ELTON TRIGO TEIXEIRA LEITE

**Radioterapia estereotáxica ablativa (SABR) neoadjuvante em
sarcomas de extremidades: estudo fase II**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientadora: Dra. Heloisa de Andrade
Carvalho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível da Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

ELTON TRIGO TEIXEIRA LEITE

**Radioterapia estereotóxica ablativa (SABR) neoadjuvante em
sarcomas de extremidades: estudo fase II**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientadora: Dra. Heloisa de Andrade
Carvalho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível da Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Leite , Elton Trigo Teixeira
Radioterapia estereotáxica (SABR) neoadjuvante
em sarcomas de extremidades : estudo fase II /
Elton Trigo Teixeira Leite . -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Oncologia.
Orientadora: Heloisa de Andrade Carvalho.

Descritores: 1.Extremidades 2.Radioterapia
ablativa 3.Radioterapia guiada por imagem
4.Radioterapia de intensidade modulada 5.Sarcoma
6.Terapia neoadjuvante

USP/FM/DBD-234/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, meus maiores incentivadores e mentores.

Dedico-lhes com todo o amor.

Agradecimentos:

Em primeiro lugar eu agradeço à **Prof. Dra. Heloisa de Andrade Carvalho**, não somente pela orientação desta tese de doutorado, mas principalmente por todos os ensinamentos desde o início da minha formação como residente até os dias atuais. Agradeço à todos que participaram da minha formação como radio-oncologista: **Dr. Carlos Vita Abreu, Dr. Rafael Gadia e Dr. Fernando Arruda**; ao **departamento de física** do HSL, liderado pela **Cecilia Haddad** e seus titulares, em especial ao **Wellington Pimenta Jr**, com quem debati conceitos fundamentais sobre SABR no desenvolvimento final deste trabalho; ao **Dr. Gustavo Marta**, grande amigo e um dos mentores da minha carreira; ao **Dr. Samir Hanna**, meu primeiro preceptor e grande professor de radio-oncologia.

Dedico um parágrafo especial ao **Dr. João Luis Fernandes da Silva**, mestre da especialidade, com quem tive a honra de aprender e trabalhar. O Dr. JL foi um padrinho que me estendeu a mão no primeiro instante de minha carreira, confiando no meu potencial e acreditando no meu desenvolvimento. Fui muito feliz durante todos os anos em que com ele trabalhei, pois além de crescer profissionalmente, ganhei um grande amigo e incentivador.

Agradeço aos co-autores **Dr. Rodrigo Munhoz, Dra. Veridiana Pires de Camargo, Dr. Luiz Guilherme de Lima, Dr. Daniel Rebolledo, Carlos Maistro, Dr. Fábio Busnardo, Dr. Fábio Ferreira e Dr. João Victor Salvajoli** por toda a ajuda e contribuição. Além dos co-autores agradeço a contribuição científica de: **Dr. Matt Jalink, Dr. Fabio Moraes, Dr. Antonio Eduardo Zerati, Dra. Milena Perez Mak e Dra. Rossana Lopez**.

Agradeço aos queridos **pacientes** que enfrentaram ou ainda enfrentam esta doença.

Deixo minha gratidão ao **departamento de física** do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e a todos os **tecnólogos, dosimetristas, e enfermeiros**, pelas simulações desafiadoras, planejamentos complexos, tratamentos difíceis e cuidados com os pacientes. Aos meus colegas **médicos assistentes do ICESSP** agradeço por toda ajuda técnica, principalmente com a verificação do IGRT, que nem sempre foi fácil.

Desenvolver um estudo prospectivo, com certa “ousadia” (termo que escutei de muitos colegas), sobretudo pelo SUS, não é tarefa fácil. Desta forma, agradeço imensamente à **Dra. Karina Moutinho**, coordenadora do serviço de radioterapia do ICESSP, pela enorme contribuição na liberação deste estudo. Sem seu afinho nos longos meses de análise de viabilidade, este projeto não teria nascido. Ao **Prof. Dr. Paulo Hoff**, o meu agradecimento pelo incentivo à pesquisa e pela gigante liderança desta instituição.

Por fim, um especial agradecimento à minha esposa **Anna Verena**, pelo apoio e paciência neste período, mas principalmente pelo companheirismo e amor.

Índice:

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 SABR	7
2. OBJETIVOS.....	8
2.1 Objetivo primário do estudo.....	8
2.2 Objetivos secundários do estudo	8
3. MÉTODOS.....	9
3.1 Critérios de inclusão.....	9
3.2 Critérios de exclusão.....	10
3.3 Intervenção.....	10
3.4 Seguimento	17
3.5 Desfechos oncológicos.....	18
3.6 Análise estatística.....	20
4. RESULTADOS.....	21
4.1 Características clínicas, dosimétricas e achados cirúrgicos	21
4.2 Toxicidade	25
4.3 Desfechos oncológicos.....	29
5. DISCUSSÃO	31
6. CONCLUSÕES.....	37

Lista de abreviaturas

BED – Dose biologicamente efetiva (do inglês: *Biologically Effective Dose*)

CL – Controle local

CTV – Volume clínico do alvo (do inglês: *Clinical Target Volume*)

D_{máx} – Dose pontual máxima

DP – Desvio padrão

EQD2 – Dose equivalente a frações de 2 Gy (do inglês: *Equivalent dose in 2 Gy fractions*)

GTV – Volume do tumor macroscópico (do inglês: *Gross Tumor Volume*)

ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

IGRT - Radioterapia guiada por imagem (do inglês: *Image-Guided Radiation Therapy*)

IMRT - Radioterapia com intensidade modulada (do inglês: *Intensity Modulated Radiation Therapy*)

PTV – Volume do alvo a ser planejado (do inglês: *Planning Target Volume*)

RPC – Resposta patológica completa

RT – Radioterapia

SABR - Radioterapia Estereotática Ablativa (do inglês: *Stereotactic Ablative Radiotherapy*)

SCE - Sobrevida câncer-específica

SG – Sobrevida Global

SLM – Sobrevida livre de metástase

SPM – Sarcomas de partes moles

SPME - Sarcomas de partes moles de extremidades

SLRL - Sobrevida livre de recorrência local

SUS – Sistema único de saúde

VMAT – Terapia com arco volumétrico modulado (do inglês *Volumetric Modulated Arc Therapy*)

Lista de tabelas

Tabela 1 - Classificação internacional para avaliação de edema (CTCAE v4.03).....	19
Tabela 2 - Classificação internacional para avaliação de disfunção motora do membro (CTCAE v4.03).....	19
Tabela 3 - Classificação internacional para avaliação de fibrose do subcutâneo do membro (CTCAE v4.03).....	19
Tabela 4 - Classificação internacional para avaliação de radiodermite (CTCAE v4.03).....	20
Tabela 5 - Características dos pacientes.....	23
Tabela 6 - Características cirúrgicas e patológicas dos tumores.....	24
Tabela 7 - Correlação entre variáveis dosimétricas da pele e incidência de complicações de ferida operatória, através do Teste Mann-Whitney.....	26
Tabela 8 - Correlação entre tamanho tumoral e regressão histopatológica com incidência de complicações de ferida operatória, através do Teste Mann-Whitney.....	26
Tabela 9 - Correlação entre o tipo de fechamento cirúrgico e incidência de complicação de ferida operatória, através do Teste Qui-quadrado de Pearson..	27
Tabela 10 - Dados individuais dos pacientes.....	28

Lista de figuras

Figura 1 - Fórmula para cálculo da dose biologicamente efetiva.....	12
Figura 2 - Paciente 17. Posicionamento e imobilização do antebraço com colchão à vácuo para a TC de simulação da SABR de antebraço esquerdo.....	14
Figura 3 - Paciente 17. Corte sagital do planejamento da SABR representando as curvas de isodose.....	14
Figura 4 - Paciente 17. Exposição do leito tumoral após ressecção em bloco.....	16
Figura 5 - Paciente 17. HE 40x: transição entre necrose (A) e tumor viável (B), rico em infiltrado linfoplasmocitário.....	16
Figura 6 - Paciente 17. HE 100x: Vasta área de necrose em tumor com 90% de alteração regressiva após SABR.....	17
Figura 7 - Diagrama <i>consort</i>	21
Figura 8 - Paciente 17. Resolução de radiodermite grau 3, 4 semanas após o término da SABR.....	25
Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de recorrência local.....	29
Figura 10 - Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida livre de metástase.....	30
Figura 11 - Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida câncer-específica.....	30
Figura 12 - Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida global.....	31

Resumo

Leite ETT. *Radioterapia estereotóxica ablativa (SABR) neoadjuvante em sarcomas de extremidades: estudo fase II* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Os sarcomas de partes moles (SPM) compõem um grupo diverso de malignidades mesenquimais, que requer tratamento multidisciplinar. Embora a cirurgia seja a principal modalidade de tratamento da doença localizada, a radioterapia (RT) é incorporada no manejo conservador, seja de forma neoadjuvante ou adjuvante. Com o desenvolvimento de técnicas modernas de RT bem como esquemas alternativos de entrega de dose, a radioterapia estereotóxica ablativa (SABR) surge como uma modalidade promissora. Entretanto, o papel da SABR no tratamento dos SPM permanece incerto.

Materiais e métodos: Trata-se de um estudo unicêntrico prospectivo, fase II de braço único. Pacientes com sarcomas de partes moles de extremidades (SPME), candidatos à cirurgia conservadora do membro foram incluídos. O tratamento experimental consistiu em SABR com 40 Gy em 5 frações realizadas em dias alternados, seguido de cirurgia após um intervalo mínimo de 4 semanas. O objetivo primário foi avaliar a taxa de complicação de ferida operatória. Os objetivos secundários do estudo foram avaliar as taxas de controle local (CL), sobrevida livre de metástase (SLM), sobrevida câncer específica (SCE), sobrevida global (SG) e demais toxicidades. **Resultados:** Vinte e cinco pacientes foram recrutados entre outubro de 2015 e novembro de 2019 e completaram o protocolo. A taxa mediana de regressão histopatológica foi de 65% (0-100) e 20,8% dos tumores apresentaram resposta patológica completa (RPC). Complicação de ferida operatória ocorreu em 7 pacientes (28%). Três

pacientes foram submetidos à desarticulação decorrente de oclusão vascular após a reconstrução e 1 paciente foi amputado devido à disfunção motora grau 3. Após um seguimento mediano de 20,7 meses, o risco em 2 anos para recorrência local, metástase à distância e sobrevida câncer-específica foi de 0, 44,7% e 10,6% respectivamente. **Conclusões:** SABR neoadjuvante à cirurgia aparenta aumentar a taxa de RPC em pacientes com SPME, com taxa de complicação de ferida operatória aceitável. Entretanto, devido ao número de amputações maior do que o esperado, é necessária uma amostra maior de pacientes com um seguimento mais longo para uma melhor conclusão sobre a segurança global dessa estratégia.

Descritores: Extremidades; Radioterapia ablativa; Radioterapia guiada por imagem; Radioterapia de intensidade modulada; Sarcoma; Terapia neoadjuvante.

Abstract

Leite ETT. *Neoadjuvant stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for soft tissue sarcomas of the extremities* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Background: Soft tissue sarcomas (STS) comprise a diverse group of mesenchymal malignancies that require multidisciplinary care. Although surgery remains the primary form of treatment for those with localized disease, radiation therapy (RT) is often incorporated either in the neo- or adjuvant setting. Given the development of modern RT techniques and alternative dosing schedules, stereotactic ablative radiotherapy (SABR) has emerged as a promising technique. However, the current role of SABR in the treatment of STS of the extremities remains uncertain. **Methods and Materials:** This was a single-center, prospective, single-arm phase II trial. Patients with localized extremity STS (eSTS) who were candidates for limb-preservation surgery were included. Experimental treatment consisted of SABR with 40 Gy in 5 fractions, administered on alternate days, followed by surgery after a minimum interval of 4 weeks. The primary outcome was the rate of wound complication. Secondary outcomes included 2-year local control (LC), metastasis-free survival (MFS), cancer-specific survival (CSS), and overall survival (OS) rates (and other toxicities). **Results:** Twenty-five patients were enrolled between October 2015 and November 2019 and completed the treatment protocol. The median rate of histopathologic regression was 65% (range 0-100) and 20.8% of tumors presented pathologic complete response (pCR). Wound complications were observed in 7/25 patients (28%). Three patients underwent disarticulation by vascular occlusion after plastic reconstruction and one patient was amputated by

grade 3 limb dysfunction. After a median follow up of 20.7 months, the 2-year estimated risk of local recurrence, distant metastasis and cause-specific death were 0%, 44.7% and 10.6% respectively. **Conclusions:** Neoadjuvant SABR appears to improve the pCR for patients with eSTS, with acceptable rate of wound complications. Nevertheless, this benefit should be weighed against the risk of late of vascular toxicity with SABR regimen since, even in a short median follow-up, a higher rate of amputation than expected was observed. A larger sample size with longer follow-up is necessary to conclude the overall safety of this strategy.

Descriptors: Extremities; Ablative radiotherapy; Radiotherapy, image-guided; Radiotherapy, intensity-modulated; Sarcoma; Neoadjuvant therapy.

1. INTRODUÇÃO

O sarcoma de partes moles (SPM) é considerado uma neoplasia maligna incomum em todo o mundo. No Brasil, a estimativa de incidência dessa neoplasia não é descrita pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), órgão vinculado ao Ministério da Saúde. Entretanto, nos Estados Unidos, estima-se que em 2020, 13.113 novos casos foram diagnosticados e acredita-se que 5.350 pacientes morreram da doença¹. A sua incidência mundial varia de 1,8 a 5 casos por 100.000 indivíduos a cada ano, sendo um pouco mais prevalente em homens, com idade média de 65 anos ao diagnóstico. Existem alguns fatores de risco associados ao seu desenvolvimento, tais como exposição à radiação, dióxido de tório, cloreto de vinila, arsênio e infecção por vírus HIV ou HHV-8. Além disso, algumas síndromes genéticas demonstram maior incidência de SPM quando comparadas à população geral, são elas: Síndrome de Li-Fraumeni (mutação do *TP53*), Síndrome de Gardner (mutação do *APC*), Síndrome de Werner (mutação do *WRN*), Síndrome do carcinoma basocelular nevóide (mutação do *PTC*), esclerose tuberosa (mutação do *TSC1* ou *TSC2*), doença de von Recklinghausen (mutação do *NF1*)^{2,3}.

As diferentes entidades dos SPM são classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de acordo com a histomorfologia incluindo dados genéticos e de imunofenotipagem⁴. Os subtipos mais frequentes são os leiomiossarcomas, com 23,9%, seguido pelo sarcoma pleomórfico indiferenciado, com 17,1%, lipossarcoma 11,5%, dermatofibrosssarcoma 10,5%, rabdomiossarcomas 4,6% e angiossarcoma, com índice de 4%⁵. Essa neoplasia tem origem em qualquer tecido mesodérmico do corpo, sendo as extremidades,

os sítios mais comuns de acometimento primário, correspondendo a 60% dos SPM⁶. O padrão de expansão depende da biologia do subtipo histológico, mas de forma geral, os SPM tendem a crescer de acordo com os fusos musculares, formando uma “pseudocápsula”, raramente transpassando ou violando fáscias maiores e ossos. Já o padrão de disseminação à distância é hematogênico e predominantemente para os pulmões. O comprometimento linfonodal é infrequente (< 3%), entretanto alguns subtipos histológicos tendem a um maior risco, como o rabdomiossarcoma, sarcoma sinovial, sarcoma epitelióide, sarcoma de células claras e angiossarcomas⁷. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam doença metastática ao diagnóstico, entretanto 25% irão recorrer com doença à distância após o tratamento inicial, valor este que pode aumentar para 40-50% nos tumores de alto grau, maiores do que 5 cm e profundos à fáscia muscular⁸.

A principal modalidade terapêutica curativa dos SPM é a cirurgia. Historicamente, a amputação era o procedimento padrão nos sarcomas de partes moles de extremidades (SPME), entretanto, com o avanço das técnicas cirúrgicas e terapias complementares, a abordagem conservadora do membro passou a ser a primeira opção no manejo da doença. O primeiro estudo a demonstrar a eficácia oncológica da terapia conservadora foi o ensaio do grupo do *National Cancer Institute* (NCI)⁹, que avaliou 43 pacientes adultos com SPME de alto grau entre 1975 e 1981, randomizados entre amputação e cirurgia conservadora seguida de radioterapia (RT) adjuvante (60-70 Gy). Embora o grupo submetido à amputação não tenha apresentado nenhuma recidiva local, o grupo conservador apresentou taxa de 16% de recorrência local; essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,06$). Além disso, a sobrevida livre de

doença (71 *versus* 78%, $p = 0,75$) e a sobrevida global (SG) (83 *versus* 88%, $p = 0,99$) também foram semelhantes. Esse ensaio clínico, embora pequeno e com baixo poder estatístico, foi o precursor da padronização do tratamento conservador dos SPME.

O racional do maior controle tumoral com radioterapia nos SPME envolve o princípio de maior controle de doença subclínica adjacente à pseudocápsula tumoral. Ainda que uma cirurgia oncológica conservadora obtenha margens livres e amplas, células remanescentes periféricas ao tumor podem permanecer, pois, a chamada “zona reativa” peritumoral frequentemente contém células neoplásicas esparsas¹⁰. Sendo assim, a RT tem o papel de combater a proliferação dessas células e então, diminuir as chances de recorrência. Além disso, particularmente no cenário de RT pré-operatória (ou neoadjuvante), a irradiação do SPME pode acarretar em uma diminuição volumétrica significativa do tumor, aumentando as chances de ressecção com margens livres, especialmente em tumores muito próximos a regiões de risco, como grandes vasos, plexo nervoso e ossos.

Na prática clínica, o incremento em controle local foi demonstrado em 2 estudos de fase 3 que randomizaram pacientes com SPME submetidos à cirurgia conservadora entre observação e RT complementar. Yang et al.¹¹ recrutaram adultos com SPME após cirurgia conservadora, randomizando-os entre observação e RT externa adjuvante. Pacientes submetidos à RT pós-operatória apresentaram maior controle local em 10 anos. Esse benefício foi visto, de forma estatisticamente significativa, naqueles pacientes com doença de baixo grau (60 *versus* 95%) ou alto grau (78 *versus* 100%). Não houve diferença em SG e sobrevida livre de metástase (SLM) entre os grupos. Pisters et al.¹², também

realizaram a mesma randomização, porém a RT adjuvante foi realizada com braquiterapia. Os pacientes com tumores de alto grau apresentaram ganho em controle local em 5 anos (89 *versus* 66%) quando submetidos à braquiterapia. Ganho esse, que não se mostrou estatisticamente significativo para aqueles com tumores de baixo grau.

Uma das grandes controvérsias no manejo dos SPME refere-se ao melhor momento para a radioterapia complementar à cirurgia: RT pré-operatória (neoadjuvante) ou pós-operatória (adjuvante). Um estudo prospectivo randomizado canadense analisou 190 pacientes com sarcoma de extremidades e comparou radioterapia neoadjuvante com dose de 50 Gy (acrescidos de possível reforço de dose (*boost*) pós-operatório de 16 – 20 Gy em casos de margem positiva) *versus* radioterapia adjuvante com dose de 60 - 66Gy¹³. O objetivo primário do estudo foi comparar as taxas de complicação de ferida operatória, que se mostraram menores nos pacientes submetidos ao tratamento adjuvante (35 *versus* 17%). Ambos os braços obtiveram as mesmas taxas de controle local, com maior sobrevida global para o grupo neoadjuvância, como resultado do acaso, devido a mortes não relacionadas ao SPM. Entretanto, em análise subsequente de longo prazo, o grupo RT neoadjuvante apresentou menores taxas de fibrose de subcutâneo e rigidez articular^{14,15}. Esse maior risco de toxicidade tardia dos tecidos subcutâneo está diretamente relacionado às estratégias de irradiação do membro nos diferentes cenários. Enquanto a RT neoadjuvante é realizada convencionalmente com 50 Gy com uma margem de 4 cm crânio-caudal e 1,5 cm radial ao tumor, na RT adjuvante prescreve-se 60 - 66 Gy no leito tumoral, acrescido da mesma margem. Levando-se em conta que o leito tumoral pode ser muitas vezes superestimado e de que todo o volume

irradiado é composto por tecido sadio, é razoável presumir que o maior risco de toxicidade tardia no contexto adjuvante é proveniente do próprio modo como irradiamos os SPME¹⁶. Em suma, a RT pré-operatória apresenta uma menor probabilidade de efeitos colaterais tardios, estes quase sempre irreversíveis ou pouco atenuados, ao passo que aumenta as chances de complicações de ferida operatória, estas manejáveis e solucionadas clinicamente na grande maioria das vezes. Desse modo, a indicação de RT neoadjuvante vem aumentando significativamente nos últimos anos¹⁷.

Recentemente, nota-se uma tendência global de se realizar tratamentos mais curtos, através do hipofracionamento. O conceito de RT hipofracionada é a entrega de uma mesma dose biológica total equivalente em um menor número de frações, com uma dose maior por fração. Essa modalidade foi proposta e estudada em diversas neoplasias, principalmente no câncer de mama¹⁸ e próstata¹⁹. O principal racional de se utilizar o hipofracionamento no tratamento dos SPM é o fato de células sarcomatosas apresentarem um baixo α/β^* (0,5 a 5,4 Gy²⁰), ou seja, doses maiores por fração apresentam um maior potencial para morte celular tumoral²¹. Uma outra grande vantagem em se diminuir o número de frações é a maior facilidade de adesão ao tratamento. Geralmente, esses pacientes apresentam limitações à sua locomoção, dificultando muito o deslocamento diário ao serviço de radioterapia por 5 a 7 semanas, visto que o fracionamento convencional preconizado é 25 a 28 frações diárias de 1,8 a 2 Gy,

*Relação alfa/beta: em radiobiologia, relação que se correlaciona com a radiosensibilidade celular e dos tecidos. Quanto maior a relação, maior a sensibilidade dos tecidos e, portanto, respondem a dose/fração menores. Quanto menor a relação, as células são mais radiorresistentes e, portanto, necessitam de doses maiores por fração para serem mortas. Em geral, tecidos de duplicação rápida (como os tumores), mais sensíveis e de resposta aguda apresentam α/β de 10 Gy e os tecidos normais, com pouca multiplicação, mais resistentes e de resposta tardia, α/β ao redor de 3 Gy.

cinco dias por semana, totalizando 50 a 50,4 Gy no contexto neoadjuvante ou 30 a 33 frações diárias, cinco dias por semana, totalizando 60 a 66 Gy no contexto adjuvante²². Toda essa dificuldade, associada ao possível surgimento de efeitos colaterais agudos, pode em muito contribuir para a descontinuidade do tratamento. Além disso, em um cenário de assistência pública, onde um acelerador linear apresenta grande demanda, a radioterapia hipofracionada pode também ser vantajosa em diminuir o tempo de espera para início do tratamento e melhorar a capacidade de atendimento e rendimento dos aparelhos ao longo do tempo.

Alguns estudos tiveram por objetivo avaliar a segurança e eficácia da RT neoadjuvante hipofracionada nos SPME. Um grupo polonês publicou os resultados de um estudo retrospectivo com 272 pacientes tratados com RT neoadjuvante em 5 frações consecutivas de 5 Gy em sarcomas de tronco ou membros, seguida de cirurgia imediata. Em um seguimento mediano de 35 meses, o controle local foi de 81% e mostrou-se seguro ao observar uma taxa de 7% de toxicidade relacionada ao tratamento²³. É importante mencionar porém, que os estudos que envolveram hipofracionamento praticavam baixas doses para uma doença considerada radorresistente²⁴. Uma das questões ainda não elucidadas nos SPME é se o escalonamento de dose é capaz de aumentar a taxa de resposta patológica e aumentar a taxa de ressecção com margens livres, e assim, potencialmente melhorar os desfechos clínicos, principalmente em tumores de grande complexidade cirúrgica. Entretanto, antes da elaboração de um estudo randomizado comparativo, é necessário avaliar a segurança do tratamento com dose escalonada, especialmente no modelo de hipofracionamento. Nesse contexto, a melhor forma de se entregar altas doses

por fração é através da Radioterapia Estereotóxica Ablativa (do inglês: *Stereotactic Ablative Radiotherapy* - SABR).

1.1 SABR

Esta modalidade de teleterapia tem a capacidade de fornecer radiação de maneira extremamente precisa propiciando um alto gradiente de dose ao redor do alvo tratado²⁵, filosofia de tratamento migrada da radiocirurgia intracraniana, que historicamente utilizava coordenadas estereotóxicas para uma localização precisa do alvo a ser irradiado. Embora não exista uma definição conceitual clara, para ser considerado como SABR, o tratamento deve utilizar poucas frações, com alta dose por fração e prescrição total de dose equivalente a tratamentos radicais, com margens reduzidas de PTV (do inglês *planning target volume*) e rigorosa imobilização e monitoramento do posicionamento através de imagens (o chamado IGRT- do inglês: *Image-Guided Radiation Therapy*)^{26,27}. Nessa migração do encéfalo para outros sítios tais como coluna vertebral ou mesmo regiões que se movem como pulmão, fígado, pâncreas e próstata, essas ferramentas de imobilização e verificação do posicionamento tornaram-se necessárias. A coordenada estereotóxica nessas regiões é dada pelo próprio volume a ser tratado e desse modo, um sistema de imagem adequado é obrigatório para um tratamento seguro.

Quando se aumenta a dose diária a altos níveis ($\geq 8\text{Gy}$), outros mecanismos de dano ao microambiente tumoral, tais como infarto vascular podem ocorrer, além é claro dos próprios efeitos diretos e indiretos ao DNA já bem estabelecidos no fracionamento convencional²⁸. Somada a isso, uma alta dose biologicamente efetiva (BED, do inglês: *Biologically Effective Dose*) é

possível de ser entregue, o que torna a SABR uma estratégia bastante interessante em um tumor considerado radorresistente.

Em SPM, a SABR é usualmente utilizada com sucesso no controle de metástases. Folkert et al²⁹ publicaram uma série com 88 pacientes com 120 lesões tratadas com SABR em dose única (mediana de 24 Gy) ou em 3 a 6 frações (mediana de 28,5 Gy). O controle local, após um seguimento mediano de 12 meses, foi de 87,9%, com baixíssima toxicidade. Chang et al³⁰ apresentaram os resultados do tratamento de 32 pacientes com sarcoma de coluna vertebral, entre primários e metastáticos. O tratamento foi realizado com SABR nas doses de 16 a 45 Gy em 1 a 3 frações e, com um seguimento mediano de 22 meses, obteve-se um controle local de 76,9% em 2 anos. Entretanto, o papel da SABR neoadjuvante no tratamento das diversas neoplasias, incluindo SPME, ainda é desconhecido. Dessa forma, desenvolvemos um estudo para avaliar a segurança da SABR neoadjuvante no SPME.

2. OBJETIVOS

2.1 Primário

- Avaliar a frequência acumulada de todas as complicações de ferida operatória desenvolvidas nos pacientes.

2.2 Secundários

- Realizar o levantamento de variáveis clínico-epidemiológicas dos pacientes.

E avaliar:

- As taxas de edema e radiodermite pré-operatórias;

- O resultado anátomo-patológico: margens cirúrgicas, taxa de alterações regressivas e taxa de resposta patológica completa (RPC);
- As taxas de fratura óssea, fibrose de subcutâneo, linfedema e disfunção motora do membro após 3 meses de cirurgia;
- Sobrevida livre de recorrência local (SLRL);
- Sobrevida livre de metástases (SLM);
- Sobrevida câncer-específica (SCE) e
- Sobrevida global (SG).

3. MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo, de fase II, conduzido no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)/Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional e conduzido de acordo com a diretriz de boa prática clínica e Declaração de Helsinki (Anexo I). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi assinado por todos os pacientes (Anexo II).

Foram recrutados pacientes portadores de sarcoma de extremidades definidos como localizados entre a borda medial da escápula e dedos das mãos ou entre a crista ilíaca e dedos dos pés.

3.1 Critérios de Inclusão

- SPME confirmado por biópsia, de qualquer subtipo histológico;
- Tumor de qualquer tamanho;

- Indicação de cirurgia oncológica conservadora do membro;
- Condições clínicas para o procedimento cirúrgico;
- Idade ≥ 18 anos;
- Cirurgia realizada no ICESP ou Hospital das Clínicas - FMUSP;
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.2 Critérios de Exclusão

- Radioterapia prévia no mesmo membro de acometimento;
- Lesões superficiais e bem diferenciadas;
- Recidiva local;
- Biópsia excisional;
- Lesões intra-articulares;
- Fratura óssea patológica;
- Disfunção motora prévia;
- Contra-indicação à realização de ressonância magnética (RM);
- Pacientes sem condições de seguimento mínimo de 12 meses na instituição;
- Pacientes com acometimento linfonodal comprovado por biópsia;
- Pacientes com doença metastática.

3.3 Intervenção

Todos os pacientes foram submetidos à anamnese, exame físico completo, RM do membro acometido, tomografia computadorizada (TC) de

tórax, abdome/pelve e então registrados no estudo. Quimioterapia neoadjuvante foi permitida desde que realizada previamente à SABR. A indicação da terapia sistêmica foi realizada de acordo com protocolo institucional, pela oncologia clínica, após avaliação multidisciplinar. Os regimes de tratamento neoadjuvante abrangeram agentes citotóxicos empregados conforme prática vigente, incluindo, sobretudo, antraciclinas (exemplo: doxorrubicina) em combinação à ifosfamida, administrados por, ao menos 3 ciclos. Foram candidatos à terapia neoadjuvante indivíduos sem comorbidades limitantes ou contraindicações aos agentes empregados, com SPME localizados e de alto grau, com seleção voltada a histologias quimiossensíveis (exemplos: sarcoma pleomórfico de alto grau, sarcoma sinovial, leiomiossarcoma de alto grau, lipossarcoma mixóide com áreas de desdiferenciação, etc). O intervalo mínimo permitido entre a quimioterapia e início da RT foi de uma semana.

A dose prescrita da SABR foi de 40 Gy em 5 frações administradas em dias alternados. Esse fracionamento foi escolhido baseado em princípios radiobiológicos em que se considerou um $\alpha/\beta = 2,0$ a $4,0$ para SPM. Desse modo, com base no modelo linear-quadrático[†], a BED do tratamento proposto foi de 120 Gy (para $\alpha/\beta = 4,0$) a 200 Gy (para $\alpha/\beta = 2,0$). Essa fórmula está descrita na figura 1. Comparando essa dose de SABR a um fracionamento convencional em que se utiliza 2 Gy/fração (EQD2), a dose equivalente foi de 80 Gy (EQD2_{Gy4}, para $\alpha/\beta = 4,0$) a 100 Gy (EQD2_{Gy2}, para $\alpha/\beta = 2,0$).

[†] Modelo matemático que correlaciona dose de radiação com o efeito biológico.

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)} \right]$$

Figura 1. Fórmula para cálculo da dose biologicamente efetiva (BED, do inglês: *Biologically Effective Dose*), em que n = número de frações; d = dose por fração e α/β = relação alfa/beta.

Todos os pacientes foram submetidos à TC de simulação, com acessórios individualmente customizados, dentre eles o colchão a vácuo, favorecendo adequada imobilização do membro e máximo conforto possível, sem bólus (acessório utilizado para superficialização da dose na pele) (Figura 2). As imagens foram adquiridas em cortes de 3 mm de espessura, com uso de contraste endovenoso. Para o planejamento da SABR, os volumes foram delineados de acordo com o relatório ICRU 50 (do inglês *International Commission on Radiation Units and Measurements*³¹). O GTV (do inglês *gross tumor volume*) foi definido através da fusão da TC de simulação com a RM do membro; o CTV (do inglês *clinical target volume*) foi gerado através de uma margem geométrica de 0,3 - 0,5 cm radialmente e 2 - 3 cm longitudinalmente, subtraindo-o de estruturas como pele e osso, respeitando os limites do compartimento muscular acometido. O PTV foi gerado através de uma margem geométrica de 0,3 cm. A técnica de planejamento foi IMRT (radioterapia com intensidade modulada: do inglês: *Intensity Modulated Radiation Therapy*), com VMAT (arco volumétrico: do inglês *Volumetric Modulated Arc Therapy*) através do sistema de planejamento Monaco (ElektaTM) versão 5.11.01, utilizando fótons com 6 MV de energia. Os planejamentos foram realizados com múltiplos arcos,

com o objetivo de cobertura de 95% do PTV com 100% da dose de prescrição. Para tumores próximos à pele, a estratégia de extrapolação da fluência para fora do corpo foi utilizada (Figura 3). O único limite de dose em órgão em risco utilizado foi para o plexo braquial: 27 Gy (5,4 Gy/fração) < 5 cc e dose máxima ($D_{\text{máx}}$) de 30,5 Gy (6,1 Gy/fração). O planejamento, análise dosimétrica e prescrição respeitaram as recomendações da ASTRO (do inglês *American Society for Radiation Oncology*) e ACR (*American College of Radiology*)²⁵. Foram analisados os seguintes parâmetros dose-volume relacionados à cobertura do PTV: D90% (dose cobrindo 90% do volume de PTV), V100% (percentual do volume recebendo 100% da dose prescrita), índice de conformidade (IC) ($\text{IC} = \text{Volume da dose de prescrição} / \text{Volume do PTV}$), razão entre o volume envolvido pela curva de isodose correspondente a 50% da prescrição e o PTV (R50) e o índice de heterogeneidade (IH) ($\text{IH} = \text{Maior dose recebida em 5\% do PTV} / \text{menor dose recebida por 95\% do PTV}$)²⁶. Para a pele (estrutura definida em espessura interna de 5mm do contorno da superfície corporal) foram levantados V20Gy, V25Gy, V30Gy, V35Gy, V40Gy (Volume de pele que recebeu 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy e 40 Gy, respectivamente) e $D_{\text{máx}}$.

Figura 2. Paciente 17. Posicionamento e imobilização do antebraço com colchão à vácuo para a TC de simulação da SABR de antebraço esquerdo.

Figura 3. Paciente 17. Corte sagital do planejamento da SABR representando as curvas de isodose. Curva vermelha: 42,8Gy; amarela: 40Gy; verde: 38Gy Azul: 20Gy.

Durante a entrega de dose, a reprodutibilidade do posicionamento foi checada através de CBCT (do inglês *cone-beam computed tomography*) diário,

caracterizando uma IGRT. As variações no posicionamento foram corrigidas de forma translacional e rotacional antes de cada fração, através de mesa robótica. Um novo CBCT foi realizado após cada correção para a entrega de dose.

Ao final da SABR, todos os pacientes foram avaliados clinicamente. Quatro semanas após, RM de reestadiamento e uma reavaliação pela equipe multidisciplinar foram realizadas. A cirurgia deveria ser realizada após um período de 4 semanas do término da SABR, sem prazo máximo, porém com um intervalo ideal entre 4 e 8 semanas. O procedimento cirúrgico teve como objetivo a ressecção tumoral em bloco, com margens amplas e o menor dano funcional possível ao membro (Figura 4). O tipo de reconstrução (fechamento primário, retalho ou enxerto) ficou a critério do cirurgião plástico presente no procedimento. Após a ressecção, todos os blocos foram avaliados por um patologista especialista para classificação histológica, classificação de margem e mensuração das alterações regressivas (Figuras 5 e 6). Todos os blocos dos pacientes deste estudo foram revisados.

Figura 4. Paciente 17. Exposição do leito tumoral após ressecção em bloco.

Figura 5. Paciente 17. HE 40x: transição entre necrose (A) e tumor viável (B), rico em infiltrado linfoplasmocitário.

Figura 6. Paciente 17. HE 100x: Vasta área de necrose em tumor com 90% de alteração regressiva após SABR.

3.4 Seguimento

Os pacientes foram acompanhados quinzenalmente no primeiro mês, ou até a cirurgia, mensalmente até o sexto mês após a cirurgia e então, semestralmente até 3 anos e anualmente até 10 anos ou óbito. Todos os pacientes foram avaliados através de história clínica e exame físico em todas as consultas. Para os pacientes com tumores de alto grau, RM do membro, TC de tórax, abdome/pelve foram realizadas a cada 4 meses nos primeiros 3 anos, semestralmente no quarto e quinto ano e então, anualmente. Para os pacientes com tumores de baixo grau, RM do membro, TC de tórax, abdome/pelve foram

realizadas a cada 6 meses nos primeiros 3 anos e então, anualmente, de acordo com o protocolo institucional.

3.5 Desfechos

Foram consideradas complicações de ferida operatória as que se caracterizaram por necessidade de procedimento secundário sob anestesia geral ou regional para o reparo da ferida (debridamento, drenagem cirúrgica, e medidas cirúrgicas de fechamento como rotação de retalho ou enxertos de pele) ou gerência não cirúrgica da ferida, como aspiração de seroma e prescrição de antibióticos intravenosos em até 4 meses após a cirurgia.

As taxas de alterações regressivas histopatológicas e de RPC foram definidas por regressão tumoral maior ou igual a 95%, ou menos do que 5% de células neoplásicas residuais visíveis^{32,33}.

O tempo de seguimento foi considerado como o intervalo entre a SABR e o ponto do evento. Sobrevida livre de recorrência local foi definida como tempo entre a SABR e a recidiva tumoral no membro acometido; Sobrevida livre de metástase foi definida como tempo entre a SABR e a progressão de doença à distância; Sobrevida câncer-específica foi definida como tempo entre a SABR e a morte por SPM; Sobrevida global foi definida como tempo entre a SABR o óbito por qualquer causa

Fratura óssea, fibrose de subcutâneo, linfedema, disfunção motora do membro foram avaliados após 3 meses de cirurgia. Os efeitos adversos (EA) foram classificados de acordo com *The Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.03³⁴ (Tabelas 1 a 4).

Tabela 1: Classificação internacional para avaliação de edema (CTCAE v4.03).

EDEMA DO MEMBRO - CTCAE v4.03				
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Discrepância 5-10% entre os membros em volume da circunferência no ponto de maior diferença. Inchaço ou ofuscação da arquitetura anatômica em uma inspeção próxima.	Discrepância 10-30% entre os membros em volume da circunferência no ponto de maior diferença. Ofuscação da arquitetura anatômica perceptível sem grande esforço.	Discrepância >30% entre os membros em volume da circunferência no ponto de maior diferença. Alteração grosseira do contorno anatômico; interferência na atividade de vida diária (AVD)	-	-

Tabela 2: Classificação internacional para avaliação de disfunção motora do membro (CTCAE v4.03).

DISFUNÇÃO MOTORA DO MEMBRO - CTCAE v4.03				
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
≤ 25% perda da amplitude do movimento (AM); Perda de AM limitando a atividade atlética	25-50% de perda de AM; limitação funcional de atividade de vida diária (AVD)	>50% perda de AM; limitação em autocuidado em ADL; incapacidade do membro.	-	-

Tabela 3: Classificação internacional para avaliação de fibrose do subcutâneo do membro (CTCAE v4.03).

FIBROSE DO SUBCUTÂNEO DO MEMBRO- CTCAE v4.03				
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Suave endurecimento; é possível mover a pele de forma paralela ao plano e de forma perpendicular ao plano.	Moderado endurecimento; é possível mover a pele de forma paralela ao plano mas não de forma perpendicular ao plano. Limitação funcional de atividade de vida diária (AVD).	Severo endurecimento; Não é possível mover a pele de forma paralela ou perpendicular ao plano. Limitação funcional de atividade de vida diária (AVD).	-	-

Tabela 4: Classificação internacional para avaliação de radiodermite (CTCAE v4.03).

RADIODERMITE - CTCAE v4.03				
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Eritema fraco ou descamação seca.	Eritema moderado ou severo; focos de descamação úmida mas localizados em dobras e pregas. Edema moderado.	Descamação úmida além das dobras e pregas; Sangramento induzido por pequenos traumas ou abrasões.	Necrose cutâneo ou ulceração de toda a profundidade da derme. Sangramento espontâneo. Indicação de enxertia.	Morte.

3.6 Análise Estatística

Baseando-se em dados prospectivos prévios¹³, a estimativa para a taxa de complicação de ferida operatória foi de 35%. Desse modo, aceitando um aumento máximo de 12% para um resultado não-inferior, uma amostra de 25 pacientes foi calculada, com um poder estatístico de 80% e um erro uni-caudal tipo 1 de 0,05³⁵.

O tempo de seguimento deste estudo foi definido como o intervalo entre a SABR e a data do evento. As características dos pacientes foram apresentadas por frequência e proporção para variáveis categóricas e através de média, mediana, desvio padrão, valores máximos e mínimos para variáveis contínuas. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar SLRL, SLM, SCE e SG. A influência das variáveis no desfecho principal (complicações) foi avaliada pelo teste de Mann-Whitney (variáveis contínuas) ou qui-quadrado de Pearson (variáveis categóricas).

A análise estatística foi realizada através do IBM SPSS *Statistics Software* v.21 (Chicago, Illinois).

4. RESULTADOS

4.1 Características clínicas, dosimétricas e achados cirúrgicos

Entre outubro de 2015 e novembro de 2019, 32 pacientes foram avaliados para elegibilidade. Destes, 7 foram excluídos pois: não preencheram os critérios de inclusão ($n = 4$); desvio de protocolo ($n = 1$) ao realizar quimioterapia após a SABR; ou amputação primária não planejada ($n = 2$) (Figura 7). Dessa forma, 25 pacientes foram recrutados para o presente estudo e todos completaram a intervenção de acordo com o protocolo. Os resultados foram baseados nos dados obtidos até 16 de julho de 2020.

Figura 7: Diagrama *consort*.

Dentre os pacientes recrutados para o presente estudo, 11 (44%) eram mulheres e 14 (56%) homens. A idade mediana da população estudada foi de 42 anos (19 a 76). Dez pacientes apresentavam tumores de membros superiores e 15 de membros inferiores. A grande maioria dos tumores foram classificados como alto grau (78,3%) e estadiados como T2b (92%). Todos os SPME eram profundos com tamanho mediano pré-SABR de 14 cm (4,1 - 26).. As características clínicas dos pacientes e distribuição dos subtipos histológicos, assim como as características patológicas da peça cirúrgica estão listadas nas tabelas 5 e 6, respectivamente. Um paciente foi diagnosticado com neoplasia fusiforme indiferenciada pela biópsia, entretanto, na peça cirúrgica, o anátomo-patológico conclusivo foi de neoplasia neurofibromatosa de comportamento incerto. Desse modo, esse paciente foi excluído das análises oncológicas subsequentes.

O valor mediano de V100% e D90% foram 95% (85,0 - 99,9) e 40,7 Gy (37,9 - 41,5), respectivamente. O valor mediano do índice de conformidade (IC), R50 e IH foi de 1 (0,8 - 1,3), 2 (1,2 - 3,3) e 1,1 (0,9 - 1,3), respectivamente.

O tempo mediano entre a SABR e a cirurgia foi de 60 dias (27 - 91). O fechamento primário da ferida operatória foi realizado em 17 pacientes (68%), com rotação de retalho em 5 (20%) e enxerto em 3 (12%). O tamanho mediano do tumor pós ressecção foi de 10,5 cm (0,2 - 26), e as margens foram classificadas como livres (> 1 mm) em 13 (52%) casos, próximas (< 1 mm) em 11 (44%), e positivas em 1 (4%) paciente. Dentre os 24 SPME avaliados, a taxa

de regressão histopatológica mediana foi de 65% (0 - 100), sendo que destes, 5 (20,8%) apresentaram resposta patológica completa.

Tabela 5: Características dos pacientes.

Características clínico-patológicas		N	%
Gênero	Feminino	11	44,0 %
	Masculino	14	56,0 %
Idade (anos)	Mediana (intervalo)	42 (19 - 76)	
Localização	Braço	5	20,0 %
	Antebraço	5	20,0 %
	Coxa	14	56,0 %
	Perna	1	4,0 %
Grau tumoral*	Baixo	5	21,7 %
	Alto	18	78,3 %
Estádio	T1b	2	8,0 %
	T2b	23	92,0 %
Quimioterapia	Não	20	80,0 %
	Sim	5	20,0 %
Histologia	Leiomiossarcoma	2	8,0 %
	Lipossarcoma bem diferenciado	1	4,0 %
	Lipossarcoma desdiferenciado	1	4,0 %
	Lipossarcoma mixoide	3	12,0 %
	Mixofibrossarcoma	1	4,0 %
	Neoplasia neurofibromatosa de comportamento incerto	1	4,0 %
	Rabdomiossarcoma de células fusiformes	1	4,0 %
	Sarcoma indiferenciado	9	36,0 %
	Sarcoma sinovial	3	12,0 %
	Tumor fibroso solitário lipomatoso	1	4,0 %

	Tumor maligno da bainha do nervo periférico	2	8 %
Tamanho pré-SABR (cm)	Mediana (intervalo)	14,0 (4,1 - 26)	
	Média (DP)	13,9 (6 - 17)	

SABR = *Stereotactic ablative radiotherapy*; DP= desvio padrão; * O grau tumoral de 2 pacientes não foi descrito: Neoplasia neurofibromatosa de comportamento incerto e tumor fibroso solitário lipomatoso (classificado como de risco intermediário).

Tabela 6: Características cirúrgicas e patológicas dos tumores.

Características cirúrgico-patológicas		N (Min-máx)	%
Tamanho do tumor	Mediana (intervalo)	10,5 (0,2-26)	
	Média (DP)	12,4 (6,6)	
Margens cirúrgicas	Livres	13	52%
	Próximas	11	44%
	Positivas	1	4%
Reconstrução	Fechamento primário	17	68%
	Retalho	5	20%
	Enxerto	3	12%
Regressão histopatológica (%)	Mediana (intervalo)	65 (0 - 100)	
	Média (DP)	62,2 (29,6)	
Resposta patológica completa		5	20,8%

DP= desvio padrão. Margens cirúrgicas próximas: definidas como distância entre margem e célula tumoral viável < 0,1 cm.

4.2 Toxicidade

Após a SABR, radiodermite Grau ≥ 2 e ≥ 3 foi observada em 12 (48%) e 5 (20%) pacientes, respectivamente (Figura 8). Dois pacientes (8%) apresentaram edema grau 2 e nenhum edema grau ≥ 3 foi observado antes da cirurgia. Sete pacientes (28%) apresentaram complicações de ferida operatória e desses, 2 (8%) necessitaram de novo procedimento cirúrgico para fechamento de ferida. Essa taxa foi suficientemente baixa para refutar a hipótese nula de 47% de complicação, com diferença estatisticamente significativa (IC: 10,4%-45,6%, $p = 0,0285$), sendo ao menos similar aos 35% previamente descritos na literatura ($p = 0,2315$), confirmando que o estudo atingiu seu objetivo primário. Não houve relação entre parâmetros dosimétricos ($D_{\max}$, V_{20Gy} , V_{25Gy} , V_{30Gy} , V_{35Gy} , V_{40Gy}), tamanho tumoral, taxa de regressão histopatológica e tipo de fechamento cirúrgico com complicação de ferida operatória (Tabelas 7 a 9).

Figura 8: Paciente 17. Resolução de radiodermite grau 3, 4 semanas após o término da SABR.

Tabela 7: Correlação entre variáveis dosimétricas da pele e incidência de complicações de ferida operatória, através do Teste Mann-Whitney.

Variáveis dosimétricas da pele	Complicações de ferida operatória		p
	Não (n = 18)	Sim (n = 7)	
Dmáx (Gy)	13,42	11,93	0,649
V40 (cc)	12,72	13,71	0,761
V35 (cc)	12,14	15,21	0,247
V30 (cc)	12,00	15,57	0,297
V25 (cc)	12,11	15,29	0,357
V20 (cc)	12,28	14,86	0,458

Dmáx = dose pontual máxima; Vxx = volume de pele que recebe xx Gy; n = número de pacientes.

Tabela 8: Correlação entre tamanho tumoral e regressão histopatológica com incidência de complicações de ferida operatória, através do Teste Mann-Whitney.

Variável	Complicações de ferida operatória		p
	Não (n = 18)	Sim (n = 7)	
Tamanho tumoral pré-SABR (cm)	12,56	14,14	0,628
Alterações regressivas (%)	12,50	14,29	0,585

SABR= Stereotactic Ablative Radiotherapy; n = número de pacientes.

Tabela 9: Correlação entre o tipo de fechamento cirúrgico e incidência de complicação de ferida operatória, através do Teste Qui-quadrado de Pearson.

Fechamento cirúrgico	Complicações de ferida operatória		Total	p
	Não (n = 18)	Sim (n = 7)		
Primário	13 (72,2%)	4 (57,1%)	17 (68,0%)	0,753
Retalho	3 (16,7%)	2 (28,6%)	5 (20,0%)	
Enxerto	2 (11,1%)	1 (14,3%)	3 (12,0%)	

n = número de pacientes.

As taxas acumuladas de fibrose de subcutâneo grau ≥ 1 e grau 2 foram de 34,7% e 4,3%, respectivamente. A proporção de pacientes com edema tardio grau ≥ 1 e grau 2 foi 21,7% e 4,3%, respectivamente. Disfunção motora grau ≥ 2 foi observada em 13% dos pacientes e 1 homem (4,3%) apresentou disfunção grau 3, sendo submetido a amputação do membro, 20 meses após a cirurgia conservadora e, então, excluído da análise de controle local a partir desse momento. Um paciente apresentou fratura óssea 2 meses após a cirurgia, resolvida por osteossíntese com placa no rádio. Três pacientes foram submetidos à amputação como resultado de complicações vasculares. Uma das amputações foi decorrente de oclusão arterial proximal do membro e outras 2 decorrentes de oclusão arterial do retalho. Esses pacientes foram então excluídos das análises de controle local após o procedimento. O sumário de todos os pacientes está descrito na tabela 10.

Tabela 10: Dados individuais dos pacientes.

N	Histologia	Localização	Tamanho pré-SABR (cm)	Tamanho tumoral final (cm)	Alterações regressivas(%)	Fechamento da ferida operatória	Complicação de ferida (definição)	Amputação (Motivo)	Recorrência local	Metástase à distância	Morte (causa)
1	Sarcoma indiferenciado	Antebraço	12	9,5	75	Enxerto	Não	-	Não	Não	Não
2	Lipossarcoma mixóide	Coxa	9,5	9,1	99	Primário	Sim (debridamento)	-	Não	Não	Não
3	Sarcoma sinovial	Antebraço	4,1	3,2	10	Primário	Não	-	Sim	Sim	Não
4	Lipossarcoma mixóide	Perna	22,5	18	0	Primário	Não	-	Não	Yes	Não
5	Tumor fibroso solitário lipomatoso	Coxa	15	13	57	Retalho	Sim (Fechamento secundário)	Oclusão vascular	Não	Não	Não
6	Lipossarcoma bem diferenciado	Coxa	7	10,2	35	Primário	Não	-	Não	Não	Não
7	Leiomiossarcoma	Coxa	8,8	7,2	40	Primário	Sim (debridamento)	-	Não	Não	Não
8	Synovial sarcoma	Antebraço	5,5	4	65	Primário	Não	-	Não	Sim	Não
9	Sarcoma indiferenciado	Braço	14,1	10,5	75	Retalho	Não	Disfunção motora grau 3	Não	Sim	Não
10	Tumor maligno da bainha do nervo periférico	Coxa	10	9,6	40	Primário	Não	-	Não	Sim	Sim (SPM)
11	Sarcoma indiferenciado	Coxa	12,6	12,3	65	Primário	Não	-	Não	Não	Não
12	Sarcoma indiferenciado	Coxa	16,8	14	100	Primário	Sim (debridamento)	-	Não	Não	Não
13	Mixofibrosarcoma	Coxa	23,2	18	90	Primário	Não	-	Não	Sim	Não
14	Leiomiossarcoma	Coxa	23,5	19,2	50	Enxerto	Sim (Antibioticoterapia endovenosa)	-	Não	Sim	Sim (SPM)
15	Sarcoma indiferenciado	Coxa	26	26	95	Enxerto	Não	Oclusão arterial do retalho	Não	Sim	Não
16	Neoplasia neurofibromatosa de comportamento incerto	Antebraço	8	5,3	40	Primário	Não	-	NA	NA	Não
17	Sarcoma indiferenciado	Antebraço	8	9	90	Retalho	Sim (fechamento secundário)	-	Não	Não	Não
18	Lipossarcoma mixóide	Coxa	17	15	98	Primário	Não	-	Não	Não	Não
19	Tumor maligno da bainha do nervo periférico	Braço	15	19	50	Retalho	Não	-	Não	Sim	Não
20	Sarcoma indiferenciado	Coxa	21	21,2	35	Primário	Sim (debridamento)	-	Não	Não	Sim (Cardio-vascular)
21	Sarcoma indiferenciado	Braço	20,5	23,5	50	Retalho	Não	Oclusão arterial do retalho	Não	Sim	Não
22	Sarcoma sinovial	Coxa	16	10	80	Primário	Não	-	Não	Sim	Não
23	Sarcoma indiferenciado	Braço	14	0,2	100	Primário	Não	-	Não	Não	Não
24	Rabdomiossarcoma de células fusiformes	Braço	7,9	6,4	25	Primário	Não	-	Não	Não	Não
25	Lipossarcoma desdiferenciado	Coxa	10,8	17,3	90	Primário	Não	-	Não	Não	Não

4.3 Desfechos oncológicos

Após um seguimento mediano de 20,7 meses (6,9 - 55,7), 24 pacientes foram incluídos na análise de sobrevida e desses, 4 foram excluídos das análises de controle local a partir do momento em que foram submetidos à amputação do membro. Um paciente apresentou recorrência local após 26 meses da cirurgia e 11 pacientes apresentaram metástase à distância. Três pacientes morreram, 2 decorrentes da neoplasia. Em 2 anos, o risco estimado para recorrência local, metástase à distância e morte câncer-específica foi de 0%, 44,7% e 10,6% (Figuras 9 a 12).

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de recorrência local.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida livre de metástase.

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida câncer-específica.

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida global.

5. DISCUSSÃO

A radioterapia estereotóxica ablativa tem a habilidade e propriedade de entregar altas doses por fração, com grande capacidade de conformação de dose, reduzindo irradiação de tecidos sadios adjacentes. Com maiores doses biológicas efetivas, há um maior potencial de regressão tumoral (ex: necrose e hialinização), que pode ser um marcador para maior sobrevida livre de doença em SPM^{21,36}. Ao mesmo tempo, esse escalonamento de dose pode ser deletério ao aumentar o risco de complicações de ferida operatória¹⁰. O presente estudo teve por objetivo avaliar a segurança de um tratamento curto e ablativo, com alto potencial de regressão tumoral. Baseando-se no mesmo critério patológico, as taxas de RPC após RT pré-operatória com dose e fracionamento convencionais (50Gy em 2Gy/fração) publicadas na literatura são de 8 a 10%^{21,22,37}. Neste

estudo, a taxa de RPC em 20,8% corrobora com a hipótese de que uma dose biológica alta apresenta maior potencial para morte tumoral.

Recentemente, dados iniciais de um outro estudo prospectivo brasileiro foram publicados³⁸. Gobo Silva *et al.* realizaram uma análise de segurança dos 18 primeiros pacientes tratados com radioterapia hipofracionada (25 Gy em 5 frações) associada a quimioterapia (baseada em doxorubicina e ifosfamida) por 3 ciclos. A taxa de RPC e complicação de ferida operatória foi de 33,3%. Este estudo, que teve por objetivo primário avaliar a sobrevida livre de doença, e que ainda será publicado em sua totalidade, demonstrou excelente índice de RPC à custas de uma baixa toxicidade pela quimioterapia. Esses resultados sugerem que a combinação de RT com quimioterapia tem um potencial de aumentar a resposta tumoral, sem a toxicidade severa já observada na literatura³⁹. Diante da controvérsia do papel da quimioterapia nos SPME, e da carência de evidência clara do seu benefício, o tratamento sistêmico neoadjuvante não é oferecido a todos os pacientes da nossa instituição, mas sim discutido individualmente e indicado de acordo com características clínicas e patológicas. Conforme prática vigente, o tratamento sistêmico neoadjuvante é usualmente indicado para indivíduos com SPME e histologias quimiossensíveis, preferencialmente de alto grau (grau 3) e com dimensões superiores a 5 cm no maior diâmetro; critérios adicionais incluem pacientes com condições clínicas favoráveis e aptos a receber um esquema intensivo composto pela combinação de antraciclinas e ifosfamida^{40,41}.

O presente estudo prospectivo se propôs a analisar complicações de ferida operatória como seu objetivo primário, por considerar esta toxicidade a principal desvantagem em se realizar RT antes da cirurgia⁴. Sete pacientes

(28%) apresentaram complicação de ferida, sendo 8% submetidos à reoperação. Esta taxa é baixa o suficiente para refutar a hipótese nula de 47% de risco (IC 10.4% - 45.6%, $p = 0,0285$) e, no mínimo, similar à da literatura, estimada em 35% ($p = 0,2315$), confirmando que o objetivo primário foi atingido. Além da linha de base utilizada, esse resultado é comparável ao de outros estudos que tiveram por objetivo avaliar essa toxicidade. Uma metanálise com 21 coortes e 5628 pacientes demonstrou uma taxa total de complicação de ferida operatória de 30,2% (IC 95% 26,6 - 33,5), e uma taxa de reoperação de 13,4% (IC 95% 10,2 - 16,5) ⁴². O'Sullivan et al. publicaram um estudo fase 2 que avaliou o impacto da IGRT na redução da morbidade, incluindo complicação de ferida operatória, em pacientes com SPME de membros inferiores submetidos à RT pré-operatória⁴³. Esse ensaio demonstrou resultados que confirmaram a eficácia dessa estratégia, com uma taxa de 30,5% de complicação de ferida operatória. Embora esse resultado seja equivalente ao do presente estudo, nós apresentamos uma maior taxa de complicações de ferida em membros inferiores (40%). A principal hipótese para não atingirmos os mesmos valores é o fato de tratarmos grandes volumes tumorais (mediana de 16 cm; 7 - 26cm) de membros inferiores. Entretanto, nossos achados ainda assim são comparáveis aos 43% de complicações em membros inferiores demonstrados no NCIC SR2 trial¹³.

Na nossa coorte foram apresentadas taxas aceitáveis de toxicidade tardia, quando comparadas à literatura de fracionamento convencional. Foram levantadas as frequências acumuladas de fibrose de subcutâneo, edema e disfunção motora do membro após 3 meses da cirurgia, através da escala CTCAE v4.03³⁴. Para fins de comparação com estudos clássicos que se utilizaram de escalas do "European Organization for Research and Treatment of

Cancer/ Radiation Therapy Oncology Group” (EORTC/RTOG)⁴⁴, consideramos toxicidade moderada como grau ≥ 2 . Desse modo, é possível comparar as nossas taxas aos resultados de Wang et al⁴⁵, que demonstraram uma redução significativa da toxicidade histórica ao utilizar o IGRT. O índice de edema e fibrose moderada foi de 5,3%, próxima aos 4,3% do presente estudo. Em relação à disfunção motora do membro, o percentual de pacientes com limitação funcional de atividade de vida diária (Grau ≥ 2) foi de 13%. Este resultado é comparável aos 17,8% de rigidez articular grau ≥ 2 observados na publicação posterior do NCIC SR2 trial¹³.

Dentre as complicações decorrentes do tratamento oncológico, é importante mencionar que 4 pacientes foram submetidos à amputação do membro. Um paciente submetido à cirurgia conservadora por SPME de membro superior, optou pela cirurgia radical após disfunção motora grau 3, realizada de forma eletiva. Dois pacientes foram submetidos a desarticulação devido a oclusão arterial do retalho miocutâneo e um paciente foi submetido a amputação devido a oclusão arterial distal à região da reconstrução, com infarto e necrose tecidual após o manejo conservador. Essas intercorrências foram maiores do que o esperado, visto que a taxa atual de amputação em alguns centros é de aproximadamente 5%, ou 9 - 14% na recorrência⁴⁶. Esses 3 casos foram cuidadosamente avaliados pela equipe multidisciplinar composta por radio-oncologistas, ortopedistas, cirurgiões oncológicos, cirurgiões plásticos e cirurgiões vasculares. O exato local da oclusão vascular foi correlacionado com o plano da SABR, e concluiu-se que esses segmentos não receberam dose significativa de radiação. Entretanto, é prudente considerar que a SABR faz parte de um complexo conjunto de fatores de risco, tais como tamanho tumoral,

localização, tempo de cirurgia, complexidade da reconstrução, intercorrências do pós-operatório imediato, uso de drogas vasoativas e comorbidades clínicas. Não se pode negligenciar a probabilidade de um efeito vascular induzido por alta dose de radiação. Sabe-se que no microambiente tumoral, um aumento da permeabilidade vascular e da apoptose pode ocorrer, com exacerbação da agregação plaquetária e formação trombótica devido ao dano endotelial, com maior potencial obstrutivo^{47,48}. Porém, em tecidos normais adjacentes, esse fenômeno ainda é desconhecido.

A maioria dos pacientes diagnosticados com SPME apresentam doença localmente avançada⁴⁹, o que dificulta a locomoção, fazendo com que o deslocamento diário ao serviço de radioterapia seja um grande transtorno. Ao reduzir o número de frações da RT de 25 para 5, há uma melhora inquestionável na conveniência para o paciente, tornando o potencial de aderência ao tratamento muito maior. No Brasil, um país com dimensões continentais e carência na assistência à saúde, o deslocamento médio entre o domicílio do paciente e o serviço de radioterapia de referência é de 70 km⁵⁰. Além disso, ao diminuirmos a duração do tratamento, de 5 semanas para 1,5 semana, nós conseguimos aumentar a capacidade de atendimento do sistema de saúde.

Encurtar o tratamento, através do hipofracionamento não é uma novidade em SPME. Diversos estudos avaliaram a segurança e eficácia de tratamentos mais curtos^{15,16,17,51}. Entretanto, dados de hipofracionamento com escalonamento de dose com SABR ainda são iniciais e escassos. Kubicek et al⁵² reportaram a experiência inicial de SABR neoadjuvante em SPME. Em uma análise prospectiva, 13 pacientes foram tratados com dose de 35-40Gy em 5 frações, em dias alternados, seguidos de cirurgia. Após um seguimento mediano

de 270 dias, 4 pacientes apresentaram complicações de ferida operatória. A taxa mediana de necrose foi de 60% (10 - 95%) comparável aos 65% (0 - 100) de regressões histopatológicas do presente estudo.

A SABR é uma modalidade que vem sendo utilizada estrategicamente no tratamento de diversas neoplasias, incluindo patologias radorresistentes. Nosso estudo teve por objetivo demonstrar resultados iniciais da utilização deste método no manejo de SPME. É importante ressaltar que a SABR é uma técnica que está disponível em apenas 30% dos centros de radioterapia do Brasil e em 12% dos centros que prestam serviços para o sistema único de saúde (SUS)⁵³. Ademais, esta modalidade ainda não está aprovada para utilização em diversos sítios de tratamento através da medicina suplementar, e no SUS, o seu uso não é contemplado nem mesmo em circunstâncias bem estabelecidas, como a terapia radical de câncer inicial de pulmão. Entretanto, o ICESP, como instituição de ensino e vanguarda, dispõe dessa tecnologia, permitindo-nos, por meio do incentivo à pesquisa, a realização do presente estudo, que julgamos oportuno, pois esta modalidade de tratamento é amplamente realizada nos países desenvolvidos. Além disso, devido à recente mudança na forma de remuneração da radioterapia no SUS e na medicina suplementar, o potencial da SABR como opção de tratamento aumentou consideravelmente, ao menos em teoria, pois ainda se faz necessário um investimento no parque tecnológico nacional e no treinamento e habilitação de profissionais.

É importante salientar que nossos resultados possuem algumas limitações. Trata-se de um estudo prospectivo, fase 2, de braço único em que, devido ao cálculo do tamanho da amostra relacionado ao objetivo primário, não foi possível identificar variáveis relacionadas à toxicidade e desfechos

oncológicos. Podemos considerar também que existe um viés de seleção inerente às características da instituição na qual ele foi realizado. O ICESP é um centro terciário, referência no tratamento de SPM e que, pela dinâmica do sistema público de saúde brasileiro, acaba por receber pacientes com tumores volumosos, em sua grande parte limítrofes para ressecção conservadora com margens livres. Além disso, os resultados oncológicos são imaturos, e um estudo clínico randomizado de longo seguimento é necessário para fornecer maiores informações sobre o impacto do método na eficácia do tratamento de SPME, quando comparado à modalidade convencional.

Com este estudo, observamos que SABR seguida de cirurgia conservadora em pacientes com SPME apresenta um potencial de maior RPC com uma taxa aceitável de complicação de ferida operatória. Entretanto, devido ao número de amputações acima do esperado, uma amostra maior de pacientes com um seguimento mais longo é necessária para se concluir a segurança geral da estratégia.

6. CONCLUSÕES

- A frequência acumulada de complicações de ferida operatória foi de 28%;
- Dentre os 25 pacientes recrutados para o presente estudo, a maioria era de homens, com idade mediana global de 42 anos. Predominaram tumores de alto grau, de membros inferiores e localmente avançados, com tamanho mediano de 14cm.

- As taxas de edema e radiodermite pré-operatórios foram aceitáveis, Dois pacientes (8%) apresentaram edema grau 2 e nenhum edema grau ≥ 3 . Radiodermite Grau ≥ 2 e ≥ 3 ocorreu em 48% e 20% dos casos, respectivamente;
- A taxa de margens cirúrgicas amplas, próximas e positivas foram de 52%, 44% e 4%, respectivamente. As taxas medianas de regressão histopatológica e de RPC foram de 65% e 20,8%, respectivamente;
- Após 3 meses da cirurgia, as taxas acumuladas de fibrose de subcutâneo grau ≥ 1 e grau 2 foram de 34,7% e 4,3%, respectivamente. A proporção de pacientes com edema tardio grau ≥ 1 e grau 2 foi 21,7% e 4,3%, respectivamente. Disfunção motora grau ≥ 2 e grau 3 foi observada em 13% e 4,3%, respectivamente. Um (1) paciente apresentou fratura óssea;
- Em 2 anos, o risco estimado para recorrência local, metástase à distância e morte câncer-específica foi de 0%, 44,7% e 10,6%.
- A SG atuarial foi de 88%.

ANEXO A – Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Radioterapia estereotática (SBRT) neoadjuvante em sarcoma de extremidades: estudo fase II.

Pesquisador: Heloisa de Andrade Carvalho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46855815.6.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.185.972

Data da Relatoria: 15/07/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de ensaio clínico fase II, verificação de efetividade de novo tratamento. A introdução justifica adequadamente o projeto, a metodologia é apresentada de forma sumária, mas ela é realmente simples, e os riscos e benefícios são discutidos, com tendência maior para os últimos.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é avaliar possíveis complicações agudas relacionadas à cicatrização da ferida operatória em pacientes com sarcoma de partes moles submetidos a radioterapia estereotática seguida de cirurgia

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como em todo novo procedimento cirúrgico, a nova técnica proposta, de resultados ainda pouco conhecidos, apresenta o risco de ser mais tóxica que a convencional. Entretanto, a avaliação dos pesquisadores é justamente que a vantagem da nova técnica é ter menos riscos que as correntemente utilizadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é importante, dado que os procedimentos para tratamento de câncer apresentam sempre alta toxicidade e, portanto, qualquer iniciativa no sentido de encontrar um procedimento que reduza a toxicidade é importante.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 1.185.972

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está bem escrito, descrevendo adequadamente e com linguagem simples o ensaio e seus possíveis benefícios. Como se trata de pesquisa com risco mínimo, parece-me que é adequado.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser aprovado imediatamente.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 14 de Agosto de 2015

Assinado por:
Roger Chammas
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Radioterapia estereotáxica extra-craniana (SBRT) neoadjuvante em sarcoma de extremidades: estudo fase II.

Pesquisador Responsável: Dr. Elton Trigo Teixeira Leite

Cargo/Função: Médico Assistente do Serviço de Radioterapia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), do grupo de Tumores de Partes Moles.

Inscrição no Conselho Regional de Medicina-SP: 134.850

AValiação do RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ()

RISCO MÍNIMO (X)

RISCO MÉDIO ()

RISCO BAIXO ()

RISCO MAIOR ()

Duração da pesquisa: 60 meses

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa: número _____ de _____ / _____ / _____

Para obter um maior conhecimento sobre o câncer, médicos e pesquisadores deste Hospital desenvolvem pesquisas clínicas e científicas, para conhecer melhor os mecanismos das doenças, buscando assim

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável: _____

Rubrica do pesquisador: _____ 1

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento aos seus pacientes. Particularmente esta Unidade está envolvida no estudo "Radioterapia estereotáxica extra-craniana (SBRT) neoadjuvante em sarcoma de extremidades: estudo fase II.

Você está sendo convidado a participar deste estudo juntamente com outros pacientes portadores de sarcoma de extremidades, que realizaram cirurgia oncológica conservadora do membro no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo com confirmação anátomo-patológica e que apresentem critérios para Radioterapia neoadjuvante. Este estudo está sendo conduzido para avaliar possíveis complicações como, edema, fibrose de subcutâneo, rigidez articular, função do membro, fratura óssea e de cicatrização de ferida operatória decorrentes do tratamento de radioterapia estereotáxica seguida de cirurgia.

Procedimentos que serão realizados durante o estudo

Após entender e concordar em participar desta pesquisa, conforme atestado por sua assinatura neste documento (termo de consentimento livre e esclarecido), você será avaliado para determinar se preenche os requisitos de admissão no estudo. Serão incluídos neste estudo piloto pacientes com sarcoma de extremidades com indicação de cirurgia conservadora de membro após radioterapia neoadjuvante.

O tratamento será feito através de radioterapia estereotáxica, um procedimento não invasivo com feixes de raio-X. A dose por fração será de 800cGy, entregue em dias alternados, em 5 aplicações, de 2ª a 6ª feira.

Para realização do procedimento, o paciente realizará:

- Simulação: A) confecção de acessórios de imobilização customizados para o paciente, com o intuito de garantir a reprodutibilidade diária do tratamento. B) Realização de tomografia computadorizada com contraste iodado endovenoso se necessário.

- Planejamento de radioterapia: Baseado na tomografia de simulação e nos exames diagnósticos, a equipe médica irá delimitar o alvo de tratamento e o modo como a radiação será entregue. De acordo com a complexidade, o planejamento da radioterapia pode durar até 2 semanas, contando-se a partir da tomografia de simulação. Nesse tempo, o paciente aguarda em casa o procedimento.

Após o tratamento, o paciente será submetido à cirurgia dentro de 4 a 8 semanas. Concluída a radioterapia, o paciente será seguido no ambulatório quinzenalmente no primeiro mês, mensalmente até o sexto mês e então semestralmente. A cada retorno o paciente será examinado e um exame de imagem de ressonância magnética será realizado previamente à cirurgia, no terceiro, sexto e décimo segundo mês após o procedimento cirúrgico e então anualmente até o quinto ano.

Por se tratar de tratamento local, a radioterapia neoadjuvante de extremidades é, em geral, bem tolerada e tem poucos efeitos colaterais. Entre os efeitos colaterais possíveis estão vermelhidão da pele, inchaço e rigidez da articulação. A incidência de toxicidade importante (grau III e IV) é estimada em 5%.

Benefícios para o participante

A sua participação neste estudo pode trazer diminuição do tempo total do tratamento. Caso você tenha questões a fazer sobre este Termo de Consentimento, ou alguma dúvida que não tenha sido esclarecida pelo seu médico, por gentileza, entre em contato com o Pesquisador Responsável Dr. Elton Trigo Teixeira Leite que pode ser encontrado no endereço Rua Dr. Arnaldo, 251 – 4º SS (Radioterapia). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), Rua Ovídio Pires de Campos, 225, quinto andar, telefone (011) 2661-6442 ramais 16, 17, 18, email: cappesq@hcnet.usp.br.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável: _____
Rubrica do pesquisador: _____

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

Livre acesso a informação sobre procedimentos

O sujeito de pesquisa terá livre acesso a qualquer informação sobre procedimentos que serão realizados no decorrer do estudo bem como seus riscos e benefícios. Eventuais dúvidas que possam ocorrer durante o estudo serão prontamente solucionadas pelo médico responsável ou pelo coordenador de estudos.

Liberdade de retirar seu consentimento

A decisão de participar deste estudo é exclusivamente sua, além disso você tem o direito de descontinuar sua participação. Caso não queira mais participar do estudo ou queira retirar seu consentimento por qualquer que seja o motivo, este pode ser realizado a qualquer momento durante o decorrer do estudo. Neste caso não sofrerá nenhum tipo de punição nem perda dos benefícios aos quais tem direito, como assistência médica.

Sigilo e Privacidade

Seus dados e registros serão mantidos em sigilo pelos responsáveis da pesquisa. Você não será identificado pelo nome em quaisquer resultados que possam ser publicados deste estudo. Um código será utilizado para substituir o seu nome e permitir que as informações sejam incluídas nos resultados finais do estudo. Toda nova pesquisa a ser feita com o seu sangue será submetida para aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Direito de ser mantido atualizado

Os participantes serão mantidos atualizados sobre os resultados parciais das pesquisas que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Custos

Os procedimentos e exames também serão fornecidos gratuitamente. Você não receberá qualquer pagamento ou remuneração decorrente de sua participação nesta pesquisa, que é inteiramente voluntária.

Você receberá uma cópia deste documento e o original será arquivado em seu prontuário.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Radioterapia adjuvante hipofracionada em sarcoma de extremidades: estudo fase II."

Declaro ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li descrevendo o Projeto de Pesquisa "Radioterapia adjuvante hipofracionada em sarcoma de extremidades: estudo fase II.", tendo tido oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relacionadas a este estudo, cujo pesquisador principal é o Dr. Elton Trigo Teixeira Leite. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação de meu ente querido é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em meu ente querido participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável: _____
Rubrica do pesquisador: _____

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual: *(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____
Dr. Elton Trigo Teixeira Leite

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável: _____
Rubrica do pesquisador: _____

Original Article

Neoadjuvant stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for soft tissue sarcomas of the extremities

Elton Trigo Teixeira Leite*, Rodrigo Ramella Munhoz, Veridiana Pires de Camargo, Luiz Guilherme Cernaglia Aureliano de Lima, Daniel Cesar Seguel Rebolledo, Carlos Eduardo Bravin Maistro, Fábio de Freitas Busnardo, Fábio de Oliveira Ferreira, João Victor Salvajoli, Heloisa de Andrade Carvalho

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 January 2021
Received in revised form 14 June 2021
Accepted 16 June 2021
Available online 22 June 2021

Keywords:

Soft tissue sarcoma
Sarcomas
Radiotherapy
SABR
Hypofractionation
Extremities

ABSTRACT

Background: Soft tissue sarcomas (STS) comprise a diverse group of mesenchymal malignancies that require multidisciplinary care. Although surgery remains the primary form of treatment for those with localized disease, radiation therapy (RT) is often incorporated either in the neo- or adjuvant setting. Given the development of modern RT techniques and alternative dosing schedules, stereotactic ablative radiotherapy (SABR) has emerged as a promising technique. However, the current role of SABR in the treatment of STS of the extremities remains uncertain.

Methods and Materials: This was a single-center, prospective, single-arm phase II trial. Patients with localized STS who were candidates for limb-preservation surgery were included. Experimental treatment consisted of SABR with 40 Gy in 5 fractions, administered on alternate days, followed by surgery after a minimum interval of 4 weeks. The primary outcome was the rate of wound complication. Secondary outcomes included 2-year local control (LC), metastasis-free survival (MFS), cancer-specific survival (CSS), and overall survival (OS) rates (and other toxicities).

Results: Twenty-five patients were enrolled between October 2015 and November 2019 and completed the treatment protocol. The median rate of histopathologic regression was 65% (range 0–100) and 20.8% of tumors presented pathologic complete response (pCR). Wound complications were observed in 7/25 patients (28%). Three patients underwent disarticulation by vascular occlusion after plastic reconstruction and one patient was amputated by grade 3 limb dysfunction. After a median follow up of 20.7 months, the 2-year estimated risk of local recurrence, distant metastasis and cause-specific death were 0%, 44.7% and 10.6% respectively.

Conclusions: Neoadjuvant SABR appears to improve the pCR for patients with eSTS, with acceptable rate of wound complications. Nevertheless, this benefit should be weighed against the risk of late of vascular toxicity with SABR regimen since, even in a short median follow-up, a higher rate of amputation than expected was observed. A larger sample size with longer follow-up is necessary to conclude the overall safety of this strategy.

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 161 (2021) 222–229

Soft tissue sarcomas (STS) comprise a highly heterogeneous group of malignancies of mesenchymal origin, and frequently arise in the extremities (eSTS) [1]. The gold standard of eSTS treatment is wide surgical excision, which aims to preserve the limb with minimal functional loss. In this approach, the role of radiotherapy (RT) is to increase local control rates [2,3].

The appropriate timing of RT in relation to surgery remains controversial. A large randomized trial from the NCI Canada Clinical Trial Group compared neoadjuvant and adjuvant RT. Similar rates

of local control between arms were demonstrated. Neoadjuvant RT was associated with a higher rate of wound complications compared to adjuvant RT (35% versus 17%) [4]. However, with longer follow-up, more late toxicities such as fibrosis, joint stiffness, and edema resulting in worse functional outcomes were reported with postoperative RT [5,6]. With this in consideration, wound complications can be amendable, and to avoid long-term toxicities and optimize functional outcomes, the use of preoperative RT has increased in recent years [7].

Conventionally, preoperative RT involves a total dose of 50 Gy delivered in 1.8–2 Gy fractions over five weeks [8]. However, there is a global trend to shorten RT schemes, which is aimed at improving patient convenience in tumors where there is a radiobiological

* Corresponding author at: Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, Av. Dr Arnaldo, 251, São Paulo, São Paulo 01246-000, Brazil.
E-mail address: elton.leite@hc.fm.usp.br (E.T.T. Leite).

rationale for this approach. Prescription dose and fraction size are defined based on the linear quadratic model which describes the relationship between the cell survival curve and total dose and dose per fraction. This curve has two components: α and β , and tissue radiosensitivity is defined by the α/β ratio. STS cells present a low α/β ratio [9,10], hence, hypofractionated schemes may achieve better tumor response [11]. Efficiency and safety of preoperative hypofractionation in STS were demonstrated in several trials [12–18] that prescribed equivalent doses in 2 Gy fractions (EQD2) lower than 50 Gy.

Sarcomas are marked by a diverse radiosensitivity, and select subtypes are considered resistant to RT. In theory, dose escalation may enhance the efficacy of RT, and increase pathologic response and local control. Consequently, increasing the dose may also increase cutaneous and subcutaneous toxicity. To address this, stereotactic ablative radiotherapy (SABR), a technique that reduces the dose on surrounding tissues, may allow for safer dose escalation [19]. Thus, we conducted a prospective, single arm trial to evaluate the safety of SABR as a neoadjuvant treatment for localized eSTS and explored the effect of dose-escalated RT for a radioresistant tumor.

Methods

Patients and study design

This is a single arm phase II clinical trial conducted at “Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo”, a high-volume, academic tertiary cancer center. The study was approved by the local ethics committee and conducted in accordance with guidelines for Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. Signed informed consent was obtained from all participants.

The inclusion criteria were: (1) age >18 years; (2) patients with eSTS, defined as those with upper extremity (between the fingers and the medial border of the scapula) or lower extremity (between the toes and the upper border of the iliac crest, excluding internal pelvic tumors) tumors confirmed by biopsy, with any histology and any size; (3) patients with indication for limb salvage surgery; (4) clinical conditions for surgery. The exclusion criteria were patients who: (1) received previous RT for the same limb; (2) <10 cm, low grade AND superficial tumors; (3) received previous excisional biopsy or surgery; (4) have intra-articular lesions; (5) those with pathologic bone fractures; (6) have measurable limb dysfunction; (7) have absolute contraindications to perform magnetic resonance imaging (MRI), and (8) biopsy-proven lymph node involvement or distant metastasis.

Intervention

All patients underwent a complete physical examination, limb MRI, computed tomography (CT) of thorax, abdomen, and pelvis, before being registered into the trial. Neoadjuvant chemotherapy was allowed and indicated following multidisciplinary discussions on a case-by-case basis. Chemotherapy consisted primarily of ifosfamide and anthracycline-based regimens, and a minimum interval of 1 week was required before RT commencement. The prescription dose of SBRT was 40 Gy in 8 Gy fractions administered every other day using intensity modulated radiotherapy (IMRT) and imaging guidance. This fractionation was chosen based on radiobiological principles. Assuming an $\alpha/\beta = 2.0$ –4.0 for STS, and using the linear quadratic model, the EQD2 for our treatment strategy was 80–100 Gy.

All patients underwent CT simulation with customized vacuum bag and positioning favoring field entries and patient comfort. The images were acquired on the CT Big Bore equipment with 3 mm slice thickness, with the use of intravenous contrast material. For

the RT planning, the gross target volume (GTV) was defined based on MRI fusion, clinical target volume (CTV) was generated by 0.3–0.5 cm radial and 2–3 cm longitudinal margins, avoiding skin, bone and respecting the muscle compartment. Planning target volume (PTV) was created with a geometric margin of 0.3 cm from CTV. All patients were treated with IMRT (VMAT technique) plans generated with Monaco (Elekta™) planning system version 5.11.01 using 6 MV X-rays. The VMAT plans were done with multiple arcs so that at least 95% of the PTV received 100% of the dose. In cases where the tumor was close to the skin, the skin flash tool was used. Metrics to evaluate dose–volume parameters related to PTV coverage included D90% (dose covering 90% of the PTV), V100% (percentage of the volume receiving 100% of the prescribed dose), conformity index (CI) (CI = Prescription isodose volume/PTV volume), ratio between the volume involved by the isodose curve corresponding to 50% of the prescription dose and the PTV (R_{50}) (R_{50} = Volume of the 50% of prescription isodose/PTV volume) and heterogeneity index (HI) (HI = Highest dose received by 5% of PTV/lowest dose received by 95% of PTV) [20]. In relation to the skin dose, maximum dose (D_{max}), and the volumes receiving 40 Gy 35 Gy, 30 Gy, 25 Gy and 20 Gy (V40 Gy, V35 Gy, V30 Gy, V25 Gy, V20 Gy, respectively), were evaluated. Only brachial plexus dose constraint was used for planning: 27 Gy, 5.4 Gy/fraction, D_{max} or <5 cc receiving 30.5 Gy (6.1 Gy/fraction). A restriction for bones (mean dose <20 Gy) was used to guide the optimization.

During the dose delivery, reproducibility evaluation was performed by daily cone-beam computed tomography (CBCT), image-guided radiation therapy (IGRT), and setup variations were corrected before each fraction.

Following a minimum four-week interval from SABR, all patients were reevaluated and completed a MRI reassessment prior to being operated. The goal of surgery was the complete tumor resection with wide margins whenever feasible, aiming at optimal limb function preservation. The type of wound closure was at the discretion of the surgical oncologist and/or plastic surgeon. The surgical specimens were reviewed by central pathologist and pathological complete response (pCR) was defined as greater than or equal to 95% regressive changes (or less than 5% residual visible tumor cells) [21,12].

Outcome assessments

All patients were assessed during their RT, and bi-weekly until surgery. Thereafter, patients were followed-up monthly for the first 6 months, at 6-month intervals until 3-years after surgery, and then annually up to the 10-year point or death. Adverse events (AEs) were assessed at each follow-up point using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 [22]. Late AEs were defined as those that occurred after 3 months of surgery. Limb MRI, chest/abdomen CT were performed every 4 months during the first 3 years, every 6 months in the fourth and fifth years and then annually until study completion. For low grade STS, limb MRI, chest/abdomen CT were performed at 6-month intervals during the first 3 years and then annually until study completion.

Endpoints

The primary outcome was the rate of wound complications within 4 months after surgery (debridement, operative drainage, secondary wound closure or wound management such as aspiration of seroma), and need for intravenous antibiotics. The secondary objectives were: (1) Preoperative edema and dermatitis; (2) rate of histopathologic regression and pCR; (3) postoperative subcutaneous fibrosis, lymphedema, >three months limb function and bone fracture; (4) Local relapse-free survival (LRFs),

metastasis-free survival (MFS), cancer-specific survival (CSS), and overall survival (OS).

Statistical analysis

Based on data from previous prospective trials⁴, we set a wound complication rate of 35% as a baseline rate and 47% as the higher level of acceptance with a power of 80% at a one-sided type 1 error of 0.05, requiring an accrual of 25 eligible patients to test a non-inferiority/superiority hypothesis [23]. All final results were performed on the study database, which was frozen on July 16, 2020. The follow-up time was measured from SABR to event point. Patients' characteristics were presented by frequency and proportions for the categorical variables, and mean, median, standard deviation, minimum and maximum value for continuous variables. Kaplan–Meier was used to estimate LRFS, MFS, CSS, OS. IBM SPSS Statistics Software v.21 (Chicago, Illinois) was used for the analysis. All testing was performed at the 0.05 significance level.

Results

From October 2015 to November 2019, 32 patients were assessed for eligibility. Of those, 7 patients were excluded because they did not meet inclusion criteria ($n = 4$), or protocol deviation ($n = 1$), or underwent primary unplanned amputation ($n = 2$) (Fig. 1). The remaining 25 patients were enrolled in the study, and completed the intervention. Clinical and pathologic characteristics of the study participants are listed in Tables 1 and 2, respectively. The vast majority of patients were diagnosed with locally advanced STS (92% of T2b tumors) and lower limb was the most

Fig. 1. Consort diagram.

Table 1
Patients characteristics.

Clinical/pathologic characteristics		N	%
Gender	Female	11	44%
	Male	14	56 %
Age (years)	Median (range)	42	
		(19–76)	
Location	Upper arm	5	20 %
	Forearm	5	20%
	Upper leg	14	56%
	Lower leg	1	4%
Tumor grade*	Low	5	21.7%
	High	18	78.3%
Stage	T1b	2	8%
	T2b	23	92%
Chemotherapy	No	20	80%
	Yes	5	20%
Histology	Leiomyosarcoma	2	8%
	Well differentiated liposarcoma	1	4%
	Dedifferentiated liposarcoma	1	4%
	Myxoid Liposarcoma	3	12%
	Myxofibrosarcoma	1	4%
	Neurofibromatous neoplasm of uncertain biological potential	1	4%
	Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma	1	4%
	Undifferentiated sarcoma	9	36%
	Synovial sarcoma	3	12%
	Lipomatous solitary fibrous tumor	1	4%
Pre- SABR size (cm)	Median (range)	14 (4.1–26)	
	Mean (SD)	13.95 (6–17)	

SABR = Stereotactic ablative radiotherapy; SD = standard deviation.

* Two tumors grade were not described: Neurofibromatous neoplasm of uncertain biological potential and Lipomatous solitary fibrous tumor (classified as intermediate risk).

Table 2
Patients surgical characteristics and pathological features.

Pathologic features		N (Min-max)	%
Tumor size	Median (range)	10.5 (0.2–26)	
	Mean (SD)	12.4 (6.6)	
Surgical margins	Wide	13	52%
	Close	11	44%
	Positive	1	4%
Reconstruction	Primary closure	17	68%
	Skin flap	5	20%
	Skin graft	3	12%
Histopathological regression (%)	Median (range)	65 (0–100)	
	Mean (SD)	62.2 (29.6)	
pCR		5	20.8%

SD = standard deviation; pCR = pathological complete response.

common location (60%). The median tumor size pre-SABR was 14 cm (range 4.1–26 cm) and 78.3% of the patients had high grade STS. The median V100% and D90% were 95% (85–99.9) and 40.7 Gy (37.9–41.5), respectively. The median CI, R_{50} and HI were 1 (0.8–1.3), 2 (1.2–3.3) and 1.1 (0.9–1.3), respectively.

The median time from SABR to surgery was 60 days (27–91). The median tumor size after SABR was 10.5 cm (0.2–26 cm). Twenty-four patients underwent surgery with negative margins and 1 patient (4%) had positive margin. The median rate of histopathologic regression was 65% (0–100), and five tumors (20.8%) presented a pathologic complete response. One patient was diagnosed with undifferentiated spindle-cell neoplasm by biopsy, however, after surgery, the conclusive pathology was neurofibromatous neoplasm of uncertain biological potential. This patient was excluded from subsequent outcome analyses. Wound

closure was primary in 17 patients (68%), with skin flap in five (20%), and skin graft in three (12%).

After SABR, Grade >2 and >3 radiation-dermatitis were observed in 12 (48%) and five (20%) patients, respectively. Two patients (8%) showed grade 2 edema and no grade >3 edema was observed before tumor resection. Wound complications were observed in 7 patients (28%). This rate was low enough to refute the null hypothesis of 47% acceptable rate of wound complication (CI 10.4%–45.6%, $p = 0.0285$) and similar to literature baseline rate

of 35% ($p = 0.2315$), confirming that the study met its primary objective. Secondary closure of the wound was required in two patients (8%). In this analysis, skin dosimetric findings (D_{max} , V20Gy, V25Gy, V30Gy, V35Gy, V40Gy), tumor size, rate of histopathologic regression and type of wound closure were not related to wound complication (Supplemental material 1).

Cumulative rates of grade ≥ 1 and grade 2 late subcutaneous fibrosis were 34.7% and 4.3% respectively. The proportion of patients with Grade ≥ 1 and grade 2 late edema were 21.7% and

Table 3
Individual data of included patients.

Patient number	Histology	Location	Pre SABR Size (cm)	Final tumor Size (cm)	Regression (%)	Wound Closure	Wound Complication (definition)	Amputation (reason)	Local Recurrence	Distant Metastasis	Death (cause)
1	Undifferentiated sarcoma	Forearm	12	9.5	75	Skin graft	No	–	No	No	No
2	Myxoid Liposarcoma	Upper leg	9.5	9.1	99	Primary	Yes (Debridement)	–	No	No	No
3	Synovial sarcoma	Forearm	4.1	3.2	10	Primary	No	–	Yes	Yes	No
4	Myxoid Liposarcoma	Lower leg	22.5	18	0	Primary	No	–	No	Yes	No
5	Lipomatous solitary fibrous tumor	Upper leg	15	13	57	Skin flap	Yes (Secondary wound closure)	Vascular occlusion	No	No	No
6	Well differentiated liposarcoma	Upper leg	7	10.2	35	Primary	No	–	No	No	No
7	Leiomyosarcoma	Upper leg	8.8	7.2	40	Primary	Yes (Debridement)	–	No	No	No
8	Synovial sarcoma	Forearm	5.5	4	65	Primary	No	–	No	Yes	No
9	Undifferentiated sarcoma	Upper arm	14.1	10.5	75	Skin flap	No	Motion dysfunction Grade 3	No	Yes	No
10	Malignant peripheral nerve sheath tumor	Upper leg	10	9.6	40	Primary	No	–	No	Yes	Yes (STS death)
11	Undifferentiated sarcoma	Upper leg	12.6	12.3	65	Primary	No	–	No	No	No
12	Undifferentiated sarcoma	Upper leg	16.8	14	100	Primary	Yes (Debridement)	–	No	No	No
13	Myxofibrosarcoma	Upper leg	23.2	18	90	Primary	No	–	No	Yes	No
14	Leiomyosarcoma	Upper leg	23.5	19.2	50	Skin graft	Yes (intravenous antibiotic)	–	No	Yes	Yes (STS death)
15	Undifferentiated sarcoma	Upper leg	26	26	95	Skin graft	No	Flap arterial occlusion	No	Yes	No
16	Neurofibromatous neoplasm of uncertain biological potential	Forearm	8	5.3	40	Primary	No	–	NA	NA	No
17	Undifferentiated sarcoma	Forearm	8	9	90	Skin flap	Yes (Secondary wound closure)	–	No	No	No
18	Myxoid Liposarcoma	Upper leg	17	15	98	Primary	No	–	No	No	No
19	Malignant peripheral nerve sheath tumor	Upper arm	15	19	50	Skin flap	No	–	No	Yes	No
20	Undifferentiated sarcoma	Upper leg	21	21.2	35	Primary	Yes (Debridement)	–	No	No	Yes Cardiac death
21	Undifferentiated sarcoma	Upper arm	20.5	23.5	50	Skin flap	No	Flap arterial occlusion	No	Yes	No
22	Synovial sarcoma	Upper leg	16	10	80	Primary	No	–	No	Yes	No
23	Undifferentiated sarcoma	Upper arm	14	0.2	100	Primary	No	–	No	No	No
24	Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma	Upper arm	7.9	6.4	25	Primary	No	–	No	No	No
25	Dedifferentiated liposarcoma	Upper leg	10.8	17.3	90	Primary	No	–	No	No	No

NA = non applicable.

4.3% respectively. Grade ≥ 2 joint range of motion decreased in 13% of patients and 1 patient (4.3%) presented grade 3 toxicity (the patient underwent amputation 20 months after conservative surgery and then, excluded from local control analysis). One patient developed a bone fracture 2 months after surgery. Three additional patients were submitted to amputation as a result of vascular complications and then excluded from local control analyses after the procedure. The summary of all patients is depicted in Table 3.

After a median follow up of 20.7 months (6.9–55.7), 24 patients were included in the survival analysis and 4 patients, submitted to amputation. These patients were excluded from local control analysis following the procedure. One patient presented local failure after 26 months of treatment and 11 patients presented distant

metastasis. Three patients died, being 2 from STS. The 2-year estimated risk of local recurrence, distant metastasis and cause-specific death were 0%, 44.7% and 10.6% respectively (Figs. 2 and 3).

Discussion

Stereotactic ablative radiation therapy has the ability to deliver high doses per fraction with a greater capacity for dose conformity reducing surrounding tissues irradiation. With the advent of SABR, it is possible to deliver higher therapeutic biological doses, while shortening the treatment time. It is known that higher regressive changes (e.g. necrosis) may be a surrogate for better disease-free survival in STS [12,24]. However, conventional dose escalation

Fig. 2A. Kaplan-Meier of local relapse-free survival.

Fig. 2B. Kaplan-Meier of metastasis-free survival.

Fig. 3A. Kaplan–Meier of cause-specific survival.

Fig. 3B. Kaplan–Meier of cause-specific survival.

may increase the risk of wound complication [10]. Our study had the objective of achieving a higher tumor response with a short treatment schema with acceptable rates of toxicity. Considering the same pathological criteria, the rates of pCR after conventional preoperative RT (50 Gy in 2 Gy fractions) are about 8–10% [12,25]. In the present study the rate of pCR was 20.8%, corroborating the hypothesis that a higher biological dose has a greater potential for tumor death.

In our trial, seven patients (28%) presented wound complications, and two of them required reoperation (8%). A meta-analysis composed of a total of 5628 patients showed an overall wound complication rate of 30.2% (95%CI 26.56–33.47), and a reoperation rate of 13.37% (95%CI 10.21–16.52) [26]. O'Sullivan et al. published a phase 2 trial that evaluated the impact of image-

guided-modulated radiotherapy on morbidity reduction, including wound complication, in patients with lower limb STS submitted to preoperative RT [27]. This trial's results highlight the safety and efficacy of this approach as only 30.5% of patients developed wound complications. Our study found higher rates of wound complications in the lower limb (40%) than that of the meta-analysis. One explanation may be the larger tumor size (median of 16 cm; range 7–26 cm) in our population. Nevertheless, our data is comparable to NCIC SR2 trial [4], which demonstrated a rate of 43% of wound complications.

The present trial also showed acceptable rates of late toxicities when compared to the literature. Considering late moderate toxicity as grade ≥ 2 , Wang et al. [28] achieved a significant reduction in these rates, comparing patients submitted to IGRT treatment to

historical results. The rate of moderate late fibrosis and edema was comparable with the results of this study. Regarding joint motion, grade ≥ 2 joint stiffness was lower than reported by the NCIC SR2 trial (13% vs. 17.8%) [6]. It is important to mention that four patients underwent amputation. One patient presented grade 3 motion decreased (total limb dysfunction) in the immediate post-operative time with no function improvement and opted for radical surgery. Two patients were submitted to disarticulation due to arterial occlusion of the flap and 1 patient was amputated due to arterial occlusion distal to the reconstruction region, with infarction and tissue necrosis after an attempt of conservative management. A multidisciplinary carefully evaluation was performed, and all the correspondent RT plans were reviewed and the exact locations of vascular occlusions were matched. The blocked segments did not receive significant dose, but it is prudent to consider neoadjuvant treatment as part of a complex set of risk factors such as tumor size, location, surgery timing, complexity of reconstruction, immediate postoperative period, use of vasoactive drugs and medical comorbidities. We must not neglect as well, a probable indirect vascular effect in the surgical outcomes induced by delivery of high radiation doses. SABR is not usually associated with surgery, and this was not previously described. Yet, after high-dose radiation, an increase of vascular permeability and apoptosis may occur, with exacerbation of platelet aggregation and thrombosis formation due to vascular endothelial injury, which further blocks the blood vessel [29,30]. This is observed in the tumor microenvironment, but the underlying tissues could also have been exposed to this effect.

Reducing the number of fractions from 25 to 5, there is a potential benefit for patient adherence to the treatment, as well as an indisputable improvement in convenience. Shortening treatment duration from 5 weeks to 1.5 weeks could ease the burden on the healthcare system. Several studies have evaluated the safety and efficacy of hypofractionation in preoperative RT in limb STS [15–18,31] however data on hypofractionation with dose escalation with SABR is limited. Kubicek et al. [32] reported the initial experience of neoadjuvant SABR. In this prospective trial, 13 patients were treated with 35–40 Gy in 5 fractions. After an initial follow-up 270 days, 4 patients were submitted to planned vacuum-assisted wound closure and no other major wound complications were seen. The median rate of tumor necrosis was 60% (10–95), which is comparable to 65% (0–100) of histopathological regression presented in our trial.

SABR is a promising treatment strategy for several neoplasms, mainly radioresistant tumors. There are some limitations to our study. It's a prospective single-arm study and thus comparisons to other trials should be performed with caution. Furthermore, there is the risk of selection bias. Our institution is a referral center for the treatment of STS, and therefore receives patients with more advanced disease. Regardless of that, we were able to accrue 25 patients in 4 years, about one every two months, mostly in locally advanced stages, which can be considered a high-volume medical center. Thus, we consider refining the selection criteria, enlarging the sample size and, with a longer follow-up, provide more data about late toxicity, mainly vascular complications. Until this present moment, neoadjuvant SABR for eSTS should be limited to clinical trials and a long-term randomized study is necessary to compare that modality to conventional RT.

Conclusion

Neoadjuvant SABR appears to improve the pCR for patients with eSTS, with acceptable rate of wound complications. Nevertheless, this benefit should be weighed against the risk of late of vascular toxicity with SABR regimen since, even in a short median follow-

up, a higher rate of amputation than expected was observed. A larger sample size with longer follow-up is necessary to conclude the overall safety of this strategy.

Conflict of interest

Authors have no potential conflicts of interest to disclose.

Funding

None.

Acknowledgments

We acknowledge the following contributors: Matt Jalink, Global Oncology Program, Fabio Y. Moraes, Department of Oncology, Queen's University; Antonio Eduardo Zerati, Milena Perez Mak, Rossana Lopez and Karina Moutinho, Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo, Universidade de Sao Paulo.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.06.027>.

References

- [1] Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol* 2010;21:1106–11. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp415>.
- [2] Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14:859–68. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.3.859>.
- [3] Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16:197–203. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.197>.
- [4] O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *The Lancet* 2002;359:2235–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09292-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09292-9).
- [5] Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, Turcotte R, Catton CN, Wunder JS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4472–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.03.084>.
- [6] Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75:48–53. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.12.020>.
- [7] Lazarev S, McGee H, Moshier E, Ru M, Demicco EG, Gupta V. Preoperative vs postoperative radiation therapy in localized soft tissue sarcoma: nationwide patterns of care and trends in utilization. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:e507–16. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2017.04.010>.
- [8] Pisters PW, O'Sullivan B, Maki RG. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2007;25:1003–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.8525>.
- [9] Reitan JB, Kaalhus O. Radiotherapy of liposarcomas. *Br J Radiol* 1980;53:969–75. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-53-634-969>.
- [10] Haas RL, Miah AB, LePechoux C, DeLaney TF, Baldini EH, Alektiar K, et al. Preoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma; past, present and future perspectives on dose fractionation regimens and combined modality strategies. *Radiother Oncol* 2016;119:14–21. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.002>.
- [11] Thames HD, Suit HD. Tumor radioresponsiveness versus fractionation sensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:687–91. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(86\)90081-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(86)90081-7).
- [12] Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, Forscher C, Nelson SD, Selch M, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3203–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.13.3203>.
- [13] Mack LA, Crowe PJ, Yang JL, Schachar NS, Morris DG, Kurien EC, et al. Preoperative chemoradiotherapy (modified Eilber protocol) provides maximum local control and minimal morbidity in patients with soft tissue

- sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12:646–53. <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.03.064>.
- [14] Temple CLF, Ross DC, Magi E, DiFrancesco LM, Kurien E, Temple WJ. Preoperative chemoradiation and flap reconstruction provide high local control and low wound complication rates for patients undergoing limb salvage surgery for upper extremity tumors. *J Surg Oncol* 2007;95:135–41. <https://doi.org/10.1002/jso.20629>.
- [15] Ryan CW, Montag AG, Hosenpud JR, Samuels B, Hayden JB, Hung AY, et al. Histologic response of dose-intense chemotherapy with preoperative hypofractionated radiotherapy for patients with high-risk soft tissue sarcomas. *Cancer* 2008;112:2432–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.23478>.
- [16] MacDermid DM, Miller LL, Peabody TD, Simon MA, Luu HH, Haydon RC, et al. Primary tumor necrosis predicts distant control in locally advanced soft-tissue sarcomas after preoperative concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1147–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.015>.
- [17] Soyfer V, Corn BW, Kollender Y, Issakov J, Dadia S, Flusser G, et al. Hypofractionated adjuvant radiation therapy of soft-tissue sarcoma achieves excellent results in elderly patients. *Br J Radiol* 2013;86:20130258. <https://doi.org/10.1259/bjr/20130258>.
- [18] Kosela-Paterczyk H, Szacht M, Morysiński T, Ługowska I, Dziewirski W, Falkowski S, et al. Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol (EJSO)* 2014;40:1641–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.05.016>.
- [19] Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:326–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.042>.
- [20] Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010;37:4078–101. <https://doi.org/10.1118/1.3438081>.
- [21] Shah D, Borys D, Martinez SR, Li CS, Tamurian RM, Bold RJ, et al. Complete pathologic response to neoadjuvant radiotherapy is predictive of oncological outcome in patients with soft tissue sarcoma. *Anticancer Res* 2012;32:3911–5.
- [22] US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2009. p. 03.
- [23] Chow S, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research. 2nd ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series; 2008. p. 86.
- [24] Walshaw R, Gahelnabi Z, Wylie J, Shenjere P, Choudhury A. Pathological response to preoperative treatment as a predictor of cancer outcome in the treatment of soft-tissue sarcoma. *Clin Oncol* 2015;27:544. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.087>.
- [25] Canter RJ, Martinez SR, Tamurian RM, Wilton M, Li CS, Ryu J, et al. Radiographic and histologic response to neoadjuvant radiotherapy in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2578–84. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1156-3>.
- [26] Slump J, Bastiaannet E, Halka A, Hoekstra HJ, Ferguson PC, Wunder, et al. Risk factors for postoperative wound complications after extremity soft tissue sarcoma resection: A systematic review and meta-analyses. *J Plastic Reconstr Aesth Surg* 2019;72:1449–64. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.05.041>.
- [27] O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, Sharpe MB, Chung PW, Catton CN, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013;119:1878–84. <https://doi.org/10.1002/cncr.27951>.
- [28] Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, Kane JM, Li XA, Lucas D, et al. Significant reduction of late toxicities in patients with extremity sarcoma treated with image-guided radiation therapy to a reduced target volume: results of radiation therapy oncology group RTOG-0630 trial. *J Clin Oncol* 2015;33:2231. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.5828>.
- [29] Nivet A, Schlienger M, Clavère P, Huguet F. Effects of high-dose irradiation on vascularization: Physiopathology and clinical consequences. *Cancer Radiother* 2019;23:161–7. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.05.009>.
- [30] Dahan M, Levi S, Luccardini C, Rostaing P, Riveau B, Triller A. Diffusion dynamics of glycine receptors revealed by single-quantum dot tracking. *Science* 2003;302:442–5. <https://doi.org/10.1126/science.1088525>.
- [31] Pennington JD, Eilber FC, Eilber FR, Singh AS, Reed JP, Chmielowski B, et al. Long-term outcomes with ifosfamide-based hypofractionated preoperative chemoradiotherapy for extremity soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2018;41:1154–61. <https://doi.org/10.1097/JCO.0000000000000443>.
- [32] Kubicek GJ, LaCouture T, Kaden M, Kim TW, Lerman N, Khirizman P, et al. Preoperative radiosurgery for soft tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2018;41:86–9. <https://doi.org/10.1097/JCO.0000000000000236>.

REFERÊNCIAS

- 1 American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2019. Último acesso 19 de fevereiro de 2021.
- 2 Singer S, Nielsen T, Antonescu CR. Molecular biology of soft tissue sarcoma. In: Vt D, Ts L, Sa R, editors. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1522–32.
- 3 Malawer MM, Helman LJ, O’Sullivan B: Sarcomas of bone. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P 1578-1609.
- 4 WHO Classification of tumors Editorial Board. Soft tissue and bone tumors. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumors series, 5th ed.; vol 3).
- 5 Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CDM, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. 2006;119(12):2922–30.
- 6 Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol*. 2010;21(5):1106–11.

7 Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg.* 1993;217(1):72–7.

8 Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2719–25

9 Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196:305-15.

10 White LM, Wunder JS, Bell RS, O’Sullivan B, Catton C, Ferguson P, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1439–45.

11 Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197–203.

12 Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):859–68

13 O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9325):2235–41.

14 Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, Turcotte R, Catton CN, Wunder JS, Chabot P, Hammond A, Benk V, Isler M, Freeman C, Goddard K, Bezjak A, Kande IRA, Sadura A, Day A, James K, Tu D, Pater J, Zee B. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 15;20(22):4472-7.

15 Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Hammond A, Benk V, Kandel R, Goddard K, Freeman C, Sadura A, Zee B, Day A, Tu D, Pater J; Canadian Sarcoma Group; NCI Canada Clinical Trial Group Randomized Trial. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol*. 2005 Apr;75(1):48-53.

16 Haas RLM, Miah AB, LePechoux C, DeLaney TF, Baldini EH, Alektiar K, et al. Preoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma; past, present and

future perspectives on dose fractionation regimens and combined modality strategies. *Radiother Oncol*. 2016;119(1):14–21.

17 Lazarev S, McGee H, Moshier E, Ru M, Demicco EG, Gupta V. Preoperative vs postoperative radiation therapy in localized soft tissue sarcoma: Nationwide patterns of care and trends in utilization. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(6):e507–16.

18 Marta GN, Coles C, Kaidar-Person O, Meattini I, Hijal T, Zissiadis Y, et al. The use of moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer in clinical practice: A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;156(103090):103090.

19 Royce TJ, Lee DH, Keum N, Permpalung N, Chiew CJ, Epstein S, et al. Conventional versus hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: A meta-analysis of randomized noninferiority trials. *Eur Urol Focus*. 2019;5(4):577–84.

20 Joiner MC, Kogel AJ. The linearquadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In New York, NY: Oxford University Press; 1997. p. 106–12.

21 Thames HD, Suit HD. Tumor radioresponsiveness versus fractionation sensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12(4):687–91.

22 Pisters PW, O'Sullivan B, Maki R. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2007;25(8): 1003–8.

23 Koseła-Paterczyk H, Szacht M, Morysiński T, Lugowska I, Dziewirski W, Falkowski S, Zdzienicki M, Pieńkowski A, Szamotulska K, Switaj T, Rutkowski P. Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Dec;40(12):1641-7.

24 Scott JG, Berglund A, Schell MJ, Mihaylov I, Fulp WJ, Yue B, et al. A genome-based model for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):202–11.

25 Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, Mehta MP, Ryu S, Steinberg M, Timmerman R, Welsh JS, Rosenthal SA; American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; American College of Radiology. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1;76(2):326-32.

26 Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101:

Stereotactic body radiation therapy: The report of TG101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078–101.

27 Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer: Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2014;190(1):26–33.

28 Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(2):254–62.

29 Folkert MR, Bilsky MH, Tom AK, Oh JH, Alektiar KM, Laufer I, Tap WD, Yamada Y. Outcomes and toxicity for hypofractionated and single-fraction image-guided stereotactic radiosurgery for sarcomas metastasizing to the spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Apr 1;88(5):1085-91.

30 Chang UK, Cho WI, Lee DH, Kim MS, Cho CK, Lee SY, Jeon DG. Stereotactic radiosurgery for primary and metastatic sarcomas involving the spine. *J Neurooncol*. 2012 May;107(3):551-7.

31 Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50),1993. <http://icru.org>

32 Shah D, Borys D, Martinez SR, Li CS, Tamurian RM, Bold RJ, et al. Complete pathologic response to neoadjuvant radiotherapy is predictive of oncological outcome in patients with soft tissue sarcoma. *Anticancer Res* 2012;32: 3911–5.

33 Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, Forscher C, Nelson SD, Selch M, et al. Treatment- induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3203–9.

34 US Department of Health and Human Services. (2009). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. *National Institutes of Health, National Cancer Institute*, 4(03).

35 Chow S, Shao J, Wang H. Sample Size Calculations in Clinical Research. Ed. Chapman, Hall/c R C, editors. 2008. p. 86.

36 Walshaw R, Gahelnabi Z, Wylie J, Shenjere P, Choudhury A. Pathological response to preoperative treatment as a predictor of cancer outcome in the treatment of soft-tissue sarcoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27:544.

37 Canter RJ, Martinez SR, Tamurian RM, Wilton M, Li CS, Ryu J, et al. Radiographic and histologic response to neoadjuvant radiotherapy in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2578–84.

38 Gobo Silva ML, Lopes de Mello CA, Aguiar Junior S, D'Almeida Costa F, Stevanato Filho PR, Santoro Bezerra T, et al. Neoadjuvant hypofractionated radiotherapy and chemotherapy for extremity soft tissue sarcomas: Safety, feasibility, and early oncologic outcomes of a phase 2 trial. *Radiother Oncol* 2021c;159:161–7

39 Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010;116:4613–21.

40 Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv51–67.

41 Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Martin Broto J, Lopez Pousa A, Grignani G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: Final results of a randomized trial from Italian (ISG), Spanish (GEIS), french (FSG), and polish (PSG) sarcoma groups. *J Clin Oncol* 2020;38:2178–86.

42 Slump J, Bastiaannet E, Halka A, Hoekstra HJ, Ferguson PC, Wunder JS, et al. Risk factors for postoperative wound complications after extremity soft tissue sarcoma resection: A systematic review and meta-analyses. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019;72(9):1449–64.

43 O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, Sharpe MB, Chung PWM, Catton CN, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma: Phase 2 IMRT Sarcoma Study. *Cancer*. 2013;119(10):1878–84.

44 Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341–6.

45 Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, Kane JM, Li XA, Lucas D, et al. Significant reduction of late toxicities in patients with extremity sarcoma treated with image-guided radiation therapy to a reduced target volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2231–8.

46 Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol*. 2003;4(6):335–42.

47 Nivet A, Schlienger M, Clavère P, Huguet F. Effects of high-dose irradiation on vascularization: Physiopathology and clinical consequences. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de*. 2019;

48 Dahan M, Lévi S, Luccardini C, Rostaing P, Riveau B, Triller A. Diffusion dynamics of glycine receptors revealed by single-quantum dot tracking. *Science*. 2003;302(5644):442–5.

49 Burningham, Zachary, et al. "The epidemiology of sarcoma." *Clinical sarcoma research* 2.1 (2012): 14.

50 Censo do Ministério da Saúde do Brasil, 2018.
http://sbradioterapia.com.br/wpcontent/uploads/2019/08/Censo_RXT_MS_2018.pdf

51 Pennington JD, Eilber FC, Eilber FR, Singh AS, Reed JP, Chmielowski B, et al. Long-term outcomes with ifosfamide-based hypofractionated preoperative chemoradiotherapy for extremity soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(12):1154–61.

52 Kubicek GJ, LaCouture T, Kaden M, Kim TW, Lerman N, Khizman P, et al. Preoperative radiosurgery for soft tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(1):86–9.

53 Censo da Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2021.
https://sbradioterapia.com.br/wpcontent/uploads/2021/08/Relatorio_Projeto_RT_2030.pdf