

Artigo



Papel da Radioterapia Estereotática Ablativa (SABR) no Câncer de Pulmão Não Pequenas Células

Role of Ablative Stereotactic Radiotherapy (SABR) in Non-Small Cell Lung Cancer

Andre G. Gouveia¹,
Gustavo A. Viani²,
Fabio Y. Moraes³

Resumo

Nos pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células (CPNPC), a cirurgia, quando possível, (lobectomia) é o tratamento de escolha, apesar da radioterapia estereotática ablativa (SABR) também proporcionar bons resultados neste grupo. Nos pacientes inoperáveis com doença localizada a SABR é o tratamento padrão devido ao melhor controle tumoral, melhor sobrevida global, menor toxicidade, maior conveniência para os pacientes e melhor custo-efetividade quando comparada com radioterapia convencional.

Normalmente, a SABR deve ser feita após a confirmação patológica de CPNPC. Quando a biópsia for inconclusiva, ou não for possível, a SABR pode ser realizada após a análise criteriosa por equipe multidisciplinar. Calculadoras de risco de malignidade também podem ajudar na decisão de tratar sem uma biópsia.

Para realização de SABR é mandatório que seja feita por equipe capacitada, especialmente em centros de referência. Após a SABR, acompanhamento clínico e com imagens de tomografia computadorizada (PET-CT em casos especiais) é importante para definição de suspeita de progressão. Após SABR a resposta patológica observada após 10 semanas é de aproximadamente 60%, o controle local fica próximo de 90%, com taxas de efeitos colaterais aceitáveis e tendo como principal padrão de falha a recidiva à distância.

Descritores: câncer de pulmão não pequenas células, radioterapia, radioterapia estereotática ablativa (SABR).

Abstract

In patients with early-stage non-small cell lung carcinoma (NSCLC), surgery (lobectomy) is the treatment of choice, although stereotactic ablative radiotherapy (SABR) also provides excellent results in this group. In inoperable patients with localized disease, SABR is the standard treatment due to better tumour control, better overall survival, lower toxicity, greater convenience for patients and better cost-effectiveness when compared to conventional radiotherapy.

Frequently, SABR is performed after pathological confirmation of NSCLC. When the biopsy is inconclusive or not possible, treatment with SABR can be performed after careful discussion within a multidisciplinary team. Malignancy risk calculators for patients may also help in the decision to treat without a biopsy.

SABR must be performed by a qualified team, especially in reference centers, after performing careful staging and clinical evaluation. After treatment with SABR, clinical and imaging follow-up with computed tomography (PET-CT in selected cases) is essential to define lesions suspicion of progression. Following SABR, the pathological response is observed in approximately 60% after ten weeks, local control is 90%, with acceptable side effect rates. Distant failure is the most common failure observed.

In the present article, we review some relevant aspects related to the use of SABR in the treatment of early-stage NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer, stereotactic radiotherapy, SABR, SBRT.

1. Departamento de Radioterapia - Américas Centro de Oncologia Integrado - Rio de Janeiro - Brazil. aggouveia@icloud.com

2. Professor na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de imagens médicas, hematologia e oncologia na Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Brasil. gusviani@gmail.com

3. Department of Oncology - Division of Radiation Oncology, Kingston General Hospital, Queen's University, Kingston, ON, Canada. fymoraes@gmail.com

Andre G. Gouveia - Departamento de Radioterapia - Américas Centro de Oncologia Integrado - Rio de Janeiro - Brasil. Av. das Américas, 6205 Loja E, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ, CEP 22793-080 - aggouveia@icloud.com - +55 (21) 96754-8840

Introdução

Para o ano 2018 o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou 31.270 casos novos de câncer de pulmão no Brasil, sendo 18.740 casos em homens e 12.530 entre as mulheres¹. No estado do Rio de Janeiro foram previstos 3.140 casos somando ambos os sexos no mesmo período [1]. Dentre os tumores de pulmão aproximadamente 85% dos casos são classificados como carcinoma de pulmão não pequenas células (CPNPC)² e cerca de 15% desses pacientes tem doença localizada ou estágio inicial (T1-2 N0)³. Nos próximos anos, o número global de casos de câncer de pulmão no Brasil deve aumentar especialmente pelo envelhecimento populacional e hábitos de vida (por exemplo, tabagismo)⁴. Associado a isso, um incremento no número de CPNPC com doença localizada é esperado por dois fatores adicionais: a disponibilidade e uso (acesso) de imagens de tomografia computadorizada de tórax na prática médica⁵ e a implantação de programas de rastreamento na população de alto risco^{6,7}.

O tratamento padrão nos pacientes com CPNPC e doença localizada é a ressecção cirúrgica, quando esta é possível de ser realizada e está disponível. O que nem sempre é possível principalmente devido a: idade avançada ao diagnóstico de CPNPC, presença de múltiplas comorbidades clínicas, ausência de profissionais especializados e por escolha do paciente⁸. Historicamente, quando não elegíveis para a ressecção cirúrgica, muitos pacientes eram apenas acompanhados, uma vez que a radioterapia (RT) com fracionamento convencional resultava num tratamento longo (diariamente durante 6 a 7 semanas), com eficácia limitada e com até 43% dos pacientes morrendo de causas não relacionadas ao CPNPC durante o seguimento⁹. Com a evolução tecnológica, a RT com fracionamento convencional está sendo gradualmente substituída pela radioterapia estereotáxica ablativa (SABR – termo escolhido para ser utilizado nesta revisão) ou radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT), que se tornou o tratamento de escolha nos pacientes inoperáveis^{10,11}.

Realizado na Austrália, um estudo multicêntrico fase III, demonstrou melhores resultados com SABR no tratamento de CPNPC e doença localizada. Quando comparado com a RT convencional o tratamento com SABR esteve associado com melhor sobrevida global mediana: 3 anos versus 5 anos (HR 0,53 [95% IC 0,30-0,94] p=0,027), e menor ocorrência de falha local: 31% versus 14% (HR 0,32 [95% IC 0,13-0,77] p=0,0077)¹¹. Estudos anteriores com RT com fracionamento convencional também mostraram baixas taxas de controle local, de aproximadamente 30%¹², enquanto que com SABR estudos demonstraram taxas de controle local próximas de 90%^{13,14}. Somado a isso, séries populacionais realizadas na Holanda, mostraram que a introdução da SABR resultou em um aumento no uso da RT, no número de pacientes tratados e também melhorou a sobrevida global associada a CPNPC e doença localizada^{15,16}.

O tratamento com SABR também está relacionado com uma menor ocorrência de efeitos adversos quando comparado com a RT convencional, como menores taxas de pneumonite, esofagite, tosse e dispneia, além da vantagem de ser tratamento mais curto e eficaz¹⁷. No contexto de política de saúde pública, SABR tem um menor custo quando comparada com a RT convencional, independentemente do modelo de pagamento utilizado, porém necessita de tecnologia radioterápica mais avançada^{18,19,20}. Isso porque, o desenvolvimento da SABR ocorreu devido ao progresso nas modalidades de imagem, no melhor delineamento do volume alvo, no melhor controle da movimentação dos órgãos, no planejamento conformado e modulado, e na localização diária do alvo de tratamento guiada por imagens²¹.

No entanto, apesar de todos esses avanços, nos pacientes com boas condições clínicas e operáveis a cirurgia permanece como o tratamento de escolha, apesar da SABR também proporcionar um bom controle tumoral neste grupo, com taxas de sobrevida compatíveis com as dos pacientes operados^{13,14,22,23,24}. Finalmente, a capacidade de realizar SABR com segurança já é realidade em centros de referência no nosso país²⁵, e num cenário ideal os pacientes devem ser avaliados por uma equipe multidisciplinar composta de pneumologistas, cirurgiões torácicos, radio-oncologistas ou radioterapeutas, oncologistas clínicos, radiologistas e médicos nucleares²⁶.

Biópsia e estadiamento

A biópsia de uma lesão pulmonar deve ser realizada, sempre que possível, antes de um tratamento com SABR¹⁰. Além de se obter a confirmação do diagnóstico histológico de um nódulo/massa pulmonar maligno, temos a possibilidade de orientar decisões de tratamento futuras, como a análise molecular (mutações EGFR, ALK, expressão de PD-L1 entre outros marcadores moleculares). No entanto, pode ser considerada a realização de SABR em pacientes sem biópsia (com risco proibitivo de biópsia ou com biópsia inconclusiva), porém somente após a análise criteriosa por uma equipe multidisciplinar, com a avaliação individualizada de cada caso e o consenso de que a lesão é clínica e radiologicamente consistente com uma lesão pulmonar maligna, levando em consideração fatores do tumor, do paciente e ambientais¹⁰. Neste cenário é de grande utilidade o uso de modelos preditivos de malignidade devidamente validados, para assim reduzirmos o risco de tratar lesões não malignas²⁷. Atualmente, não existe consenso quanto ao limiar de aceitação para tratar se um paciente sem biópsia, porém alguns estudos sugerem como limite aceitável para realizar o tratamento empírico (sem biópsia) uma probabilidade de malignidade superior a 85% (tabela 1)^{27,28,29}.

Tabela 1. Estudos e exames de imagem utilizados para estabelecer o limite aceitável para se realizar SABR sem biópsia.

Estudos	Exames de Imagem Utilizados	Limiar aceitável para se tratar um paciente sem biópsia (%)
Senan et al. [27]	TC e PET-CT	85
Field et al. [28]	TC	85
Louie et al [29]	TC e PET-CT	85

Uma calculadora disponível para download e também como um aplicativo para celular (<https://brocku.ca/lung-cancer-screening-and-risk-prediction/risk-calculators/>) é útil para calcular a probabilidade de malignidade e assim tomar a decisão de tratamento neste grupo de pacientes em que a biópsia não é possível. Esta ferramenta foi desenvolvida pelo grupo Pan Canada *Early Detection of Lung Cancer* e validada pela Agência de Câncer da Columbia Britânica, portanto devemos ter cuidado ao extrapolar esses dados a realidade Brasileira³⁰. Conforme esta publicação os fatores relacionados a um maior risco de malignidade são: idade avançada, sexo feminino, história familiar de câncer de pulmão, enfisema, tamanho do nódulo, nódulo no lobo superior, nódulo parcialmente sólido, menor número de nódulos e lesões espiculadas³⁰. Mesmo nesta população de maior risco, constituída por pacientes com carga tabágica elevada provenientes dos estudos de rastreamento a maioria dos nódulos são benignos, com um estudo relatando taxas de câncer pulmão de 5,5% e 3,7% em duas bases de dados diferentes³⁰.

Para os pacientes fora dos programas de rastreamento também existem modelos para estimar o risco de malignidade, lembrando que nesta população a prevalência de câncer de pulmão após uma imagem suspeita é maior³¹. No estudo da *Mayo Clinic*, em pacientes com nódulos não calcificados, com diâmetro entre 4 e 30mm, o risco de malignidade esteve relacionado com: a idade, história de tabagismo, outro tumor primário nos últimos 5 anos, o diâmetro do nódulo, a presença de espículas e localização no lobo superior^{32,33}. Se o risco de malignidade com o uso da calculadora da *Mayo clinic* for superior a 85% é razoável fazer o tratamento sem biópsia³⁴. Se a probabilidade ficar entre 65% e 85%, é aceitável fazer um PET-CT, e se o nódulo for ávido por FDG (SUV>2) proceder com SABR³⁵. Para os nódulos que não captam FDG é opção fazer seguimento trimestral com tomografia avaliando parâmetros como o aumento do nódulo em exames sequenciais e o tempo de duplicação do tumor³⁵.

Alguns protocolos utilizam o PET-CT para estimar o risco de malignidade na tomada de decisão de tratamento sem biópsia^{27,29}, enquanto que outros tem como parâmetro somente a tomografia²⁸. Num local com doenças pulmonares endêmicas a especificidade do PET cai significativamente de 77% (IC 95%, 73-80%) para aproximadamente 61% (IC 95%, 49-72%)³⁶, o que ressalta a importância de se validar os modelos para prever a malignidade de um

nódulo pulmonar com PET-CT em diferentes regiões geográficas³⁷.

Quando diante de um nódulo confirmado por biópsia ou altamente suspeito, além da história, exame físico e exames laboratoriais, é recomenda-

do completar o estadiamento com exames de imagem¹⁰. As diretrizes do *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam a realização de tomografia de tórax e abdome superior com contraste e de PET-CT nos pacientes com doença nos estádios IA (T1a, b ou cN0) e IB (T2a N0)¹⁰. O PET-CT é útil no diagnóstico, estadiamento, prognóstico e também no delineamento de volume alvo para tratamento com SABR³⁵. A avaliação do mediastino é normalmente realizada com mediastinoscopia ou ultrassom guiado por endoscopia (EBUS). Nos pacientes com exames de imagem (PET-TC e ou TC) positivos para doença em mediastino a avaliação do mediastino com métodos invasivos deve ser realizada^{10,38}. Nos pacientes com exames de imagem (TC e PET) sem alterações no mediastino, é aceitável omitir a avaliação invasiva dos linfonodos mediastinais nos pacientes com lesões pequenas (<2cm) e periféricas^{39,40}. Um exame de PET sem alterações nos linfonodos mediastinais nos tumores de pulmão T1 tem um valor preditivo negativo de 95%⁴¹. O NCCN também recomenda a realização de ressonância de crânio nos pacientes com tumor >3cm¹⁰, porém este exame pode ser omitido se o PET-CT não captar nos linfonodos mediastinais e estes estiverem comprovadamente livres de comprometimento neoplásico (confirmação patológica de mediastino N0) nos tumores entre 3 e 5 cm.

Radioterapia Estereotáxica Ablativa (SABR)

Planejamento

Para o planejamento radioterápico, é necessário que o paciente esteja em uma posição confortável, estável, possível de ser reproduzida para minimizar a movimentação entre um dia de tratamento e outro (movimento inter-fração) e também durante a realização das aplicações (movimento intra-fração)⁴². Para o tratamento com SABR, a posição com os braços para cima é frequentemente utilizada, por permitir o uso de campos laterais de radiação. Um posicionamento reproduzível é possível de ser obtido utilizando um suporte braços estável em combinação com um apoio de joelhos⁴². A utilização de acessórios de imobilização personalizados não é mandatória para SABR, uma vez que já existem dados mostrando que é seguro realizar SABR sem acessórios especiais de imobilização⁴³. No entanto, mais cautela deve ser tomada neste contexto e a equipe médica e física deve es-

tar cientes dos potenciais riscos envolvidos.

A tomografia 4D é o exame de escolha para o planejamento de SABR de pulmão^{42,44}, e quando for observada uma movimentação do tumor maior do que 1.0 cm, estratégias como o uso da compressão abdominal tem o potencial de reduzir a movimentação da lesão pulmonar devido a limitação da oscilação do diafragma, o que pode ser particularmente útil em tumores do lobo inferior⁴⁵. Outras alternativas para minimizar os movimentos respiratórios são segurar a respiração (*breath hold*), fazer o controle ativo da respiração (ABC - *active breath control*) e do gating respiratório. Via de regra as estratégias para controle da movimentação levam a um aumento no tempo de tratamento, o que está associado a um possível aumento do movimento intra-fração, e assim devem ser utilizadas de modo criterioso²⁶.

O delineamento dos volumes alvo, dos órgãos de risco, com a definição das margens para tratamento deve ser feito seguindo diretrizes internacionais^{42,46}. A fusão com PET-TC para planejamento pode ser útil, não podendo ser ignoradas eventuais imprecisões na fusão deste com a tomografia 4D^{26,42}.

Embora SABR seja bem tolerada, e tenha um risco aceitável de efeitos colaterais, como por exemplo pneumonite, cuidados adicionais devem ser tomados em relação à da RT convencional, para minimizar o risco de complicações como a dor em parede torácica e a fratura em costelas para lesões periféricas⁴² e de toxicidade nos grandes vasos e vias aéreas nos tumores centrais⁴⁷.

Plataformas de tratamento, dose e fracionamento

Existem diferentes plataformas para realização da radioterapia estereotáxica ablativa. O acelerador linear com braço-c (Figura 1), com capacidade de adquirir imagens volumétricas - cone beam CT (CBCT) na sala de tratamento, é reconhecido como o requisito mínimo para se fazer SABR de pulmão de modo satisfatório^{26,42}. Se disponível o 4D-CBCT é preferível em relação ao 3D-CBCT⁴⁸. Um exemplo de aparelho dedicado para SABR é o Cyber-knife, com um equipamento disponível no Brasil. Atualmente temos pesquisas em centros localizados na América do Norte e Europa, de aparelhos de radioterapia com a capacidade de adquirir imagens de ressonância magnética (RNM) em tempo real. Dois exemplos destes aparelhos com RNM integrada são o Unity e o MRIdian.

A dose total utilizada na SABR e o número de frações muda conforme a localização da lesão e a distância da parede torácica e de estruturas centrais (mediastino e árvore brônquica). O consenso da ESTRO ACROP recomenda o uso da dose de 45 Gy (3 aplicações de 15 Gy) para tumores periféricos, 48 Gy (4 aplicações de 12 Gy) para tumores periféricos em contato com a parede torácica e 60 Gy (8 aplicações de 7,5 Gy) para lesões

centrais⁴⁹. Neste último grupo esquemas com 3 aplicações deve ser evitado devido ao risco de toxicidade severa^{50,51}. Para pacientes com lesões periféricas livres de comorbidades severas e com boa expectativa de vida, o uso da dose de 54 Gy (3 aplicações de 18 Gy) deve ser considerado⁴⁹. Outros esquemas comumente aceitos são 50 Gy (5 aplicações de 10 Gy) para os tumores centrais e nos tumores periféricos: 25-34 Gy em uma fração e 50 Gy (5 aplicações de 10 Gy)⁵².



Figura 1. Acelerador linear com braço C, com capacidade de adquirir imagens volumétricas - cone beam CT na sala de tratamento. Imagem cedida pelo fabricante.

Seguimento após tratamento

Após tratamento com SABR, recomenda-se a avaliação clínica, exame físico e tomografia de tórax (com ou sem contraste) com intervalo de 3-6 meses nos 3 primeiros anos, de 6 em 6 meses nos dois anos seguintes e uma vez por ano posteriormente¹⁰. Para avaliação de resposta após SABR nos tumores de pulmão, os critérios do RECIST não são considerados como suficientes quando utilizados de forma isolada para avaliar a recidiva tumoral^{53,54}. Isso porque, alterações no parênquima pulmonar diferentes das observadas após a radioterapia fracionada convencional são observadas após SABR. Takeda e colaboradores agruparam as alterações tomográficas pós-SABR em cinco grupos de opacidades pulmonares induzidas pela radiação (RILO): opacidade em vidro fosco, cicatriz ou alteração fibrótica, consolidação com broncograma aéreo, consolidação isolada e opacidade nodular. O percentual de recidiva nessas categorias foi de 0%, 0%, 2.9%, 13.6% e 32.1 % respectivamente⁵⁵.

Outras séries dividiram as alterações radiológicas após SABR em dois grupos: benignas e de alto risco (AAR). Dentre as alterações benignas agudas (observadas dentro de 6 meses) destacamos as consolidações e as opacidades em vidro fosco. As alterações benignas tardias (após 6 meses) são massas fibróticas, cicatriz fibrótica e mudança no padrão convencional da fibrose⁵⁶. As principais alterações de alto risco (AAR) são: aumento de opacidade após 12 meses, crescimento no eixo crânio caudal, aumento de opacidade no sítio primário, aumento sequen-

cial de opacidade, margens salientes, perda de margem linear e perda de broncograma aéreo⁵⁶. Todos estes fatores de alto risco estão significativamente associados com a recidiva local ($p < 0.01$), porém os dois fatores mais significativos para prever recidiva local são a presença de uma opacidade após 12 meses (sensibilidade de 100%, especificidade de 83% e $p < 0.001$) e o crescimento no eixo crânio-caudal (92% de sensibilidade, especificidade de 83% e $p < 0.001$). O risco de recidiva aumenta para cada fator de risco adicional que é identificado e a presença de 3 ou mais fatores de risco é altamente sensível e específica para recidiva (ambos $> 90\%$)⁵⁶.

Assim, nos pacientes com a presença de 3 ou mais alterações de risco é recomendado completar a investigação com realização de PET-CT ou biópsia. Esses fatores foram descritos e validados utilizando pacientes tratados na VUMC localizada em Amsterdã - Holanda. Em outro estudo, realizado na Universidade de Bologna - Itália, o fator mais crítico para prever recidiva foi a presença de uma opacidade aumentando de tamanho aos 12 meses (sensibilidade de 84,6%, especificidade de 71,8% e $p < 0.001$)⁵⁷. Margem saliente, crescimento crânio caudal e perda de broncograma aéreo também foram relacionados significativamente com a recidiva tumoral. A presença de mais de duas alterações de AAR foi considerada como fortemente preditiva de recidiva (sensibilidade de 92,3%, especificidade de 71,9% e $p < 0.0001$)⁵⁷.

É importante salientar que 50% ou mais dos pacientes que não evoluem com recidiva apresentam alguma das ARR após SABR⁵⁸, deste modo a sua presença isolada não caracteriza recidiva, o que justifica que aprofunde a investigação de recidiva na presença de de 3 ou mais ARR^{56,57}. Quando existir evidência de progressão de doença após SABR a correlação com PET-CT é recomendada, e se possível uma biópsia deve ser realizada para confirmação^{58,60}. Como a atividade metabólica residual após SABR pode ser vista no PET-CT por até 12 meses após o tratamento⁶¹, este exame não é feito de rotina na ausência de AAR na tomografia.

Resposta patológica após SABR

Existe um único estudo avaliando a resposta patológica após SABR para CPNPC⁶². Neste estudo Canadense foram selecionados pacientes com tumor inicial de pulmão T1-T2a (≤ 5 cm) N0 M0, com bom performance status e com reserva pulmonar adequada para a cirurgia. Os pacientes foram submetidos à SABR com 3 esquemas de dose e fracionamento: T1 (≤ 3 cm) rodeados por parênquima pulmonar (54 Gy em 3 frações), tumores maiores que 3 cm ou com contato com a parede torácica (55 Gy em 5 frações) e para tumores distando 2 cm ou menos do mediastino ou plexo braquial (60 Gy em 8 frações).

Dez semanas após o tratamento com SABR 35 pacientes foram submetidos à cirurgia sendo observa-

da uma taxa de resposta patológica completa (pCR) de 60%⁶². O resultado observado ficou abaixo da estimativa inicial de 90% de pCR, mas é importante frisar que em outros tumores a resposta patológica pode ocorrer mais tardiamente (após 10 semanas)^{63,64}. Ainda assim, o resultado com SABR foi superior ao observado com a ablação com radiofrequência (pCR $< 40\%$)⁶⁵ e com a imunoterapia (pCR = 15%) [66]. Por fim, persiste a limitação em identificar com precisão as células tumorais viáveis usando a hematoxilina-eosina (H&E). Neste estudo a mortalidade pós-operatória foi de 0% (todos os pacientes foram submetidos a SABR e ressecção cirúrgica), a sobrevida global em 2 anos foi de 77% e o controle local foi de 100%. O controle regional foi de 53% e o controle da doença à distância foi de 76%. Estes resultados evidenciam que o controle local é excelente e que permanece como desafio melhorar o controle regional da doença.

Padrão de recidiva após SABR

O padrão e a taxa de recidiva após SABR é relatado como sendo similar ao observado após a cirurgia, com o padrão predominante sendo o de surgimento de doença regional e ou a distância em aproximadamente 30% dos pacientes^{67,68}. O maior estudo que descreve o padrão de falha após SABR foi publicado pelo grupo do MD Anderson, de Houston - Texas⁴¹. Nesta série, foram avaliados 912 pacientes tratados entre Janeiro de 2004 e Dezembro de 2014 e com um seguimento mediano de 59.3 meses após SABR. Um terço dos pacientes foi submetido ao estadiamento mediastinal com ultrassom endoscópico (EBUS) devido à presença de linfonodomegalia suspeita no PET ou TC (ex.: nódulo ≥ 1 cm). Dos pacientes incluídos, 84% dos ($n=773$) tinham contra-indicações clínicas e foram considerados inoperáveis e 15,2% ($n=139$) declinaram à cirurgia ou foram designados para SABR dentro de um estudo fase 3 (STARS).

A maioria dos pacientes não apresentou recidiva ($n=658$, 72.1%). O padrão predominante de recidiva inicial foi a falha à distância (combinada ou não com os demais padrões de falha) ocorrendo em 152/254 (60%) pacientes (16,7% do total). Como primeiro evento a falha local isolada ocorreu em 49 pacientes (5.4%), a recidiva regional isolada em 46 (5.0%), simultaneamente local e regional em 7 pacientes (0.8%)⁴¹. O tempo médio para a ocorrência de falha local isolada foi de 14,9 meses, para recidiva regional isolada foi de 10,5 meses e para falha a distância de 11,6 meses. A taxa de segundos tumores primários em pulmão foi de 7,5%. Mais de 75% dos pacientes com recidiva local e regional tiveram a recidiva confirmada por biópsia. Em um estudo adicional Senthil colaboradores, reportaram taxas falhas local, regional e à distância em 2 anos pós SABR de 4,9%, 7,8 % e 14,7%, respectivamente⁶⁸. Nesta série 66% dos pacientes que recidivaram tinham doença à distância e 34% doença locoregional⁶⁸.

Tratamento de resgate

No estudo do grupo do MD Anderson⁴¹, o tratamento de resgate foi realizado em 79,6% dos pacientes com recidiva local e 90,6% dos pacientes com doença regional. Dentre os pacientes com recidiva local isolada, 15 foram submetidos novamente a SABR, 10 à cirurgia, 6 ablação termal, 5 quimioterapia isolada, 2 radioquimioterapia, 1 radioterapia com fracionamento convencional e 10 não receberam nenhum tratamento. Nos pacientes com recidiva regional isolada, 26 foram receberem radioquimioterapia, 12 quimioterapia isolada, 8 radioterapia convencional, 1 cirurgia, 1 braquiterapia, e 5 não receberam tratamento.

A sobrevida global nos pacientes com recidiva local ou regional que receberam tratamento de resgate, n=87, foi de 37 meses em comparação com 7 meses nos pacientes que não foram submetidos a novos tratamentos n=15 (HR = 0.40; IC 95% 0.09-0.66; p=0.006)⁴¹. Nos pacientes com recidiva local isolada submetidos a novos tratamentos a sobrevida global em 5 anos foi de 57,9%, sem diferença significativa para os pacientes sem recidiva 54,9% (p=0,65)⁴¹, ressaltando ainda mais a necessidade de se diagnosticar e tratar precocemente as recidivas locais.

Exemplo - Caso Clínico (Figura 2)

Paciente de 86 anos, com diagnóstico de CEC em lobo inferior direito estadio T2N0M0. Programação (planejamento) com tomografia 4D, e tratamento realizado com feixes em arcos com localização guiada por imagens (IGRT). Dose total de 60 Gy (8 frações de 7,5 Gy) definida por equipe multidisciplinar levando em consideração a distância entre o volume alvo (PTV) e o brônquio principal direito. Paciente está viva e com doença controlada 2,5 anos após SABR.

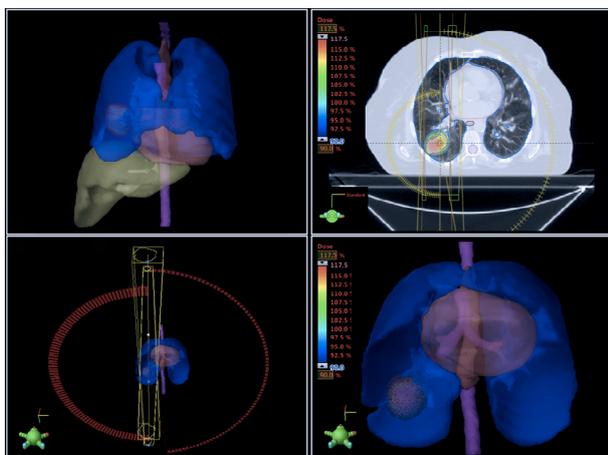


Figura 2. Paciente de 86 anos, com diagnóstico de CEC em lobo inferior direito estadio T2N0M0. Programação (planejamento) com tomografia 4D, e tratamento realizado com feixes em arcos com localização guiada por imagens (IGRT). Dose total de 60 Gy (8 frações de 7,5 Gy) definida por equipe multidisciplinar levando em consideração a distância entre o volume alvo (PTV) e o brônquio principal direito. Paciente está viva e com doença controlada 2,5 anos após SABR.

Conclusão

A SABR se caracteriza por ser uma técnica de alta precisão, eficácia e segurança para o tratamento de alvos móveis, sendo ideal para o tratamento de tumores pulmonares. Resultados de recentes ensaios clínicos randomizados têm demonstrado superior controle local e sobrevida global utilizando SABR versus a radioterapia convencional no tratamento do CPNPC inicial em pacientes sem condições clínicas para o tratamento cirúrgico. Neste cenário, é fundamental o estadiamento e avaliação clínica acurada para indicação do procedimento. Embora a cirurgia seja considerada o padrão de tratamento para o CNPC inicial, a SABR pode ser uma alternativa para pacientes que recusam cirurgia, ou que não tenham condições clínicas para receberem a cirurgia padrão (lobectomia) e uma cirurgia menor estaria sendo considerada (ressecção em cunha).

A presente revisão ressalta que para o emprego disseminado da técnica se faz necessário aparelhos com capacidade tecnológica e equipe médica/ física habilitada para ofertar o tratamento.

SABR pode ainda ser utilizada como tratamento de resgate em pacientes previamente operados ou irradiados. Dentro deste contexto, a SABR é uma modalidade de radioterapia que reforça a necessidade e importância da discussão multidisciplinar entre o radioncologista, cirurgião torácico e oncologista clínico não só para a seleção adequada do tratamento inicial, mas também do seguimento para detecção precoce de falhas terapêuticas e tratamento de resgate adequado visando maximizar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

Referências

- Inca - Estimativa 2018 - Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>. Acesso em 13/05/2019.
- Govidan R, Page N, Morgenszten D, et al: Changing epidemiology of small cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4539-4544.
- Cancer of the lung and bronchus (invasive). In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015.
- Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009;27:2758-65.
- Berdahl CT, Vermeulen MJ, Larson DB, Schull MJ. Emergency department computed tomography utilization in the United States and Canada. *Ann Emerg Med* 2013;62:e3.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369:920-31.
- Janssen-Heijnen ML, Maas HA, Houterman S, Lemmens VE, Rutten HJ, Coebergh JW. Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. *Eur J Cancer* 2007;43:2179-93.
- Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001;56:628-38.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2019. Jan 18, 2019. Acesso em 27/04/2019: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- Ball D, Mai GT, 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. *The Lancet Oncology* 20(4) · February 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30896-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30896-9).
- Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41:1-11.
- Zheng X, Schipper M, Kidwell K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:603-11
- Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16:630-7.
- Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:5153-9.
- Haasbeek CJ, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in The Netherlands. *Ann Oncol* 2012;23: 2743-7.
- 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.
- Lanni Jr TB, Grills IS, Kestin LL, Robertson JM. Stereotactic radiotherapy reduces treatment cost while improving overall survival and local control over standard fractionated radiation therapy for medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34:494-8.
- Sher DJ, Wee JO, Punglia RS. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for medically inoperable, early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81: e767-74.
- Mitera G, Swaminath A, Rudoler D, Seereeram C, Giuliani M, Leigh N, et al. Cost-effectiveness analysis comparing conventional versus stereotactic body radiotherapy for surgically ineligible stage I non-small-cell lung cancer. *J Oncol Pract* 2014.
- Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline Practical Radiation Oncology (2017) 7, 295-301.
- Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer: Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1263-1266. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1251.
- Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Potentially Operable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:348-53.
- Onishi H, Shioyama Y, Matsumoto Y, et al. Japanese Multi-institutional Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for 661 Medically Operable Patients With Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:S187.
- Abreu CECV, Moraes FY, Miranda FA, et al: Stereotactic Body Radiation Therapy for Biopsy-Proven Primary Non-Small-Cell Lung Cancer: Experience of Patients With Inoperable Cancer at a Single Brazilian Institution. *Journal of Global Oncology* 10.1200/JGO.18.00020.
- Asher D, Munoz-Schuffenegger P, Neves-Junior W, et al. Practical considerations of lung stereotactic ablative radiotherapy in the developing world. *Therapeutic Radiology and Oncology*, 2019;3:2.
- Senan S, Paul MA, Lagerwaard FJ. Treatment of early-stage lung cancer detected by screening: surgery or stereotactic ablative radiotherapy? *Lancet Oncol* 2013;14:e270-4.
- Field JK, Smith RA, Aberle DR, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report. *J Thorac Oncol* 2012;7:10-9.
- Louie AV, Senan S, Patel P, et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer? A decision analysis. *Chest* 2014;146:1021-8.
- McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. *N Engl J Med* 2013; 369:910-919 DOI: 10.1056/NEJMoa1214726.
- Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e93S-120S.
- Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997;157:849-55.
- Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999;74:319-29.
- Wang Z, Li AM, Gao J, et al; written on behalf of the AME Lung Cancer Collaborative Group. Clinical outcomes of CyberKnife stereotactic radiosurgery for elderly patients with presumed primary stage I lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6:6-13.
- Berman AT, Jabbour SK, Vachani A, et al. Empiric Radiotherapy for Lung Cancer Collaborative Group multi-institutional evidence-based guidelines for the use of empiric stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer without pathologic confirmation. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(1):5-14
- Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312:1227-36.
- Louie AV, Palma DA, Dafele M, et al. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol* 2015;114:138-47.
- Brooks ED, Sun S, Feng L, et al. Association of Long-term Outcomes and Survival With Multidisciplinary Salvage Treatment for Local and Regional Recurrence After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer *JAMA Network Open*. 2018;1(4):e181390. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1390
- Schonewolf CA, Verma V, Post CM, et al. Outcomes of invasive mediastinal nodal staging versus positron emission tomography staging alone for early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Lung Cancer* 2018;117:53-9.

40. Verma V, Schonewolf CA, Cushman TR, et al. Impact of Enlarged Nonhypermetabolic Lymph Nodes on Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2018;19:502-10.
41. Defranchi SA, Cassivi SD, Nichols FC, et al. N2 disease in T1 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;88:924-8.
42. Ruyscher D, Favre-Finn C, Moeller D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017 Jul;124(1):1-10. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.003.
43. Timmerman R, Galvin J, Michalski J, et al. Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: multicenter clinical trials using Stereotactic Body Radiation Therapy in lung cancer. *Acta Oncol* 2006;45:779-86.
44. Brandner ED, Chetty IJ, Giaddui TG, et al. Motion management strategies and technical issues associated with stereotactic body radiotherapy of thoracic and upper abdominal tumors: A review from NRG oncology. *Med Phys* 2017;44:2595-612.
45. Bouilhol, G, M. Ayadi, S. Rit, et al. Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4DCT and dosimetric lobe-dependent study. *Phys Med* 2013;29:333-40.
46. Kong F, Quint L, Machtay M, et al. Atlases for Organs at Risk (OARs) in Thoracic Radiation Therapy. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 2011. Available online: <https://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=qiz0qMZ XfQs%3d&tabid=361>
47. Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, et al. Outcomes of Hypofractionated High-Dose Radiotherapy in Poor-Risk Patients with "Ultracentral" Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1081-9.
48. Sweeney RA, Seubert B, Stark S, et al. Accuracy and inter-observer variability of 3D versus 4D cone-beam CT based image-guidance in SBRT for lung tumors. *Radiat Oncol* 2012;7:81.
49. 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 Jul;124(1):11-17. doi: 10.1016/j.radonc.2017.05.012.
50. 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;24:4833-9.
51. Senthil S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol* 2013;106:276-82.
52. Sethi RA, Barani IJ, Larson DA, Handbook of evidence-based stereotactic body radiotherapy. 2016, cap 7, p115. DOI 10.1007/978-3-319-21897-7
53. Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H. Imaging characteristics of local recurrences after stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: Evaluation of mass-like fibrosis. *Thorac Cancer* 2015;6:186-93.
54. Nguyen TK, Senan S, Bradley JD, et al: Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: findings of an International Delphi Consensus Study. *Pract Radiat Oncol*. 2018;8(2): e71-e78. doi:10.1016/j.prro.2017.10.008
55. Takeda, A, Kunieda E, Fujii H, et al: Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2013. 79(3): 248-53.
56. Huang K, Senthil S, Palma DA, et al. High-risk CT features for detection of local recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2013;109:51-7.
57. Frakulli R, Salvi F, Balestrini D, Palombarini M, Akshija I, Cammelli S, Morganti AG, Zompatori M, Frezza G. Radiological differential diagnosis between fibrosis and recurrence after stereotactic body radiation therapy (SBRT) in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(Suppl 1):S1-S7. doi: 10.21037/tlcr.2017.10.01
58. Ronden MI, van Sörnsen de Koste JR, Johnson C, et al. Incidence of high-risk radiological features in patients without local recurrence following SABR for early stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jan 19;100(1):115-121.
59. Dunlap NE, Yang W, McIntosh A, et al. Computed tomography-based anatomic assessment overestimates local tumor recurrence in patients with mass-like consolidation after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:1071.
60. Zhang X, Liu H, Balter P, et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:1558.
61. Henderson MA, Hoopes DJ, Fletcher JW, et al. A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:789.
62. Palma DA, Nguyen TK, Louie AV, et al. Measuring the Integration of Stereotactic Ablative Radiotherapy Plus Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019, doi:10.1001/jamaoncol.2018.6993.
63. Sloothaak DA, Geijsen DE, vanLeersum NJ, et al: Dutch Surgical Colorectal Audit. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(7):933-939. doi:10.1002/bjs.9112
64. Shaikh T, Ruth K, Scott WJ, et al: Increased time from neoadjuvant chemoradiation to surgery is associated with higher pathologic complete response rates in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(1):270-276. doi:10.1016/j.athoracsur.2014. 08.033
65. Schneider T, Reuss D, Warth A, et al: The efficacy of bipolar and multipolar radiofrequency ablation of lung neoplasms: results of an ablate and resect study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(6): 968-973. doi:10.1016/j.ejcts.2010.08.055
66. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al: Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1976-1986. doi: 10.1056/NEJMoa1716078
67. Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, Creach KM, Olsen JR, Crabtree TD, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8:192-201.
68. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012;13: 802-9.