Árvore Brônquica
	V _{40Gy}	D _{Max}	D _{Max}	D _{Max}	D _{Max}	D _{Max}	D _{Max}	D _{Max}
Cumprimento no DVH (Média ± DP)	1,8 ± 1,2%	15 ± 5,6Gy	27,3 ± 22,8Gy	20,1 ± 16,5Gy	16,3 ± 6,5Gy	37,2 ± 23,8Gy	36,2 ± 14,8Gy	65,1 ± 3,6Gy
Tolerância*	√	√	√	√	√	√	√	X
	≤7%	<36,5	60Gy	60Gy	82Gy	50Gy	63Gy	60Gy

Legenda: √ Cumprimento de constrangimentos de doses no DVH; x Não cumprimento de constrangimentos de doses no DVH. *Adaptado de RTOG 0813 com cálculo em EQD₂.

dade de adiamentos ou interrupções. Os objetivos do planeamento foram cumpridos para todas estas lesões, com D_{99%PTV} de 48,7% ± 4,9 (lesões periféricas) e de 58,2% ± 1,1 (lesões centrais), e V_{20Gy} (pulmão homolateral) de 6,2% ± 2,4 (lesões periféricas) e de 1,8% ± 1,2 (lesões centrais).

Foram cumpridos todos os constrangimentos de dose para os OAR's, à exceção das costelas (lesões periféricas) e da árvore brônquica (lesões centrais), de acordo com o patente nos Quadros 3 e 4.

O *follow-up* mediano foi de 13 meses (1 – 36 meses), tendo, até ao momento, 87,5% dos doentes realizado a primeira reavaliação imagiológica tomodensitométrica/funcional após SBRT.

Não foram registados casos de toxicidade aguda. Houve toxicidade tardia em 25% (n = 6) dos doentes, na sua maioria, toracalgia de grau 1 (n = 5; apenas um destes doentes apresentava uma lesão central); somente um doente apresentou pneumonite de grau 1, sendo que não houve casos de pneumonite de grau ≥ 2. De notar, que os restantes apresentaram queixas respiratórias (e.g., tosse, pieira, dispneia)

ou dores ósseas, cuja etiologia não foi possível identificar. Neste contexto, importa ressaltar que, atendendo ao carácter retrospectivo desta análise, a avaliação destes parâmetros foi limitada.

Nos doentes reavaliados por métodos de imagem, verificou-se desaparecimento das lesões (resposta completa – CR) em 15% e redução dimensional e/ou do grau de atividade metabólica (resposta parcial – PR) em 40%. Em 30% dos doentes houve aumento lesional (progressão de doença – DP) e em 15% não se registaram alterações (doença estável – SD).

Ocorreram 2 casos de recidiva local (8,3%), 12 e 5 meses após a terapêutica, e 25% dos doentes (n = 6) registaram metastização à distância, em 5 locais, nomeadamente, no cérebro (n = 2), pulmão (n = 1), osso (n = 1), fígado (n = 1) e na suprarrenal (n = 1).

Na análise de sobrevivência aos 12, 24 e 36 meses, verificou-se uma OS de 75% aos 12 meses, e de 66,7% aos 24 e 36 meses. Por seu lado, a taxa de controlo local, aos 12 meses, foi de

Figura 1. Sobrevivência global (12 meses: 75%; 24 e 36 meses: 66,7%).

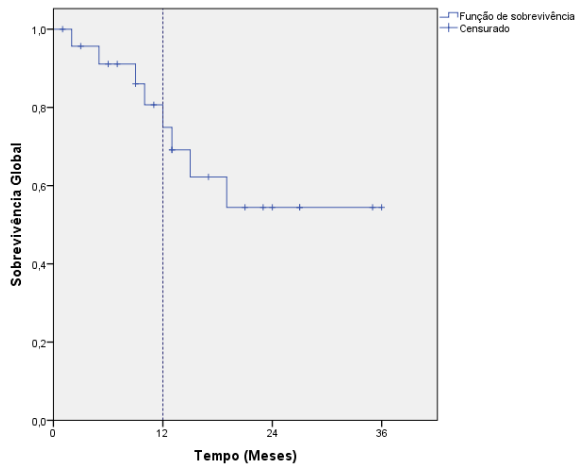


Figura 2. Taxa de controlo local (12 meses: 79,2%; 24 e 36 meses: 70,8%).

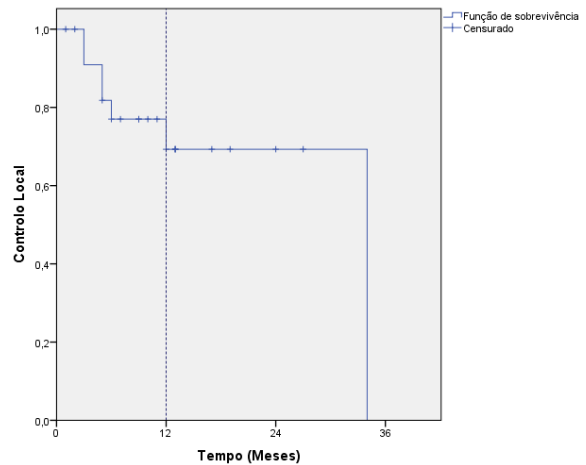


Figura 3. Sobrevivência livre de doença (12 meses: 79,2%; 24 e 36 meses: 75%).

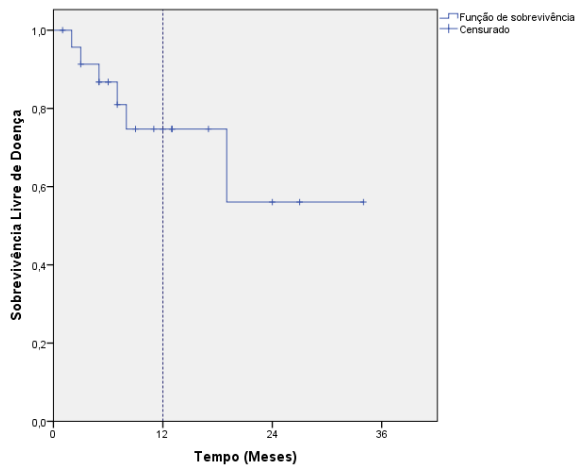
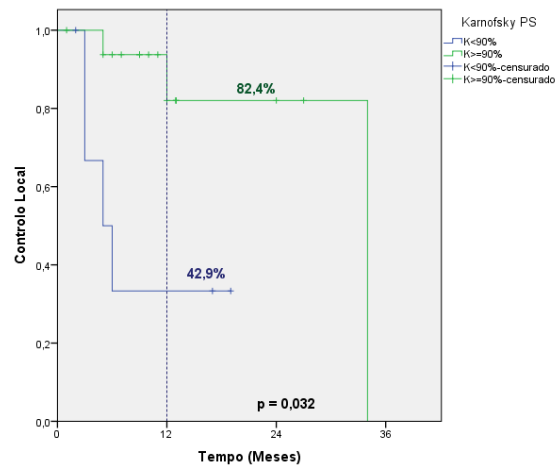


Figura 4. Impacto do Karnofsky PS na taxa de controlo local da doença.

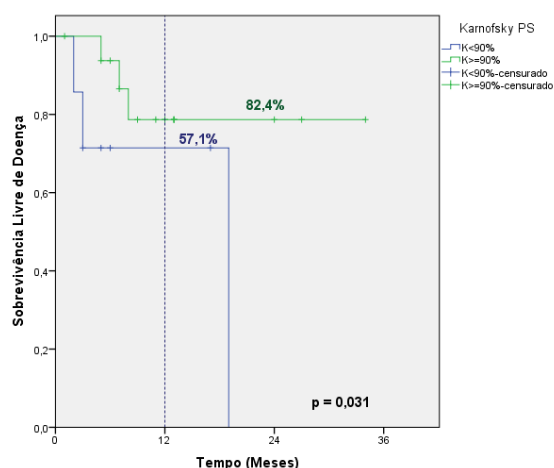


79,2%, e de 70,8% aos 24 e 36 meses. Já a DFS foi de 79,2% (12 meses) e de 75% (24 e 36 meses) (Figuras 1, 2 e 3).

Num modelo multivariado de regressão de Cox (Figuras 4 e 5), constatou-se que o Karnofsky

PS < 90% conferia prior prognóstico em termos de controlo local (HR = 0,908; 95% IC 0,831-0,992; p = 0,032) e de DFS (HR = 0,907; 95% IC 0,830-0,991; p = 0,032; p = 0,031).

Figura 5. Impacto do Karnofsky PS na sobrevivência livre de doença.



DISCUSSÃO

Como vimos, na nossa amostra, aos 12 e 24-36 meses, respetivamente, as taxas de controlo local variaram entre 79,2% e 70,8% e as de OS entre 75% e 66,7%. De acordo com o Quadro 1, sobre os resultados clínicos de diversos ensaios prospetivos com doentes tratados exclusivamente com SBRT, apesar da heterogeneidade das populações de doentes incluídos e da diversidade de esquemas dose/fracionamento empregues, é possível tecer algumas considerações sobre as vantagens desta técnica.

Numa primeira leitura dos estudos que contemplaram tumores de localização central e periférica, destacam-se os resultados global e similarmente favoráveis, em termos das elevadas taxas de controlo local (na ordem dos 100% no primeiro ano, e oscilando entre 81% a 84% aos 2 anos, e 40% a 96% aos 3 anos) e de OS (52% a 90% aos 2 anos; 43% a 95% aos 3 anos), que vão de encontro aos dados por nós reportados.

Julgamos, igualmente, que as características inerentes à técnica de SBRT possam estar rela-

cionadas com as excelentes respostas observadas nestas amostras de doentes, ao contribuírem para a otimização do tratamento, nomeadamente, o uso de FFF, a correção das heterogeneidades (RTOG 0236)³¹ e utilização de múltiplos feixes, tal como é recomendado internacionalmente (e.g., ESTRO ACROP Consensus)³³, o que vai levar a uma melhoria na distribuição de dose e cobertura do PTV. De igual modo, as reduzidas margens de planeamento, baseadas em TC-4D, e a realização de CBCT intra e interfrações, favorecem a redução do risco de toxicidade para os OAR's.³⁴

Quanto aos esquemas de dose-fracionamento usados, prevaleceram, na nossa amostra, os 48Gy/4fr (lesões periféricas) e os 60Gy/8fr (para todas as lesões centrais). Como vimos, aos 2 anos, a taxa de OS foi de 66,7%, correspondendo a 8 mortes, das quais apenas uma ocorreu num doente com uma lesão central. Também o estudo multicêntrico de fase II – RTOG 0915 mostrou que os esquemas de 48Gy/4fr eram superiores aos de 34Gy/1fr, em termos de OS aos 2 anos (78% vs 61%), em doentes com lesões periféricas.³²

De facto, tal como previamente reportado na SBRT, doses totais entre os 48 a 60 Gy são as mais usadas, no tratamento de NSCLC em estádios iniciais, estando associadas a elevadas taxas de controlo local e a baixa toxicidade.³⁵⁻³⁸

Tal como recomendado pela NCCN (2019, versão 7) e pelo American College of Radiology, na nossa amostra, a SBRT cumpriu uma $BED_{10Gy} > 100$ Gy, o que tem mostrado melhorar os resultados terapêuticos nestes doentes. Grills *et al.* num estudo multi-institucional com SBRT, utilizaram a prescrição de $BED \geq 105Gy$ o que resultou numa taxa de recorrência local significativamente inferior (4%) à de doentes tratados com doses abaixo de 105Gy.³⁶

No presente estudo, a avaliação de resposta decorreu durante um *follow-up* mediano de 13 meses (entre 1 a 36 meses), inferior ao observado nos estudos anteriores, cujos períodos de seguimento dos doentes variaram entre os 16 a 86 meses. Apenas Bral *et al.* reportaram um *follow-up* mediano comparável, de 16 meses.³⁹ Neste período de tempo, a *SBRT* foi muito bem tolerada, uma vez que não houve toxicidade aguda, e a toxicidade tardia, registada em seis doentes (todos, à exceção de um, com lesões periféricas), foi de grau 1. Ainda que a nossa amostra tenha incluído apenas três doentes com lesões centrais, ao contrário do descrito na literatura, não encontramos toxicidade acrescida em tumores com essa localização.⁴⁰⁻⁴² A título ilustrativo, no ensaio de fase II – *Nordic HILUS*, que incluiu 74 doentes com tumores pulmonares centrais (quer por *NSCLC* primário, quer por doença metastática), tratados com *SBRT* (8 frações de 7Gy/fr), 28,4% (n = 21) desenvolveram toxicidades de grau igual ou superior a 3, tendo seis doentes sido vitimados por hemoptises graves e um por pneumonite.⁴⁰

De notar que, na nossa análise multivariada de Cox, o Karnofsky *PS* $\geq 90\%$ esteve significativamente associado a melhores resultados em termos de controlo local e de *DFS*, o que é coerente com o descrito por Jeppesen *et al.*, de acordo com os quais, os doentes com *NSCLC* em estágio inicial, submetidos a *SBRT*, e com bom *PS*, apresentavam melhor prognóstico.¹¹

CONCLUSÕES

Em suma, os nossos resultados são concordantes com os de estudos prévios, ao corroborarem que a *SBRT* representa uma opção terapêutica segura e bem tolerada no tratamento dos

NSCLC em estádios precoces, em doentes não candidatos ou que recusam cirurgia.

Apesar da reduzida dimensão da *coorte* incluída, neste estudo, os seus resultados mostram que a *SBRT* figura como uma técnica que favorece quer o controlo local, quer a *OS*, cursando com um perfil de segurança aceitável.

Destaca-se, igualmente, a associação significativa entre Karnofsky *PS* $\geq 90\%$ e resultados mais favoráveis.

A inclusão de mais doentes e o seu seguimento mais prolongado permitirão um melhor esclarecimento sobre o impacto desta técnica no controlo local, toxicidade tardia e sobrevivência.

REFERÊNCIAS

1. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Direção-Geral da Saúde, Fevereiro 2016. Doenças Oncológicas em Números – 2015.
2. Lu T, Yang X, Huang Y, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 943-53.
3. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2018.
4. Nyman J, Hallqvist A, Lund JÅ, et al. SPACE-A randomized study of *SBRT* vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I *NSCLC*. *Radiother Oncol.* 2016; 121: 1-8.
5. Bendzsak AM, Waddell TK, Urbach DR, Darling GE. Surgery and surgical consult rates for early stage lung cancer in Ontario: a population-based study. *Ann Thorac Surg.* 2017; 103(3): 906-10.
6. Li M, Yang X, Chen Y, et al. Stereotactic body radiotherapy or stereotactic ablative radiotherapy versus surgery for patients with T1-3N0M0 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 2885-92.

7. Brada M, Pope A, Baumann M. SABR in NSCLC – the beginning of the end or the end of the beginning? *Radiother Oncol.* 2015; 114(2): 135-7.
8. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I nonsmall cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(7 Suppl 3): S94-100.
9. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines, Version 7.2019.
10. Chiang A, Thibault I, Warner A, et al. A comparison between accelerated hypofractionation and stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a propensity score-matched analysis. *Radiother Oncol.* 2016; 118: 478-84.
11. Jeppesen SS, Schytte T, Jensen HR, Brink C, Hansen O. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: an updated retrospective study on local failure and survival rates. *Acta Oncol.* 2013; 52: 1552-8.
12. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84: 1060-70.
13. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, Langendijk JA. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: e291-7.
14. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2010; 95: 32-40.
15. Armstrong JG, Minsky BD. Radiation therapy for medically inoperable stage I and II non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 1989;16:247-55.
16. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 24: 3-9.
17. Haffty BG, Goldberg NB, Gerstley J, Fischer DB, Peschel RE. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 15: 69-73.
18. Kaskowitz L, Graham MV, Emami B, Halverson KJ, Rush C. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27: 517-23.
19. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010; 303(11): 1070-6.
20. Haque W, Verma V, Polamraju P, et al. Stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2018; 129(2): 264-9.
21. Ball D, Tao Mai T, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(4): 494-503.
22. Swaminath A, Wierzbicki M, Parpia S, et al. Canadian Phase III Randomized Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Versus Conventionally Hypofractionated Radiotherapy for Stage I, Medically Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer – Rationale and Protocol Design for the Ontario Clinical Oncology Group (COG)-LUSTRE Trial. *Clin Lung Cancer.* 2017; 18(2): 250-54.
23. Prezzano KM, Ma SJ, Hermann GM, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer: A review. *World J Clin Oncol.* 2019; 10(1): 14-27.
24. Singh AK, Gomez J, Stephans KL, et al. A phase 2 randomized study of 2 stereotactic body radiation therapy regimens for medically inoperable patients with node-negative, peripheral non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98: 221-222.
25. January ZL, Jansen N, Baart V, et al. Clinical outcomes of 130 patients with primary and secondary lung tumors treated with Cybernife robotic stereotactic body radiotherapy. *Radiol Oncol.* 2017; 51(2): 178-86.
26. Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a “no fly zone”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88(5): 1120-8.

27. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS, Jin M, Wynne JF, von Eyben R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer*. 2015; 89(1): 50-6.
29. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol*. 2016; 6(2): e27-33.
30. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, Djemil T, Videtic GMM. Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Tumors Greater Than 5 cm: Safety and Efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92(2): 325-31.
31. Timmerman RD, Hu C, Michalski J, et al. Long-term results for RTOG 0236: A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90(1): S30.
32. Videtic GMM, Hu C, Singh AK, et al. NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase II Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Schedules for Medically Inoperable Patients with Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 93(4): 757-64.
33. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017;124:11-17.
34. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_4): iv1-iv21.
35. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6): 928-35.
36. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(9): 1382-93.
37. Kestin L, Grills I, Guckenberger M, et al. Dose-response relationship with clinical outcome for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) delivered via online image guidance. *Radiother Oncol*. 2014; 110: 499-504.
38. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 1427-31.
39. Bral S, Gevaert T, Linthout N, et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80: 1343-49.
40. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Källskog V, et al. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT – the Nordic experience. *Acta Oncol*. 2015; 54: 1096-1104.
41. Song SY, Choi W, Shin SS, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus. *Lung Cancer*. 2009; 66: 89-93.
42. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(30): 4833-9.