

# Estado da arte da radioterapia estereotáxica para carcinoma do pulmão de não pequenas células – Experiência de uma instituição

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

Catarina Travancinha<sup>1,\*</sup> , Nelson Ferreira<sup>2</sup> , Raquel Barroso<sup>2</sup> , Susana Esteves<sup>3</sup> , Miguel Labareda<sup>2</sup> , João Fonseca<sup>2</sup> , Telma Antunes<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Serviço de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE e Instituto CUF Oncologia

<sup>2</sup> Serviço de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup> Serviço de Estatística, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE, Lisboa, Portugal

<sup>4</sup> Serviço de Radioterapia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

\*travancinha@hotmail.com

### RESUMO

**Introdução:** A Radioterapia Estereotáxica Fraccionada (SBRT) é a principal alternativa à cirurgia para doentes com carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPNPC) em estágio clínico I ou II que apresentem comorbilidades significativas que impeçam a ressecção segura ou para aqueles que recusem a cirurgia.

**Métodos:** Foram analisados os doentes com CPNPC em estágio clínico I ou II tratados com SBRT na nossa instituição, entre Janeiro de 2015 e Dezembro de 2019, retrospectivamente. As características dos doentes, resultados relacionados com o tratamento e toxicidades foram analisados. As taxas de controlo e sobrevivência foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier. As toxicidades aguda e tardia foram classificadas de acordo com o CTCAE v4.0.

**Resultados:** Foram identificados 110 doentes, 78 homens e 32 mulheres, com uma idade mediana de 75,5 anos (50-90 anos) e um *status performance* ECOG de 0 ou 1 em 73% desses doentes. Biópsia comprovada em 65% dos casos, dos quais 36% eram adenocarcinomas (ADC) e 21% carcinomas pavimento-celulares (CPC). 65% dos doentes foram estadiados como IA (T1N0), 33% como IB (T2aN0) e 2% como IIB (T3N0), todos estadiados clinicamente com PET-CT. A maioria dos tumores (70%) tinha localização periférica, e a mediana de tamanho era de 24.3mm. 48 Gy em 4 frações foi o esquema mais utilizado (70%), seguido de 50 Gy em 5 frações (17,3%). 110 doentes foram elegíveis para avaliação de recidiva. Com um *follow-up* mediano de 53 meses (IC95% 42 a 57 meses), 32 doentes (29.1%) tiveram recidiva da doença, dos quais: 10% local, 7.3% regional e 22.7% à distância. O controlo local (CL) aos 2 e 5 anos foi de 91% e 85%, respectivamente. Ainda aos 2 e 5 anos, o controlo regional (CR) foi de 92% em ambos os casos, a sobrevivência livre de metástases (SLM) de 80% e 67% e a sobrevivência global (SG) de 75% e 45%, respectivamente. SG mediana foi de 51,3 meses. Nenhuma toxicidade de grau  $\geq 3$  foi relatada. Toxicidade tardia de grau 2 ocorreu em 26% dos doentes (11% pneumonite, 7% fadiga, 2% fractura de costela, 4% dor na parede torácica, 2% esofagite). Os factores de prognóstico correlacionados com melhor SG foram a idade inferior a 70 anos ( $p=0.03$ ), o sexo feminino ( $p=0.005$ ), a ausência de comorbilidades cardíacas e/ou pulmonares ( $p=0.03$ ) e o bom performance status 0-1 ( $p=0.001$ ).

**Conclusão:** Na nossa população de doentes com CPNPC em estágio inicial (I/II) tratados com SBRT, foi alcançado um controlo local e resultados de sobrevivência muito favoráveis, com ótimo perfil de toxicidade, resultados comparáveis com séries publicadas na literatura, reforçando assim o papel da SBRT como tratamento seguro e eficaz nestes doentes.

**Palavras-chave:** CPNPC, Radioterapia estereotáxica fraccionada, SBRT, Carcinoma do pulmão, estágio precoce

---

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Publicado por Publicações Ciência & Vida.  
Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ABSTRACT

**Background:** Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is the primary alternative to surgery for patients with clinical stage I or II non-small cell lung cancer (NSCLC) who have significant comorbidity that precludes safe resection and for those who refuse surgery.

**Methods:** Patients with clinical stage I or II NSCLC treated with SBRT in our institution between January 2015 and December 2019 were retrospectively analyzed. Patient characteristics, treatment-related outcomes and toxicities were analyzed. Control and survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method. Acute and late toxicities were graded according to the CTCAE v4.0.

**Results:** 110 patients were identified, 78 men and 32 women, with a median age of 75,5 years (50-90 years), and a ECOG performance status of 0 or 1 in 73% of these patients. Of the biopsy proven cases (65%), 36% were adenocarcinomas and 21% were squamous cell carcinomas. 65% patients were staged as IA (T1N0), 33% as IB (T2aN0) and 2% as IIB (T3N0), all of which were clinically staged with PET-CT. The majority of the tumors (70%) were peripherally located, with a median size of 24.3mm. 48Gy in 4 fractions was the most prescribed scheme (70%), followed by 50Gy in 5 fractions (17.3%). 110 patients were eligible for assessment of recurrence. With a median follow-up of 53 months (IC95% 42 to 57 months), 32 patients (29.1%) had disease recurrence, of which 10% failed locally, 7.3% had regional failure and 22.7% distant failure. The 2- and 5-year local control was 91% and 85%, respectively. The 2- and 5-year regional control were both 92%, and the distant metastasis free survival and overall survival (OS) were 80% and 67%; 75% and 45%, respectively. Median OS was 51,3 months. No grade 3 toxicity was reported. Late grade 2 toxicity occurred in 26% of patients (11% pneumonitis, 7% fatigue, 2% rib fracture, 4% chest wall pain, and 2% esophagitis). Prognostic factors correlated with better OS were: age <70 years ( $p = 0.03$ ), female gender ( $p = 0.005$ ), absence of cardiac and/or pulmonary comorbidities ( $p = 0.03$ ) and good performance status 0-1 ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** High rates of local control were achieved in our population of early stage NSCLC patients treated with SBRT, with good survival outcomes and toxicity profile, comparable to other published data. SBRT is safe and efficacious in the definitive treatment of patients with early stage NSCLC (I/II).

**Key-words:** NSCLC, Stereotactic Radiotherapy, SBRT, lung cancer, early stage

---

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida.  
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é a causa mais frequente de morte por doença oncológica, sendo responsável por cerca de 13% de todos os diagnósticos e 28% de todas as mortes por cancro. A histologia mais frequente é o CPNPC, contando com 65% dos diagnósticos. Estima-se que o diagnóstico em estágio inicial (I e II) corresponda a 15-20% dos casos e que aumente nos próximos anos devido a programas de rastreio. O tratamento de escolha para o CPNPC em estágio I (T1-T2N0) é a ressecção cirúrgica, que resulta em taxas de sobrevivência a 5 anos de 60 a 70%. No entanto, há doentes com CPNPC em estágio inicial que são incapazes de tolerar a ressecção cirúrgica ou o período de recuperação pós-operatória devido a várias comorbilidades<sup>1,2</sup>.

A SBRT é um tratamento de radiação de alta dose, não invasivo, muito conformado, e de elevada precisão, em que doses ablativas são administradas em 1 a 5 tratamentos. Vários ensaios internacionais mostraram que SBRT oferece altas taxas de controlo tumoral com poucos efeitos tóxicos graves na maioria dos doentes. Embora a cirurgia tenha sido, e continue a ser, o tratamento nos doentes com doença operável, a conveniência, não invasividade e resultados favoráveis na doença clinicamente inoperável, logicamente levaram ao interesse no uso de SBRT para todos os doentes. Neste momento é considerada o *standard of care* para doentes com CPNPC em estágio inicial clinicamente inoperável, de elevado risco operatório ou nos doentes que recusam a cirurgia<sup>3-5</sup>.

Do ponto de vista biológico, a vantagem de fornecer doses mais altas combina-se com a vantagem de um tempo global de tratamento curto. Vários estudos de dose-resposta demonstraram a importância da intensidade de dose para o controlo

tumoral<sup>6-10</sup>. A dose biológica equivalente (BED) é uma dose equivalente ao fraccionamento convencional (1,8-2Gy/fr) usada para comparar diferentes fraccionamentos (usando a fórmula linear quadrática)<sup>11</sup>. *Chang et al* verificaram melhoria no CL e SG aos 5 anos com doses equivalentes superiores: 91,6% vs 57,1% e 53,9% vs 19,7%, para BED  $\geq 100$  vs  $< 100$  Gy<sup>10</sup>, respectivamente<sup>12</sup>.

A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) conduziu o seu primeiro ensaio multicêntrico prospectivo de SBRT pulmonar para CPNPC em estágio inicial (RTOG 0236), fase II. O tratamento consistiu em 54 Gy em 3 frações administradas ao longo de 8-14 dias, e incluiu doentes com diagnóstico de CPNPC inoperável, com lesões periféricas (ou seja, a mais de 2 cm da árvore traqueobrônquica) e com  $\leq 5$  cm de diâmetro máximo. Cinquenta e cinco doentes foram avaliados, com um tempo médio de *follow-up* de 34,4 meses. Aos 3 anos, a taxa de CL foi de 97,6% e a taxa de SG de 55,8%. Os resultados atualizados aos 5 anos mostraram taxas de CL de 80% e SG de 40%. A toxicidade  $\geq$  grau 3 especificada pelo protocolo do estudo foi de 16,3% (embora sem toxicidade de grau 5). Esta taxa geral de toxicidade terá que ser integrada no contexto, dada a inclusão de população frágil e com múltiplas comorbilidades<sup>13-15</sup>. Com resultados promissores deste regime de 3 frações para o tratamento de CPNPC periférico, um estudo multicêntrico de fase II (I-124407) foi pensado para comparar 30 Gy em 1 fracção *versus* 60 Gy em 3 fracções. Este estudo avaliou 98 doentes, com um *follow-up* médio de 27 meses e mostrou taxas de SG aos 2 anos de 71% para fracção única e 61% para regimes de 3 fracções. Não houve diferença na sobrevivência ou toxicidade entre os regimes<sup>16</sup>.

Para o mesmo grupo de doentes foi iniciado um outro ensaio multicêntrico fase II (RTOG 0915). Baseado no fraccionamento utilizado por

*Nagata et al*<sup>17</sup>, este estudo comparou 34 Gy em 1 fracção (braço 1) versus 48 Gy em 4 fracções (braço 2) de modo a identificar o esquema com menor toxicidade, mantendo um nível pré-especificado de controlo tumoral. Oitenta e quatro doentes foram elegíveis para análise: 39 no braço 1 e 45 no braço 2. O tempo mediano de *follow up* foi de 4 anos para todos os doentes e de 6 anos para os vivos na análise. Nenhum excesso de toxicidade tardia foi observado em nenhum dos braços, sendo as taxas de toxicidade  $\geq$  grau 3 de 2,6% no braço 1 vs 11,1% no braço 2. Os tempos de sobrevivência mediana aos 4 anos para cada braço sugerem eficácia semelhante. Os tempos médios de sobrevivência (em anos) para 34 Gy e 48 Gy foram de 4,1 vs 4,6, respectivamente. As taxas de controlo do tumor primário e a sobrevivência mediana aos 5 anos foram semelhantes por braço, sugerindo eficácias semelhantes. Os autores verificaram taxas de recidiva local (IC de 95%) para 34 Gy e 48 Gy de 10,6% (3,3-23,1) vs 6,8% (1,7-16,9) respectivamente. A SG (IC de 95%) a 2 anos foi de 61,3% vs 77,7% e a sobrevivência livre de progressão (SLP) de 56,4% vs 71,1%. Aos 5 anos a SG foi de 29,6% (16,2-44,4) vs 41,1% (26,6-55,1) e a SLP de 19,1% (8,5-33,0) vs 33,3% (20,2-47,0); respectivamente. A falha à distância, isolada ou como componente da primeira recidiva, ocorreu em 37,5% dos doentes no braço de 34 Gy e em 41,2% no braço de 48 Gy<sup>18-19</sup>.

Para se avaliar o papel da SBRT em doentes selecionados com CPNPC operável, evitando a necessidade de ressecção cirúrgica, surgiram vários estudos randomizados<sup>(20-22)</sup>, demonstrando a exequibilidade e bons resultados já identificados previamente, neste subgrupo de doentes, com elevadas taxas de CL, toxicidade baixa e rara necessidade de cirurgia *salvage* após falência do tratamento de SBRT.

No entanto é importante distinguir tumores centrais (a menos de 2cm da árvore traqueobrônquica) de periféricos (a mais de 2cm da árvore traqueobrônquica), pois eles diferem em termos de fraccionamento utilizado e de *outcomes*/toxicidades. *Timmerman et al*<sup>23</sup>, num estudo de fase II com inclusão de 70 doentes com CPNPC clinicamente inoperáveis (com tumores periféricos e centrais) tratados com 60-66 Gy em 3 fracções, verificaram que a localização central seria um factor prognóstico adverso para toxicidade. Com um *follow up* médio de 17,5 meses, o estudo relatou inicialmente taxas de CL aos 2 anos de 95%, com toxicidade de grau 3-4 observada em 11% dos doentes, dos quais 9% experienciaram morte tóxica. No subgrupo dos tumores periféricos 83% dos doentes obtiveram 2 anos livres de toxicidade grave vs apenas 54% para doentes com tumores centrais.

Assim, um esquema de fraccionamento mais longo foi recomendado para ser usado no tratamento de tumores localizados na região central, de modo a minimizar o risco de toxicidade. O estudo de fase I/II NRG/RTOG 0813 avaliou 120 doentes com CPNPC com tumores localizados centralmente, definidos como a menos de 2 cm da árvore brônquica proximal ou adjacente à pleura mediastinal ou pericárdica. Com um esquema de SBRT de 5 fracções de escalonamento de dose, variando de 10-12 Gy/fracção, o estudo foi desenhado para determinar a dose máxima tolerada. O nível de dose mais alto permitido pelo protocolo, 12Gy/fr, foi alcançado, com apenas 7,2% de toxicidades limitantes na análise de fase I preliminar. Aos 2 anos (IC de 95%), as taxas de CL foram de 89,4% (11,5 Gy/fr) e 87,9% (12 Gy/fr) e as taxas de SG de 67,9% e 72,7% respectivamente<sup>24</sup>.

Uma nova categoria de tumores “ultracentrais” foi recentemente descrita sem, no entanto, se

alcançar consenso sobre a sua definição exata ou o regime de fraccionamento adaptado ao risco ideal para o tratamento desses tumores. *Haasbeek et al*<sup>25</sup> propôs um regime de 60 Gy em 8 fracções para pacientes com tumores hilares ou tumores adjacentes ao pericárdio e ao mediastino, sem excesso de toxicidade. *Tekatli et al*<sup>26</sup>, com o mesmo regime de tratamento para tumores cujo PTV (*planning target volume*) se sobrepõe aos brônquios principais ou à traqueia, identificaram um risco de morte tóxica de 7,5% e *Daly et al*<sup>27</sup> apresentaram os seus resultados com taxas de toxicidade grau 3 para diferentes localizações tumorais: central (4%), ultracentral (22%) e tumores paramediastínicos (0%). O estudo de escalonamento de dose SUNSET<sup>28</sup>, multicêntrico e de fase I, iniciou o recrutamento para doentes com CPNPC em localização ultracentral (ou seja, tumores cujo volume alvo toca ou se sobrepõe à árvore brônquica central, esófago, veia ou artéria pulmonar). Os diferentes níveis de prescrição têm por base os 60 Gy de dose total que poderá ser administrada em 5 a 15 fracções.

Com base nesta experiência, a EORTC abriu o ensaio *LungTech* que pretende avaliar o tratamento de tumores centrais com a dose de 60 Gy em 8 fracções. Tumores que são “muito centrais”, como tumores T4 ou adjacentes ao esófago, são excluídos deste estudo<sup>29</sup>.

Este artigo pretende avaliar a experiência e resultados da nossa instituição no que toca ao tratamento de CPNPC estágio inicial (I e II) com SBRT.

### MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo representa uma análise retrospectiva dos registos clínicos de doentes diagnosticados com CPNPC estágio clínico I e II,

submetidos a tratamento com SBRT definitiva entre Janeiro de 2015 e Dezembro de 2019 no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., Portugal.

As características da população em estudo foram obtidas através da consulta dos seus registos clínicos, tendo-se procedido ao registo da idade, género, *performance status*, localização e histologia do tumor, estadiamento TNM (AJCC 7.º edição), dose de Radioterapia (RT), comorbilidades associadas e toxicidade associada ao tratamento (escala da CTCAE v4.0). Os doentes com *missing data* foram excluídos da análise.

Definimos SBRT como uma técnica de RT extremamente conformada, que administra, com elevada precisão, uma alta dose de radiação a um alvo extracraniano em uma ou algumas fracções de tratamento.

Os resultados clínicos reportados compreenderam a toxicidade, controlo local, sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e possíveis factores de prognóstico associados.

A análise estatística foi realizada com recurso ao software SPSS 25.0. Foram efetuadas análises descritivas, o tempo de sobrevivência foi calculado em meses e a análise de curvas de sobrevivência feita através do método de Kaplan–Meier e do teste de log-rank. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de  $p \leq 0.05$ , com intervalos de confiança (IC) de 95%.

### RESULTADOS

#### Características da coorte de estudo

Foram incluídos neste estudo 110 doentes com CPNPC submetidos a SBRT durante o período referido. A idade ao diagnóstico situa-se no

**Quadro 1.** Características clínicas e demográficas (n=110)

Característica	Amostra global
<b>Idade, anos</b>	
Mediana (mínimo-máximo)	75,5 anos (50 – 90 anos)
≥ 70 anos, n (%)	76 (69%)
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	78 (71%)
<b>Estado Funcional ECOG, n (%)</b>	
0	25 (23%)
1	55 (50%)
2	15 (14%)
3	1 (1%)
Desconhecido	14 (13%)
<b>Comorbilidade, n (%)</b>	
Cardíaca	20 (18%)
Pulmonar	51 (46%)
Sem comorbilidade pulmonar/cardíaca	33 (30%)
Desconhecido	17 (15%)
<b>Histologia, n (%)</b>	
Adenocarcinoma	40 (36%)
Carcinoma pavimentocelular	23 (21%)
Outra	11 (10%)
Desconhecida	36 (33%)
<b>Biopsados, n (%)</b>	71 (65%)
<b>Neoplasia prévia do pulmão, n (%)</b>	19 (17%)
<b>Dimensão, maior diâmetro (mm)</b>	
Média (Desvio padrão)	24,3 mm (8,7 mm)
<b>Estadiamento clínico, n (%)</b>	
IA (T1 N0)	71 (65%)
IB (T2a N0)	36 (33%)
IIA (T2b N0)	0
IIB (T3 N0)	3 (2%)
<b>Localização do tumor, n (%)</b>	
Central	33 (30%)
Periférica	77 (70%)
<b>BED10</b>	
<105	26 (24%)
>105	84 (76%)
<b>Técnica, n (%)</b>	
3DCRT	52 (47%)
VMAT	58 (53%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

intervalo dos 50 aos 90 anos, com uma mediana de 75,5 anos, incluindo 78 homens e 32 mulheres, e um *performance status* ECOG de 0 ou 1 em 73% desses doentes.

Biópsia comprovada em 65% dos casos, dos quais 36% eram adenocarcinomas (ADC) e 21% eram carcinomas pavimento-celulares (CPC). 65% doentes foram estadiados como IA (T1N0), 33% como IB (T2aN0) e 2% como IIB (T3N0), todos estadiados clinicamente com PET-CT. A maioria dos tumores (70%) tinha localização periférica, e o tamanho médio era de 24.3mm. O esquema prescrito mais frequentemente foi 48 Gy em 4 frações, em 70% dos casos, seguido de 50 Gy em 5 frações, em 17,3% dos casos (vide Quadro 1).

### Avaliação de toxicidade

A toxicidade aguda observada foi apenas de grau 1 e ocorreu em 29.1% dos doentes (maioritariamente fadiga, em 24% dos casos, e pneumonite, em cerca de 10% dos casos). Não se verificou nenhuma toxicidade aguda ≥2 (vide Quadro 2).

A toxicidade tardia de grau 2 ocorreu em 20% dos pacientes (11% pneumonite, 7% fadiga, 4% dor na parede torácica, 2% fractura de costela e 1% esofagite). Nenhuma toxicidade de grau 3 foi relatada (vide Quadro 2), mas foi registado um evento de toxicidade grau 5. O doente em questão, homem de 75 anos com comorbilidades cardíacas e doença intersticial pulmonar, tinha um CPC de 38mm, periférico, tratado com 48 Gy em 4 frações, e veio a falecer 2 meses depois do tratamento por descompensação da sua doença intersticial pulmonar.

Contudo, não se detectaram associações estatisticamente significativas entre a localização do tumor, as comorbilidades cardio-pulmonares e a toxicidade de grau 2 ou superior (vide Quadro 3).

**Quadro 2.** Caracterização da toxicidade aguda e tardia (n=105)

	Sem toxicidade n (%)	Toxicidade aguda n (%)		Toxicidade tardia n (%)	
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 1	Grau 2
Pneumonite*	70 (67%)	11 (10%)	0	9 (9%)	12 (11%)
Fractura costelas	98 (93%)	0	0	4 (4%)	2 (2%)
Fadiga	56 (53%)	25 (24%)	0	14 (13%)	7 (7%)
Alterações musculoesqueléticas	98 (93%)	2 (2%)	0	1 (1%)	4 (4%)
Esofagite	103 (98%)	1 (1%)	0	0	1 (1%)

\*Um doente faleceu por pneumonite aguda (toxicidade de grau 5).  
Nota: Cinco doentes sem informação sobre toxicidade

**Quadro 3.** Associação entre toxicidade grau≥2 com comorbilidades e localização do tumor

	Toxicidade de grau≥2, n (%)		Valor-p***
	Não	Sim	
<b>Localização do tumor*</b>			0.964
Central (n=33)	26 (78.8%)	7 (21.2%)	
Periférica (n=72)	59 (79.2%)	15 (20.83%)	
<b>Comorbilidade cardíaca ou pulmonar**</b>			0.795
Não (n=33)	26 (78.8%)	7 (21.2%)	
Sim (n=58)	47 (81%)	11 (19%)	

\* 5 doentes com localização periférica sem informação sobre toxicidade; \*\* 19 doentes sem informação sobre comorbilidades e/ou toxicidade; \*\*\* Teste qui-quadrado de Pearson

**Quadro 4.** Caracterização dos outcomes clínicos na amostra global\* (n=110)

	N.º eventos	Mediana	2 anos (IC95%)	5 anos (IC95%)
<b>Controlo local</b>	11	NA	91% (85-97%)	85% (75-96%)
<b>Controlo regional</b>	8	NA	92% (86-98%)	92% (86-98%)
<b>Controlo à distância</b>	25	NA	80% (72-89%)	67% (56-79%)
<b>Sobrevivência global</b>	46	51,3 meses	75% (67-84%)	45% (35-59%)
<b>Sobrevivência específica**</b>	25	NA	89% (83-95%)	61% (49-76%)

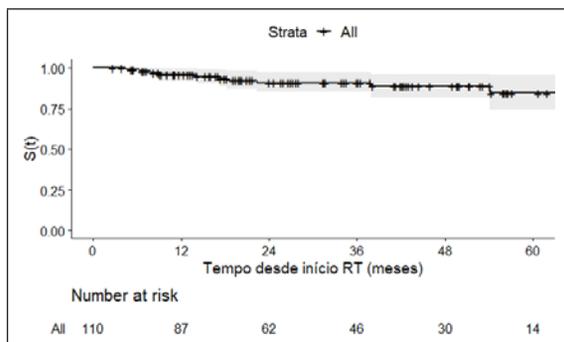
IC95% – Intervalo de confiança a 95%; NA – Mediana não alcançada  
\* Método Kaplan-Meier; \*\* DSS

### Avaliação de controlo local e sobrevivência

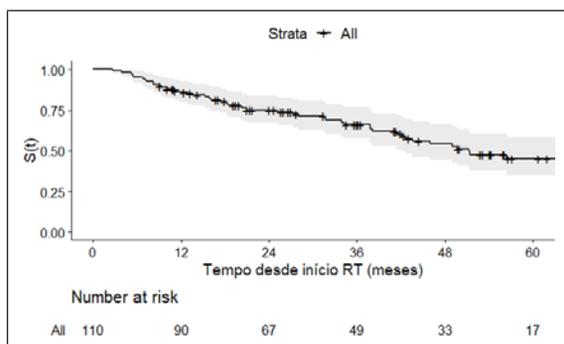
Foram elegíveis 110 doentes para avaliação de recidiva. Com um *follow-up* mediano de 53 meses (IC95%, 42 a 57 meses), 32

doentes (29,1%) tiveram recidiva da doença: 10% local, 7,3% regional e 22,7% à distância, sendo que a recidiva isolada local ou à distância ocorreram em 6% e 19% dos casos, respectivamente.

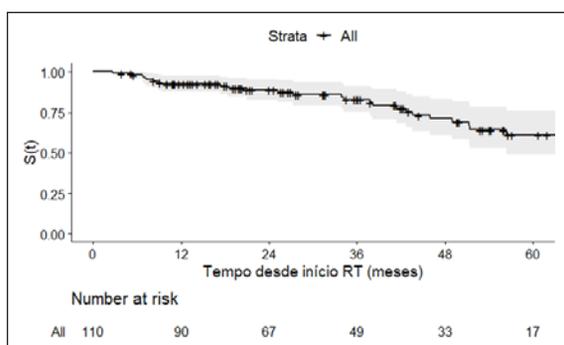
**Figura 1.** Curva de sobrevivência de Kaplan Meier do tempo até recidiva local



**Figura 2.** Curva de sobrevivência de Kaplan Meier da sobrevivência global



**Figura 3.** Curva de sobrevivência de Kaplan Meier da sobrevivência específica



O controlo local aos 2 e 5 anos foi de 91% (IC 85-97%) e 85% (75-96%), respectivamente. O controlo regional aos 2 e 5 anos foi de 92% (IC 86-98%) em ambos. A sobrevivência livre de metástases à distância e a sobrevivência global aos 2 e 5 anos foram de 80% e 67%; 75% e 45%, respectivamente. A sobrevivência global mediana foi de 51.3 meses (vide Quadro 4).

### Análise dos possíveis factores de prognóstico

Na análise univariada (vide Quadro 5), e para *outcomes* aos 2 anos, os tumores tratados com a técnica de VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) tiveram melhor controlo local ( $p=0.02$ ). Os adenocarcinomas ( $p=0.04$ ), assim como os tumores tratados com esquemas com BED <105 Gy<sup>10</sup> ( $p=0.005$ ), tiveram maior propensão para a metastização à distância.

Os factores de prognóstico correlacionados com melhor sobrevivência global foram a idade inferior a 70 anos ( $p=0.03$ ), o sexo feminino ( $p=0.005$ ), a ausência de comorbilidades cardíacas e/ou pulmonares ( $p=0.03$ ) e o bom *performance status* 0-1 ( $p=0.001$ ).

### DISCUSSÃO

O objectivo deste estudo foi avaliar os resultados da nossa instituição no tratamento definitivo dos doentes com CPNPC em estágio inicial com a técnica de SBRT e compará-los com os da literatura.

A SBRT é o tratamento *standard* para doentes com CPNPC em estágio inicial sem condições operatórias, de elevado risco operatório ou em caso de recusa da cirurgia<sup>30-31</sup>, com taxas de

Quadro 5. Análise univariada de subgrupos quanto aos outcomes clínicos

Característica	Controlo local		Controlo regional		Tempo até metástases à distância		Sobrevivência global		Sobrevivência específica	
	% aos 2 anos	Valor-p*	% aos 2 anos	Valor-p*	% aos 2 anos	Valor-p*	% aos 2 anos	Valor-p*	% aos 2 anos	Valor-p*
<b>Idade</b>										
<70 anos	94%		97%		84%		81%		93%	
≥70 anos	90%	0,800	89%	0,300	78%	0,200	72%	0,030	87%	0,050
<b>Sexo</b>										
Feminino	90%		100%		86%		86%		96%	
Masculino	91%	0,900	88%	0,070	77%	0,400	71%	0,005	86%	0,002
<b>Neo prévia pulmão</b>										
Não	93%		90%		80%		71%		88%	
Sim	82%	0,100	100%	0,200	82%	0,400	95%	0,050	95%	0,600
<b>Comorbidade cardíaca e/ou pulmonar</b>										
Não	90%		97%		83%		90%		97%	
Sim	95%	0,060	92%	0,500	82%	0,800	77%	0,030	92%	0,100
<b>PS ECOG</b>										
0-1	90%		90%		81%		80%		91%	
2-3	100%	0,300	100%	0,300	69%	0,200	55%	0,001	83%	0,400
<b>Biopsados</b>										
Não	84%		96%		83%		76%		89%	
Sim	95%	0,100	89%	0,200	79%	0,800	74%	0,700	89%	0,700
<b>Histologia**</b>										
ADC	100%		91%		72%		74%		89%	
CPC	91%	0,300	90%	0,900	95%	0,040	81%	0,900	91%	0,200
<b>Classificação T***</b>										
T1	90%		91%		81%		77%		91%	
T2	93%	0,500	92%	1,000	80%	0,500	71%	0,700	87%	0,900
<b>Localização</b>										
Central	93%		92%		76%		84%		91%	
Periférica	90%	0,800	92%	0,900	82%	0,060	71%	0,600	88%	0,500
<b>BED</b>										
<105	95%		95%		69%		76%		88%	
>105	90%	0,300	91%	0,600	84%	0,005	75%	0,700	89%	0,300
<b>Técnica</b>										
3DCRT	84%		89%		80%		73%		88%	
VMAT	98%	0,020	96%	0,300	81%	0,400	78%	0,800	90%	0,500

\*Teste de log-rank; \*\*Análise excluindo os casos com outras histologias; \*\*\*Análise excluindo os casos T3

controlo local a 5 anos de cerca de 83,9%, comparáveis aos 80% da série cirúrgica<sup>32-33</sup>. Apesar de verificarmos que os regimes de fraccionamento de dose e as populações incluídas nos estudos são amplamente variáveis, os resultados têm sido consistentemente favoráveis, demonstrando altas taxas de controlo local e de sobrevivência, com toxicidade baixa<sup>34</sup>.

No nosso estudo foram incluídos 110 doentes, dos quais 69% tinham mais de 70 anos (idade mediana da amostra de 75,5 anos), o que demonstra que a população seleccionada na nossa prática clínica para SBRT é maioritariamente a população mais velha ou com comorbilidades que impedem ou acrescentam risco à cirurgia primária. Facto comprovado pelos cerca de 35% dos doentes que, apesar de crescimento do nódulo confirmado imagiologicamente e com PET-TC com critérios de malignidade, não obtiveram comprovação histológica por impossibilidade de biópsia (pela localização ou pelas comorbilidades limitantes (que, na nossa amostra, foram 18% cardíacas e 46% pulmonares). Um estudo prospectivo avaliou o impacto da PET-TC no estadiamento convencional e verificou que o diagnóstico de doença benigna seria inferior a 10% dos casos<sup>35</sup>. Assim, nos últimos anos, um rápido incremento no uso da técnica de SBRT tem sido acompanhado de um aumento de pedidos de irradiação com base apenas em diagnóstico clínico, principalmente nos doentes mais frágeis, idosos ou com risco elevado de complicações. Apesar de usualmente representarem cerca de 10% dos casos dos doentes tratados com esta técnica, tem-se verificado uma tendência crescente do seu uso sem biópsia, indicando uma mudança de paradigma. Os nossos resultados, baseados na nossa prática diária, vieram sem dúvida, confirmar esta tendência<sup>36-37</sup>.

Na nossa amostra verificámos a inclusão de apenas 18 doentes (16,8%) operáveis, a maioria dos quais foram seleccionados para SBRT pela idade ou vontade do doente, o que realmente denota que os doentes mais *fit*, seleccionáveis para cirurgia, são uma fatia muito pequena desta amostra. No entanto, apesar deste viés na população incluída, os nossos resultados foram bons, comparáveis às séries da literatura.

Se compararmos os nossos resultados com os ensaios clássicos da RTOG, verificamos taxas de controlo local ligeiramente inferiores, principalmente aos 5 anos. A nossa taxa de controlo local aos 5 anos foi de 85%, comparativamente a 92,7% no ensaio RTOG 0236 (54Gy/3fr), 93,2% no ensaio RTOG 0915 (para 48Gy/4fr) e 96% aos 4 anos no ensaio RTOG 0618 (54Gy/3fr). Os motivos que podemos apontar poderão prender-se com o facto de terem sido incluídos poucos doentes nos ensaios de fase II, condicionando a representatividade estatística, com o facto de terem sido incluídos tumores tendencialmente mais pequenos (80% tumores T1 no RTOG 0236, 88% no RTOG 0618, 86% no RTOG 0915 e 65% na nossa amostra) e com o facto de uma grande percentagem dos doentes da nossa amostra apresentarem tumores centrais, tratados com esquemas mais fraccionados e com BEDs menores (na nossa amostra apresentámos 30% de tumores centrais, tendo sido o esquema de tratamento com BED <105Gy<sup>10</sup> utilizado em cerca de 24% dos casos), que determinam menores taxas de controlo local. No entanto, comparando os nossos resultados a 2 anos, com o ensaio RTOG 0813 (para tratamento de tumores centrais), verificamos taxas de controlo local equivalentes (91% vs 89,4% respectivamente)<sup>15-22</sup>.

A progressão local na nossa série ocorreu em 11 (10%) tumores, 18% dos quais com confirmação histológica e as restantes consideradas por

critérios RECIST/PERCIST<sup>38</sup>. Não esqueçamos que muitos dos doentes na nossa amostra eram frágeis, o que comprometeu o acesso a uma 2.ª biópsia na recidiva. Das recidivas locais, 4 de 7 ocorreram em lesões >25mm, sendo o tamanho tumoral médio da nossa amostra de 24,3mm. O *cut off* de 25mm poderá representar um achado crucial para maximizar o resultado do tratamento<sup>39-40</sup>. Tumores maiores, com áreas hipóxicas, podem beneficiar mais de um regime de múltiplas fracções, que induz diretamente a morte celular tirando vantagem da reoxigenação, enquanto tumores menores podem beneficiar mais de um tratamento de alta dose ou permitir uma dose única, que afetará os vasos tumorais e determinará indiretamente a morte celular<sup>41-42</sup>.

Uma das maiores preocupações em relação ao uso de SBRT é a possibilidade de maior recidiva regional mediastínica, em comparação com a cirurgia<sup>43-44</sup>. A incidência cumulativa de recidiva regional após SBRT, descrita na literatura para CPNPC em estágio inicial, diagnosticado com PET-FDG, variou de 0 a 28,6% com uma incidência mediana de 9,6%<sup>45</sup>. Na nossa avaliação verificámos uma taxa de controlo regional de 92% aos 2 e 5 anos, reportando 8 (7,3%) recidivas regionais (ganglionares mediastínicas), das quais apenas 3 (2,7%) foram isoladas. Assim, na nossa amostra, esta taxa é ligeiramente inferior à relatada na literatura, o que pode ser explicado pela inclusão maioritariamente de tumores pequenos (65% em estágio IA, 33% IB e apenas 2% II), com menor probabilidade de recidiva ganglionar, e pelo uso sistemático de PET-TC no estadiamento e avaliação, o que permitiu uma selecção mais precisa dos doentes elegíveis para SBRT, e aumentou as taxas de detecção de recidiva mediastínica precoce<sup>46</sup>.

Se analisarmos os nossos padrões de recidiva verificamos que 32 doentes (29,1%) tiveram re-

cidiva da doença, dos quais 10% foram locais, 7,3% regionais e 22,7% à distância, com recidiva isolada local ou à distância ocorrendo em 6% e 19% dos casos, respectivamente. Podemos então verificar que o padrão de recidiva mais frequente foi a recidiva à distância, com uma taxa de controlo à distância de 80% aos 2 anos e 67% aos 5 anos. Comparando com as séries históricas, verificamos que no ensaio da RTOG 0813 a mesma taxa foi de 85% aos 2 anos, e no ensaio RTOG 0236 de 79% aos 5 anos.

No que toca à sobrevivência, a nossa taxa de SG a 2 e 5 anos foi de 75% e 45% e a sobrevivência específica de 89% e 61% respectivamente. Esta diferença poderá estar associada ao facto de termos uma população idosa e frágil, o que determinou uma percentagem importante de mortes por outras causas que não a oncológica (21/46, correspondendo a 54% das mortes registadas).

Quanto à toxicidade, podemos afirmar que o tratamento de SBRT na nossa população foi bastante bem tolerado. Dados de estudo retrospectivos apontam para a pneumonia rádica como a toxicidade aguda pulmonar mais frequente, na maioria dos casos assintomática. De facto, constatámos 10% de pneumonite rádica aguda grau 1, comparável aos 8% do estudo de *Haasbeck et al*, mas inferior aos 18% do braço de tratamento de 48Gy/4f do ensaio RTOG 0915. São em número mais reduzido os estudos que reportam a toxicidade tardia grau 2, mas a sua frequência e distribuição enquadram-se, por exemplo, na série holandesa: 14% vs 20%<sup>25</sup>.

Não houve toxicidade grau 3, o que se compara favoravelmente com as taxas descritas nos estudos supracitados, de 7 a 15%<sup>15,16,19</sup>. A noção de que o tratamento dos tumores centrais apresentaria maior toxicidade do que o dos periféricos confirmou-se no estudo pioneiro de *Timmerman et al*<sup>3</sup>, cuja toxicidade grau 3 nos tumores centrais

foi 11 vezes superior à dos tumores periféricos. Este facto foi posteriormente consolidado em diversos outros estudos<sup>24,25,27</sup> com toxicidade tardia grau 3 que podia chegar até aos 28% (*NORDIC Hilus Trial*). Apesar dos doentes com tumores centrais representarem 30% da nossa amostra, não detectámos toxicidades significativas ou diferenças estatisticamente significativas na toxicidade entre os dois subgrupos, o que se pode dever ao número de eventos reduzidos. Outro ponto a salientar (e a explorar em actualizações futuras) será a distância destes tumores centrais à árvore brônquica principal, traqueia e esófago, o que terá certamente implicações na probabilidade de toxicidade, como demonstram os dados retrospectivos com a classificação de tumores centrais e ultracentrais<sup>27,47</sup>.

A toxicidade grau 5 é uma realidade nos tratamentos de SBRT, prova disso é a mediana de 5% de morte na meta-análise de *Chen et al.* em doentes com tumores ultracentrais, a maioria por hemorragia pulmonar. A toxicidade grau 5 na nossa série ocorreu num doente com fibrose pulmonar idiopática que faleceu 2 meses após o término do tratamento. Dados emergentes apontam para um risco acrescido para doentes com doenças intersticiais pré-existentes, havendo mesmo uma meta-análise<sup>48</sup> a demonstrar que o uso de SBRT nestes doentes confere um risco de 25% de pneumonite rídica  $\geq$  grau 3 e 15% de risco de morte relacionada com o tratamento. Está a decorrer um ensaio clínico a testar o descaloamento de dose precisamente nesta população de doentes<sup>49</sup>.

Em análise univariada na nossa amostra, os tumores tratados com a técnica de VMAT tiveram melhor controlo local ( $p=0.02$ ) quando comparados com os tratados com recurso a 3DCRT (Radioterapia 3D conformacional). *P. Navarra et al* também verificaram que em doentes com CPNPC

submetidos a SBRT, o controlo local aos 12 meses era superior quando utilizado VMAT *versus* 3DCRT ( $p=0.03$ )<sup>50</sup>. Foi referido que na SBRT para CPNPC estágio I/II, a utilização da técnica de VMAT pode ser dosimetricamente superior quando comparada com a técnica de 3DCRT<sup>51</sup>, pois permite um tratamento em arco volumétrico, com uma única rotação de 360° em torno do volume alvo, melhorando a distribuição de dose e permitindo um tratamento mais rápido. Assim, para além da vantagem estatisticamente significativa no controlo local da doença, a técnica de VMAT permite também uma eventual menor toxicidade devido à capacidade de poupança dos órgãos adjacentes, tornando-a uma opção aliciante para tumores centrais ou de maiores dimensões.

Tal como seria de esperar, de acordo com dados já descritos na literatura<sup>52</sup>, na nossa amostra os adenocarcinomas têm maior propensão para a metastização à distância, com significância estatística ( $p=0.04$ ). Os tumores tratados com esquemas de dose inferior, com BED  $<105\text{Gy}^{10}$ , tiveram também maior propensão para a metastização à distância ( $p=0.005$ ). Tal como anteriormente referimos, existe uma correlação entre doses equivalentes superiores e controlo local. *Chang et al* demonstraram melhores taxas de CL e SG aos 5 anos com doses superiores (BED  $\geq 100\text{Gy}^{10}$  vs BED  $<100\text{Gy}^{10}$ ): 91,6% vs 57,1% e 53,9% vs 19,7%, respectivamente<sup>12</sup>. *Janssen et al* demonstraram ainda associação favorável de BED  $>75\text{Gy}$  com ausência de metástases à distância ( $p=0.009$ ) e sobrevivência livre de progressão à distância ( $p=0.039$ )<sup>53</sup>. Apesar de não termos verificado, na nossa amostra, benefício estatisticamente significativo do BED no controlo local, a verdade é que, tumores maiores, mais desfavoráveis ou mais centrais são aqueles que apresentam maior probabilidade de metastização à distância. Nestes, conseguimos apenas tratar

com doses equivalentes inferiores, o que poderá justificar estes resultados.

Os factores de prognóstico correlacionados com melhor SG foram a idade inferior a 70 anos ( $p=0.03$ ), a ausência de comorbilidades cardíacas e/ou pulmonares ( $p=0.03$ ) e o bom *performance status* 0-1 ( $p=0.001$ ), tal como seria de esperar, e o sexo feminino ( $p=0.005$ ), pelo facto de apresentarem, nesta amostra, menos comorbilidades, e talvez pela maior probabilidade de existirem mutações que conferem respostas favoráveis neste subgrupo de doentes<sup>54-56</sup>.

Reconhecemos as limitações desta revisão, dado tratar-se de uma análise retrospectiva, no entanto achamos relevante a avaliação dos nossos resultados, que, com uma amostra já considerável, espelham a realidade da nossa prática clínica. Assim conseguimos compreender melhor o papel da SBRT no tratamento desta subpopulação de doentes, que se apresenta frequentemente no nosso quotidiano.

## CONCLUSÃO

Na nossa instituição verificámos que a população de doentes com CPNPC em estágio inicial tratada com SBRT apresentou elevadas taxas de controlo local, com resultados de sobrevivência e perfil de toxicidade comparáveis aos dados publicados em ensaios clínicos, confirmando a sua relevância no tratamento definitivo dos doentes com CPNPC em estágio inicial, na realidade da nossa prática clínica diária.

**Conflito de interesses:** Não existe qualquer conflito de interesses.

**Observações:** Artigo escrito de acordo com o antigo acordo ortográfico.

## ORCID

Catarina Travancinha  0000-0001-9683-9131  
Nelson Ferreira  0000-0002-1333-9412  
Raquel Barroso  0000-0002-1930-6785  
Susana Esteves  0000-0001-8779-8665  
Miguel Labareda  0000-0003-3396-3682  
Joao Fonseca  0000-0001-8815-5880  
Telma Antunes  0000-0003-4972-8652

## REFERÊNCIAS

1. Naruke, T.; Tsuchiya, R.; Kondo, H.; et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg.* 2001.
2. Flehinger, B.J.; et al. The Effect of Surgical Treatment on Survival from Early Lung Cancer. *Chest.* 1992.
3. Falkson, CB.; Vella, ET.; Yu, E.; et al: Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early-stage medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 24:e44-e49, 2017
4. 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. *Pract Radiat Oncol* 7:295-301. 2017
5. Tipton, KN.; Sullivan, T.; Bruening, W.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy: Comparative Effectiveness Technical Briefs. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2011.
6. Timmerman, RD.; Kavanagh BD, Cho LC, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Multiple Organ Sites. *J Clin Oncol.* 2007.
7. Wulf, J.; Baier, K.; Mueller, G.; et al. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol.* 2005.
8. Onishi, H.; Shirato, H.; Nagata, Y.; et al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. *J Thorac Oncol.* 2007.

9. Onimaru, R.; Fujino, M.; Yamazaki, K.; et al. Steep Dose Response Relationship for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Using Hypofractionated High-Dose Irradiation by Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008.
10. Guckenberger, M.; Wulf, J.; Mueller, G.; et al. DoseResponse Relationship for Image-Guided Stereotactic Body Radiotherapy of Pulmonary Tumors: Relevance of 4D Dose Calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009.
11. Park, C.; Papiez, L.; Zhang, S.; et al. Universal Survival Curve and Single Fraction Equivalent Dose: Useful Tools in Understanding Potency of Ablative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008.
12. Chang, JY.; Balter, PA.; Dong, L.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Centrally and Superiorly Located Stage I or Isolated Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008.
13. Timmerman, R.; Paulus, R.; Galvin, J.; et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010; 303:1070-6.
14. Timmerman, R.; Papiez, L.; McGarry, R.; et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003; 124:1946-55.
15. Timmerman, R.; Hu, C.; Michalski, J.; Straube, W.; Galvin, 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:S30.
16. Singh, AK.; Gomez, J.; Stephans, KL.; Bogart, JA.; 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; 98:221-2.
17. 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.
18. Videtic, GM.; et al. A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 15:93(4), 757-64.
19. Videtic, GM.; et al. Long term follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A randomized phase II study comparing 2 stereotactic body radiation therapy schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 103(5): 1077-84.
20. Nagata, Y.; Hiraoka, M.; Shibata, T.; et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93:989-96.
21. 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.
22. Timmerman, R.; Paulus, R.; et al; Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol.* 2018.
23. Timmerman, R.; McGarry, R.; Yiannoutsos, C.; Papiez, L.; 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.
24. Bezjak, A.; Paulus, R.; Gaspar, L.; Timmerman, R.; et al. Efficacy and toxicity analysis of NRG Oncology/RTOG 0813 trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for centrally located non-small cell lung cancer (NSCLC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96:S8.
25. Haasbeek, C.; Lagerwaard, F.; Slotman, B.; et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 2036-43.
26. Tekatli, H.; Senan, S.; Dahele, M.; Slotman, B.J.; et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for central lung tumors: plan quality and long-term clinical outcomes. *Radiother Oncol.* 2015; 117:64-70.
27. Daly, M.; Novak, J.; Monjazebe, A. Safety of stereotactic body radiotherapy for central, ultracentral and

- paramediastinal lung tumors. *J Thorac Oncol* 2017; 12(suppl 1): S1066.
28. Giuliani, M.; et al. SUNSET: Stereotactic Radiation for Ultracentral Non-Small-Cell Lung Cancer – a Safety and Efficacy Trial. *Clinical Lung Cancer*. 2018, 19(4): e529-32.
  29. Faivre-Finn, C. et al. LungTech: Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of Inoperable Centrally Located Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Clinical Oncology*. 2018; 30(6), e65.
  30. Schneider, BJ.; Daly, ME.; Kennedy, EB.; et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36:710-9.
  31. 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. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7:295-301.
  32. Guckenberger, M.; Andratschke, N; et al; Definition of stereotactic body radiotherapy. Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2014; 190(1): 26-33.
  33. Soldà, F.; et al. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol*. 2013; 109(1), 1–7.
  34. Prezzano, K.; et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer: A review. *World J Clin Oncol*. 201; 10(1): 14-27.
  35. van Tinteren, H.; Hoekstra, OS.; et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9315):1388-93.
  36. Rutter, CE.; Corso, CD.; Park, HS.; et al. Increase in the use of lung stereotactic body radiotherapy without a preceding biopsy in the United States. *Lung Cancer*. 2014;85(3):390-4.
  37. Louie, A.V.; 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(4):1021-8.
  38. Jang, H.; Min, S.; et al. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget*. 2016; 10;7(19):27848-54.
  39. Guckenberger, M.; 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; 124:11-7.
  40. Spratt, DE.; et al. Recurrence patterns and second primary lung cancers after stereotactic body radiation therapy for early-stage non small cell lung cancer: implications for surveillance. *Clin Lung Cancer*. 2016; 17:177-83.e2.
  41. Shibamoto, Y.; et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I non-small-cell lung cancer: five-year mature results. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(6):960–4.
  42. Kim, MS.; et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Radiat Oncol J*. 2015; 33(4):265-75.
  43. Palma, G. et al. Spatial signature of dose patterns associated with acute radiation-induced lung damage in lung cancer patients treated with Stereotactic Body Radiation Therapy. *Phys Med Biol*. 2019; 1, 10.1088/1361-6560/ab2e16.
  44. Siva, S.; Ball, D.; et al. Curing Operable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer With Stereotactic Ablative Body Radiotherapy: The Force Awakens. *Oncologist*. 2016; 21(4):393–8.
  45. Wink. KCJ.; van Baardwijk, A.; Troost, EGC.; et al. Nodal recurrence after stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: Incidence and proposed risk factors. *Cancer Treat Rev*. 2017;56:8-15.
  46. Ebright, MI.; et al. Positron emission tomography combined with diagnostic chest computed tomography enhances detection of regional recurrence after stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145(3):709-15.
  47. Chaudhuri, A.; Tang, C.; Binkley, M.; et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer*. 2015; 89(1):50-6.
  48. Chen, H.; Senan, S.; Nossent, EJ.; et al. Treatment-Related Toxicity in Patients with Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Co-Existing Interstitial

- Lung Disease: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98:622-31
49. Palma, D.; Chen, H.; et al. Assessment of precision irradiation in early non-small cell lung cancer and interstitial lung disease (ASPIRE-ILD): study protocol for a phase II trial. *BMC Cancer.* 2019; 19:1206.
50. Navarria, P.; *et al.*. Volumetric modulated arc therapy with flattening filter free (FFF) beams for stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with medically inoperable early stage non small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother. Oncol.* 2013; 107, 414-8.
51. Mellow, M.; Wang, IZ.; Podgorsak, MB.; et al. A dosimetric evaluation of VMAT for the treatment of non-small cell lung cancer. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2013; 14(1), 228-38.
52. Hung, JJ.; Jeng, WJ.; et al; Predictors of Death, Local Recurrence, and Distant Metastasis in Completely Resected Pathological Stage-I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Thorac Oncol.* 2012;7: 1115-23.
53. Janssen, S.; Kasmann, L.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Anticancer Research.* 2016; 36: 825-28.
54. McGovern, S.; Liao, Z.; et al. Is Sex Associated With the Outcome of Patients Treated With Radiation for Non-small cell lung cancer?. *Cancer.* 2009.
55. Matsuo, Y.; Shibuya, Y.; et al. Prognostic factor in stereotactic body radiotherapy for NSCLC. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011; Vol. 79, No. 4, pp. 1104-11.
56. Shirata, Y.; Jingu, K.; et al. Prognostic factors for local control of stage I non-small cell lung cancer in stereotactic radiotherapy: a retrospective analysis. *Radiation Oncology.* 2012; 7:182.