








Radioterapia estereotáxica corporal vs. cirurgia para câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial: meta-análise atualizada envolvendo 29.511 pacientes incluídos em estudos comparativos

Gustavo Arruda Viani¹ , André Guimarães Gouveia² , Michael Yan³ ,
Fernando Konjo Matsuura¹ , Fabio Ynoe Moraes³ 

1. Departamento de Imagens Médicas, Oncologia e Hematologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP) Brasil.
2. Departamento de Radioterapia, Américas Centro de Oncologia Integrado, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Department of Oncology, Division of Radiation Oncology, Kingston General Hospital, Queen's University, Kingston (ON) Canada.

Recebido: 24 setembro 2021.

Aprovado: 11 fevereiro 2022.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia da *stereotactic body radiotherapy* (SBRT, radioterapia estereotáxica corporal) vs. cirurgia para câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial por meio de uma meta-análise de estudos comparativos. **Métodos:** Seguindo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* e *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*, foram realizadas buscas no PubMed, MEDLINE, Embase e Cochrane Library por estudos elegíveis. A meta-análise comparou as razões de risco (RR) para sobrevida global (SG), sobrevida específica para câncer (SEC) e controle local (CL). As análises de subgrupo e metarregressão avaliaram a associação de extensão da ressecção cirúrgica, ano de publicação do estudo, estadiamento do tumor, correspondência de escore de propensão, porcentagem de quimioterapia e porcentagem de acometimento linfonodal com SEC e SG. **Resultados:** Trinta estudos envolvendo 29.511 pacientes foram incluídos (grupo cirurgia: 17.146 pacientes e grupo SBRT: 12.365 pacientes). Houve diferença significativa a favor da cirurgia vs. SBRT na SG em 3 anos (RR = 1,35; IC95%: 1,22-1,44; I² = 66%) e na SEC em 3 anos (RR = 1,23; IC95%: 1,09-1,37; I² = 17%), mas não no CL em 3 anos (RR = 0,97; IC95%: 0,93-1,08; I² = 19%). Na análise de subgrupo para SG, nenhuma diferença significativa entre os grupos cirurgia e SBRT foi observada no subgrupo T1N0M0 (RR = 1,26; IC95%: 0,95-1,68; I² = 0%). Na análise de subgrupo para SEC, nenhuma diferença significativa foi detectada entre o subgrupo ressecção sublobar e o grupo SBRT (RR = 1,21; IC95%: 0,96-1,53; I² = 16%). **Conclusões:** A cirurgia geralmente resultou em melhor SG e SEC em 3 anos do que a SBRT; no entanto, vies de publicação e heterogeneidade podem ter influenciado esses achados. Já a SBRT produziu resultados de CL semelhantes aos da cirurgia, independentemente da extensão da ressecção cirúrgica. Esses achados podem ter implicações clínicas importantes para pacientes com comorbidades, idade avançada, baixa reserva pulmonar e outros fatores que possam contraindicar a cirurgia.

Descritores: Carcinoma pulmonar de células não pequenas/cirurgia; Radiocirurgia; Metanálise.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) é a principal causa de morte por câncer no mundo, com 2.206.771 novos casos e 1.796.144 mortes em 2020.⁽¹⁾ O CPCNP representa quase 87% dos diagnósticos de câncer de pulmão, e apenas 15% dos pacientes apresentam doença em estágio inicial.⁽²⁾ A introdução do rastreamento do câncer de pulmão na prática clínica, no entanto, resultará em mais pacientes sendo diagnosticados com doença em estágio inicial.⁽³⁾ No *National Lung Screening Trial*, aproximadamente 70% dos pacientes com câncer de pulmão diagnosticados por rastreamento por TC apresentam CPCNP em estágio I.⁽³⁾

Atualmente, a cirurgia é o tratamento padrão para pacientes com CPCNP em estágio inicial operável (estágios I ou II).⁽⁴⁾ No entanto, o CPCNP geralmente afeta pacientes idosos. Em um estudo com 27.844 pacientes com CPCNP submetidos a cirurgia, a mediana de idade foi de 67,2 anos. Além disso, nessa população, a incidência de complicações maiores foi de 9,1%.⁽⁵⁾ Idade mais avançada ($p < 0,001$) e doenças associadas ao tabagismo, como doença arterial coronariana ($p = 0,011$) e doença vascular periférica ($p \leq 0,001$), foram preditores de morbidade e mortalidade após a cirurgia.⁽⁵⁾

Nos últimos anos, resultados encorajadores com *stereotactic body radiotherapy* (SBRT, radioterapia

Endereço para correspondência:

Gustavo Arruda Viani. Rua Dr. Rubem Aloysio Monteiro Moreira, 155, CEP 14021-686, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Tel.: 55 16 3402-6584. Fax: 55 16 3402-1744. E-mail: gusviani@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

estereotáxica corporal) em pacientes com CPCNP inoperável despertaram o interesse em uma comparação direta entre cirurgia e SBRT em pacientes clinicamente operáveis.⁽⁶⁾ O curso padrão de SBRT para CPCNP em estágio I consiste em 1-5 tratamentos ao longo de 1 a 2 semanas com uma dose por fração de 10-34 Gy.^(7,8) A dose ablativa por fração utilizada com a SBRT aumenta a conveniência do paciente em virtude da redução da duração do tratamento, enquanto se traduz em uma *biologically effective dose* (BED, dose biologicamente eficaz) mais elevada, o que provavelmente produzirá uma melhor taxa de controle local do tumor.⁽⁹⁾

Ensaio randomizados iniciais comparando cirurgia e SBRT foram encerrados prematuramente em virtude do baixo número de pacientes participantes.⁽⁹⁾ Consequentemente, vários estudos e meta-análises comparando ambas as modalidades foram publicados.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ No entanto, os estudos publicados anteriormente careciam de rigor metodológico, e alguns aspectos clínicos básicos estavam ausentes. Portanto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma meta-análise de estudos comparando cirurgia e SBRT em pacientes com CPCNP em estágio inicial a fim de explorar aspectos clínicos e identificar possíveis diferenças para orientar futuros estudos relevantes.

MÉTODOS

Seguindo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE), foram realizadas buscas eletrônicas no PubMed, MEDLINE, Embase e Cochrane Library por estudos elegíveis publicados antes de 1º de janeiro de 2020. Os seguintes descritores ou termos médicos foram utilizados: ("non-small cell lung carcinoma" OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung neoplasms" OR "lung adenocarcinoma" OR "lung squamous cell carcinoma" OR "large cell lung cancer") AND ("surgery" OR "lobectomy" OR "sublobar resection" OR "limited resection" OR "sublobectomy" OU "segmentectomy" OU "wedge resection") AND ("stereotactic ablative radiotherapy" OR "stereotactic body radiotherapy" OR "SBRT" OR "SABR"). Apenas artigos em inglês foram incluídos, e as listas de referências dos estudos relevantes foram pesquisadas manualmente em busca de artigos potencialmente elegíveis.

Inclusão de estudos

Incluímos estudos comparativos de SBRT e cirurgia (lobectomia, segmentectomia ou ressecção em cunha) em pacientes com CPCNP em estágio inicial (T1-3N0M0). Apenas estudos que utilizaram esquema de SBRT com mediana da BED ≥ 100 Gy₁₀ foram incluídos na meta-análise final. Estudos randomizados e observacionais que utilizaram análise de escore de propensão ou outros métodos de ajuste estatístico para redução de viés foram incluídos na meta-análise. Meta-análises publicadas anteriormente foram incluídas adicionalmente na síntese quantitativa. Estudos sem comparações entre SBRT/radioterapia ablativa estereotáxica e cirurgia, relatos de caso e revisões foram excluídos.

Desfechos

Os desfechos estudados na meta-análise foram sobrevida global (SG), sobrevida específica para câncer (SEC) e controle local (CL) em 3 anos. Estudos que combinaram tratamentos em um dos braços comparativos ou estudos sem dados sobre SG, SEC e CL em 3 anos também foram excluídos.

Coleta de dados e avaliação da qualidade

Dois revisores (GAV e AGG) realizaram a triagem e a extração de dados dos estudos de forma independente utilizando um método padronizado, sendo as discrepâncias resolvidas por um terceiro revisor (FKM). Foram coletadas as seguintes informações: autor, ano de publicação, desenho do estudo, estadiamento, dose de SBRT, fracionamento do esquema de SBRT, características clínicas (sexo, idade, histologia e acompanhamento) e desfechos clínicos.

Análise estatística

A meta-análise dos resultados foi realizada com o ProMeta 3.⁽¹⁵⁾ Razões de risco (RR) e respectivos IC95% foram utilizados para a análise de dados dicotômicos. Os dados das curvas de sobrevida foram extraídos de acordo com os métodos descritos por Tierney et al.⁽¹⁶⁾ Quando os cálculos não foram possíveis ou não estavam disponíveis, as RR foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. Utilizamos o algoritmo iterativo proposto por Guyot et al.⁽¹⁷⁾ para encontrar soluções numéricas para as equações de Kaplan-Meier invertidas. A heterogeneidade foi estimada pelo cálculo do I² e pela estatística Q de Cochran. Na presença de heterogeneidade pelo modelo de efeito fixo, selecionou-se o modelo de efeitos aleatórios para estimar os resultados. A análise de sensibilidade foi realizada removendo individualmente cada estudo incluído. A análise de subgrupo foi realizada separando os estudos por tipo de cirurgia (lobectomia, ressecção sublobar ou ressecção cirúrgica mista), estadiamento T (T1N0M0, T1-2N0M0 ou T1-3N0M0), técnica cirúrgica (*video-assisted thoracic surgery* [VATS, videotoracoscopia] ou técnica cirúrgica mista) e uso de correspondência de escore de propensão (sim ou não). A análise de metarregressão foi realizada para determinar o efeito do ano de publicação, porcentagem de quimioterapia e porcentagem de acometimento linfonodal na SEC e na SG. Essas variáveis foram tratadas como variáveis contínuas. O viés de publicação foi avaliado por meio do teste de Egger, e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.⁽¹⁸⁾

RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 3.632 estudos. Após a exclusão de duplicatas e de publicações irrelevantes, 30 estudos foram selecionados para a meta-análise (Figura S1). Três estudos tinham grupos controle diferentes (lobectomia ou ressecção sublobar); esses grupos foram contados duas vezes como coortes separadas, gerando um total de 33 coortes para síntese quantitativa. No total, foram 26 estudos retrospectivos

com correspondência de escore de propensão, 1 ensaio clínico randomizado, 1 estudo retrospectivo com ajuste para covariáveis prognósticas e 2 estudos retrospectivos sem ajuste para covariáveis.^(9,19-47)

Ao todo, foram incluídos 29.511 pacientes com CPCNP em estágio inicial, sendo 17.146 submetidos à cirurgia e 12.365 tratados com SBRT. Lobectomia, ressecção cirúrgica mista e ressecção sublobar foram comparadas

com SBRT em 11, 10 e 6 estudos, respectivamente. Além disso, 3 estudos compararam separadamente lobectomia e ressecção sublobar com SBRT. VATS foi empregada isoladamente em 4 estudos; nos demais, foram utilizadas toracotomia aberta e VATS (Tabela 1). A dose de SBRT variou de 45 a 60 Gy, em 3 a 12 frações. Detalhes do desenho do estudo, número de pacientes, características clínicas, características do

Tabela 1. Resumo das características de todos os estudos incluídos na meta-análise.

Variáveis	Estudos, n	Pacientes, n	Mediana (variação)
Ensaio e estudos comparativos			
Ensaio randomizado	1	58	
Retrospectivo, correspondência de escore de propensão	26	24.917	
Retrospectivo, ajuste para covariáveis prognósticas	1	340	
Retrospectivo, outro(a)	2	4.196	
Total		29.511	
SBRT		12.365	
Cirurgia		17.146	
Pacientes			
Idade			
SBRT			73 (66-82)
Cirurgia			72 (65-82)
Sexo feminino, %			
SBRT			42 (3-65)
Cirurgia			40 (3-62)
Histologia, %			
Adenocarcinoma			
SBRT			47 (9-100)
Cirurgia			53 (14-100)
Carcinoma de células escamosas			
SBRT			30 (0-46)
Cirurgia			31 (0-43)
SBRT			
Dose total, Gy			48 (45-60)
Fração, n			4 (3-12)
Dose por fração, Gy			14 (5-20)
Mediana da BED > 100	30		
Período de acompanhamento, meses			
SBRT			31 (18-58)
Cirurgia			43 (16-58)
Estágio clínico			
T1N0	4	3.334	
T1-2N0	21	24.757	
T1-3N0	4	620	
Estágio I	1	800	
Tipo de cirurgia^a			
Mista	10	772	
Lobectomia	14	6.242	
Ressecção sublobar	9	10.132	
Técnica cirúrgica			
Mista	26	16.951	
Somente VATS	4	195	
Quimioterapia, %			
SBRT			1 (0-16)
Cirurgia			8 (0-15)
Acometimento linfonodal positivo			
SBRT			6,5 (1,0-75,7)
Cirurgia			11,0 (4,0-37,8)

SBRT: *stereotactic body radiotherapy* (radioterapia estereotáxica corporal); BED: *biologically effective dose* (dose biologicamente eficaz); e VATS: *video-assisted thoracic surgery* (videotoracoscopia). ^aTrês estudos relataram o uso de lobectomia e de ressecção sublobar.

tratamento e desfechos nos estudos incluídos estão descritos na Tabela S1. A Tabela S2 mostra um resumo das meta-análises anteriores⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ da literatura e da presente meta-análise.

Considerando os estudos que utilizaram correspondência de escore de propensão para melhorar o equilíbrio do grupo tratamento, constatamos que 16 covariáveis foram utilizadas para gerar modelos de escore de propensão. Idade, sexo e escolaridade foram as covariáveis mais utilizadas, enquanto estadiamento do tumor, localização do tumor, histologia e PET foram as menos comuns (Figura S2). Ao todo, 2 estudos utilizaram mais de 10 covariáveis no modelo de escore de propensão, enquanto 9 estudos utilizaram menos de 8 covariáveis (Figura S3).

SG

Trinta estudos, com um total de 29.511 pacientes, compararam cirurgia e SBRT e relataram a SG. Após a síntese quantitativa, a SG em 3 anos combinada foi significativamente maior no grupo cirurgia do que no grupo SBRT (RR = 1,35; IC95%: 1,22-1,44; $I^2 = 66\%$); no entanto, houve heterogeneidade significativa nos estudos. Ao combinarmos os dados estratificados por extensão da ressecção cirúrgica, a SG em 3 anos permaneceu maior no grupo cirurgia em comparação com o grupo SBRT para todos os subgrupos. Foi observada heterogeneidade significativa no subgrupo lobectomia ($I^2 = 66\%$; RR = 1,47; IC95%: 1,28-1,69), mas não nos subgrupos ressecção cirúrgica mista ($I^2 = 0\%$; RR = 1,28; IC95%: 1,07- 1,53) e ressecção sublobar ($I^2 = 38\%$; RR = 1,24; IC95%: 1,06-1,46; Figura 1).

A Tabela 2 apresenta os resultados das análises adicionais de subgrupo. Ao compararmos os procedimentos VATS e não VATS ou os estudos que utilizaram e que não utilizaram correspondência de escore de propensão, a cirurgia associou-se a uma SG em 3 anos significativamente maior. No entanto, ao estratificarmos os pacientes por estadiamento T, o subgrupo dos estudos que incluíram apenas pacientes T1N0M0 não mostrou diferença significativa na SG em 3 anos entre os grupos cirurgia e SBRT (RR = 1,26; IC95%: 0,95-1,68; $I^2 = 0\%$), sem heterogeneidade observada entre os estudos incluídos. Além disso, na análise de metarregressão, ano de publicação, porcentagem de quimioterapia e porcentagem de acometimento linfonodal não apresentaram associações significativas com a SG (Tabela 2).

SEC

Dezesseis estudos envolvendo 11.387 pacientes relataram SEC em 3 anos como desfecho. Em comparação com a SBRT, a cirurgia associou-se a uma maior SEC em 3 anos (RR = 1,23; IC95%: 1,09-1,37; $I^2 = 17\%$), e não foi detectada heterogeneidade significativa (Figura 2). Na análise de subgrupo estratificada por extensão da ressecção cirúrgica, apenas lobectomia isoladamente apresentou associação significativa com melhora da SEC em comparação com a SBRT (Figura

2 e Tabela 3). Ao avaliarmos ressecção sublobar, não houve diferença significativa em comparação com a SBRT nem heterogeneidade significativa (RR = 1,21; IC95%: 0,96-1,53; $I^2 = 16\%$; Figura 2 e Tabela 3). Nas análises adicionais de subgrupo, a comparação dos estudos que utilizaram e que não utilizaram VATS e dos estudos que utilizaram e que não utilizaram correspondência de escore de propensão mostrou que a cirurgia foi significativamente superior à SBRT em relação à SEC em 3 anos (Tabela 3). No entanto, nos estudos que incluíram apenas pacientes T1N0M0, não foram observadas diferenças significativas entre cirurgia e SBRT (RR = 1,12; IC95%: 0,86-1,46; $I^2 = 0\%$), e não houve heterogeneidade. Na análise de metarregressão, ano de publicação, porcentagem de quimioterapia e porcentagem de acometimento linfonodal não apresentaram nenhuma relação com a SEC em 3 anos (Tabela 3).

CL

Nove estudos envolvendo 912 pacientes relataram dados sobre CL em 3 anos. Cirurgia e SBRT mostraram CL em 3 anos equivalente (RR = 0,97; IC95%: 0,93-1,08; $I^2 = 19\%$) e sem heterogeneidade (Figura 3).

Viés de publicação

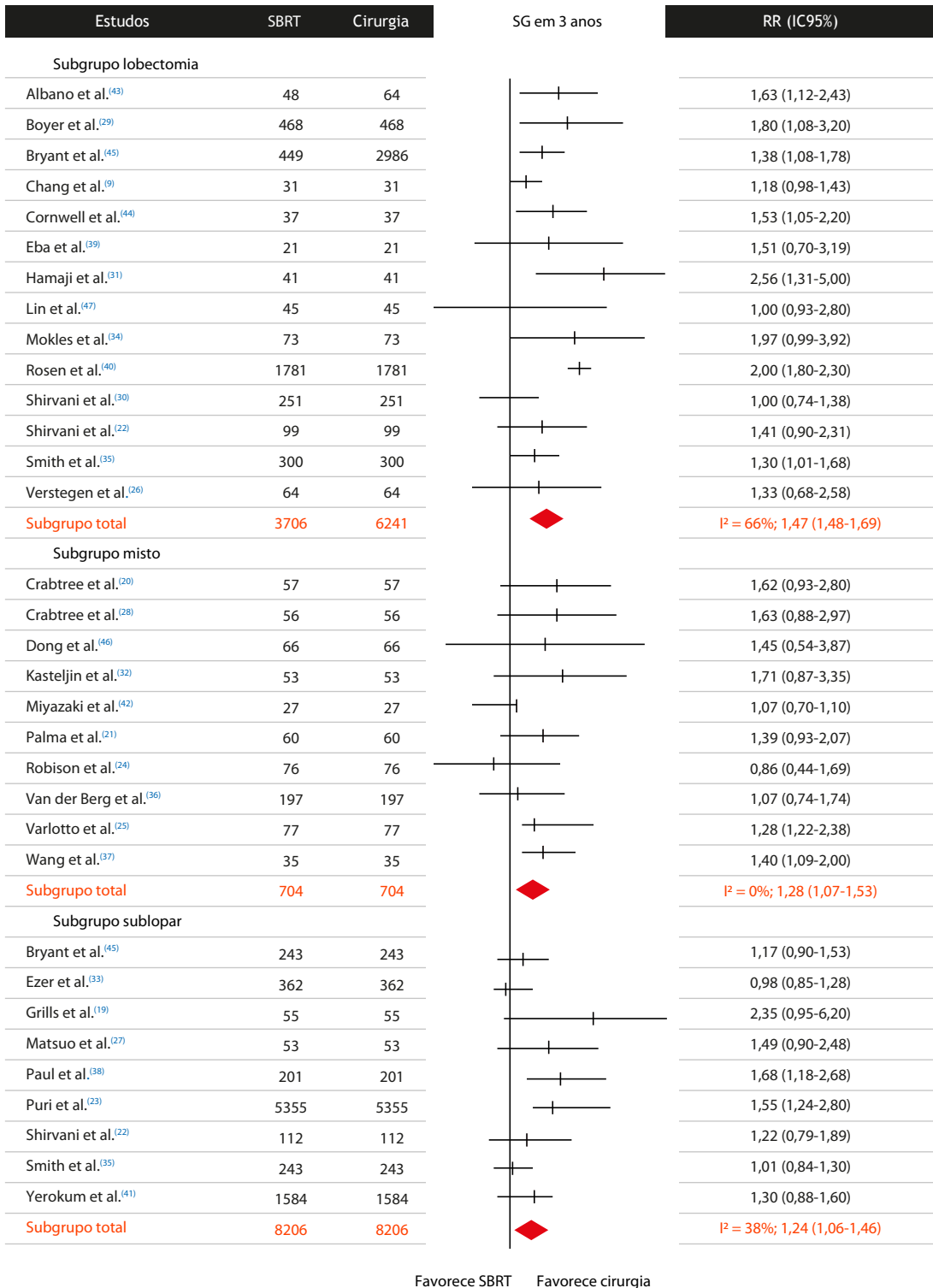
O viés de publicação foi avaliado pelo método de Egger et al.⁽¹⁸⁾ Foi detectada significância estatística para viés de publicação para SG em 3 anos a favor da cirurgia ($p = 0,027$; Figura S4).

Correspondência de escore de propensão

Ao estratificarmos os estudos por uso de correspondência de escore de propensão, surpreendentemente encontramos alta heterogeneidade ($I^2 = 61\%$). As covariáveis utilizadas para geração de modelo de correspondência de escore de propensão apresentaram variabilidade substancial entre os estudos (Figura S2). Vários estudos não incorporaram fatores de confusão clinicamente essenciais como estágio do tumor, tamanho do tumor, *performance status* (estado de desempenho) clínico e histologia ao modelo de escore de propensão (apenas 10% dos estudos; Figura S2). Além disso, o número de covariáveis utilizadas na geração do modelo de escore de propensão foi variável. Apenas 2 estudos utilizaram mais de 10 covariáveis, enquanto 9 utilizaram menos de 8 parâmetros (Figura S3). Embora a correspondência de escore de propensão possa minimizar os fatores de confusão conhecidos e melhorar o equilíbrio entre dois grupos, ela não pode realmente eliminá-los nem replicar os resultados de um estudo randomizado.

DISCUSSÃO

O presente estudo é a maior meta-análise examinando desfechos oncológicos da SBRT vs. cirurgia no CPCNP em estágio inicial. Em primeiro lugar, nossa análise confirmou que a cirurgia melhorou a SG em 3 anos em comparação com a SBRT, com baixo grau de heterogeneidade. O subgrupo lobectomia também



Favorece SBRT Favorece cirurgia

Figura 1. Análises da sobrevida global (SG) em 3 anos comparando os subgrupos lobectomia, ressecção cirúrgica mista e ressecção sublobar com o grupo *stereotactic body radiotherapy* (SBRT, radioterapia estereotáxica corporal). A SG em 3 anos foi significativamente maior em todos os subgrupos cirúrgicos (RR = 1,35; IC95%: 1,22-1,44; I² = 66%). RR: razão de risco.

apresentou melhora da SG em comparação com o grupo SBRT; no entanto, houve um alto grau de heterogeneidade no resultado combinado. Em segundo

lugar, ao estratificarmos por tipo de cirurgia (VATS ou não VATS), a SG em 3 anos foi melhor do que no grupo SBRT. Não houve heterogeneidade no subgrupo VATS,

Tabela 2. Análises de subgrupo incluindo variáveis moderadoras categóricas e contínuas para sobrevida global em três anos.

Variáveis moderadoras categóricas	Número de estudos (pacientes)	RR (IC95%)	p	Heterogeneidade	
				I ² , %	p
Variáveis moderadoras categóricas					
Tipo de cirurgia					
Lobectomia	7 (4.677)	1,47 (1,20-1,69)	< 0,001	66	0,0001
Mista	4 (390)	1,28 (1,07-1,53)	0,007	0	0,658
Ressecção sublobar	5 (6.320)	1,24 (1,06-1,46)	0,009	38	0,114
VATS					
Não	26 (16.951)	1,3 (1,2-1,4)	0,001	66	0,0001
Sim	4 (195)	1,7 (1,2-2,3)	0,002	0	0,528
Correspondência de escore de propensão					
Sim	26 (24.917)	1,37 (1,23-1,54)	0,001	61	0,001
Não	4 (4.594)	1,25 (1,01-1,54)	0,038	38	0,120
Estadiamento T					
T1	4 (3.334)	1,26 (0,95-1,68)	0,106	0	0,460
T1-2	21 (24.757)	1,33 (1,18-5,00)	0,0001	68	0,0001
T1-3	4 (620)	1,3 (1,2 -2,0)	0,048	0	0,40
Variáveis moderadoras contínuas					
	Número de estudos (pacientes)	Intercepto	Inclinação	p	
Ano de publicação					
2010-2019	30 (29.511)	-3,8	0,01	0,916	
Quimioterapia, % (mediana, 1-8)	12 (19.481)	0,75	-0,02	0,208	
Acometimento linfonodal, % (mediana, 6,5-11,0)	8 (8.969)	0,82	-0,042	0,279	

RR: razão de risco; VATS: *video-assisted thoracic surgery* (videotoracoscopia); e T: tumor.

indicando que a VATS não comprometeu o desfecho do tratamento. Em terceiro lugar, os estudos que incluíram apenas pacientes com estadiamento T1N0M0 não mostraram diferenças significativas na SG entre os grupos cirurgia e SBRT, sem heterogeneidade entre os estudos combinados. Esses achados não conseguiram mostrar diferença entre os dois tratamentos para os pacientes dessa população.

A SEC é menos sensível a variáveis externas do que a SG. Nossa análise mostra que a lobectomia é superior à SBRT para SEC em estudos ajustados e não ajustados por correspondência de escore de propensão (nenhum subgrupo apresentou heterogeneidade significativa). Para os pacientes estadiados como T1N0M0, não houve diferença significativa na SEC ao compararmos SBRT e lobectomia. Da mesma forma, não houve diferença na SEC ao compararmos SBRT e ressecção sublobar ou ressecção cirúrgica mista. Esses achados podem ter implicações clínicas importantes para pacientes com comorbidades, idade avançada, baixa reserva pulmonar e outros fatores que possam contraindicar a cirurgia.

A *American Society of Radiation Oncology* publicou recentemente uma diretriz que não recomenda SBRT fora de ensaios clínicos para pacientes de baixo risco para lobectomia.⁽⁴⁸⁾ Nossos achados corroboram essa recomendação. Ambos os tratamentos, mesmo considerando o viés de publicação a favor da cirurgia, apresentaram bons resultados de SG e SEC, tornando o processo de decisão complexo e muitas vezes dependente do desejo do paciente.⁽⁴⁹⁾

Ao compararmos os resultados de nossa meta-análise com os de meta-análises publicadas anteriormente, três^(11,12,14) das cinco meta-análises anteriores mostraram que a cirurgia oferece taxas de SG superiores às da SBRT. No entanto, essas análises não avaliaram o viés de publicação nem a heterogeneidade dos estudos. Nossa meta-análise explorou a heterogeneidade e viés de publicação dos estudos, reforçando a necessidade de novos estudos com um desenho mais robusto, incluindo critérios claros de inclusão e exclusão, protocolos de acompanhamento e análises estatísticas ajustadas para variáveis de confusão, utilizando métodos como correspondência de escore de propensão e regressão multivariável. Em virtude do grande tamanho da amostra do presente estudo, é improvável que a inclusão de mais estudos observacionais comparando SBRT e cirurgia tenha impacto significativo em nossos achados.

Nossa meta-análise apresenta limitações que merecem menção. Nossa análise incluiu apenas 1 pequeno ensaio randomizado, enquanto os demais 29 estudos apresentam desenho observacional retrospectivo. Essas são limitações inerentes à literatura, embora nossa síntese quantitativa tenha melhorado o poder para detecção do tamanho do efeito global. No entanto, esses resultados foram significativamente influenciados pela heterogeneidade entre os estudos e pelo viés de publicação, apresentando assim incerteza para nossos resultados combinados. Da mesma forma, uma meta-análise anterior de Chen et al.⁽¹⁰⁾ relatando 16 estudos comparativos também encontrou heterogeneidade significativa e viés de publicação.

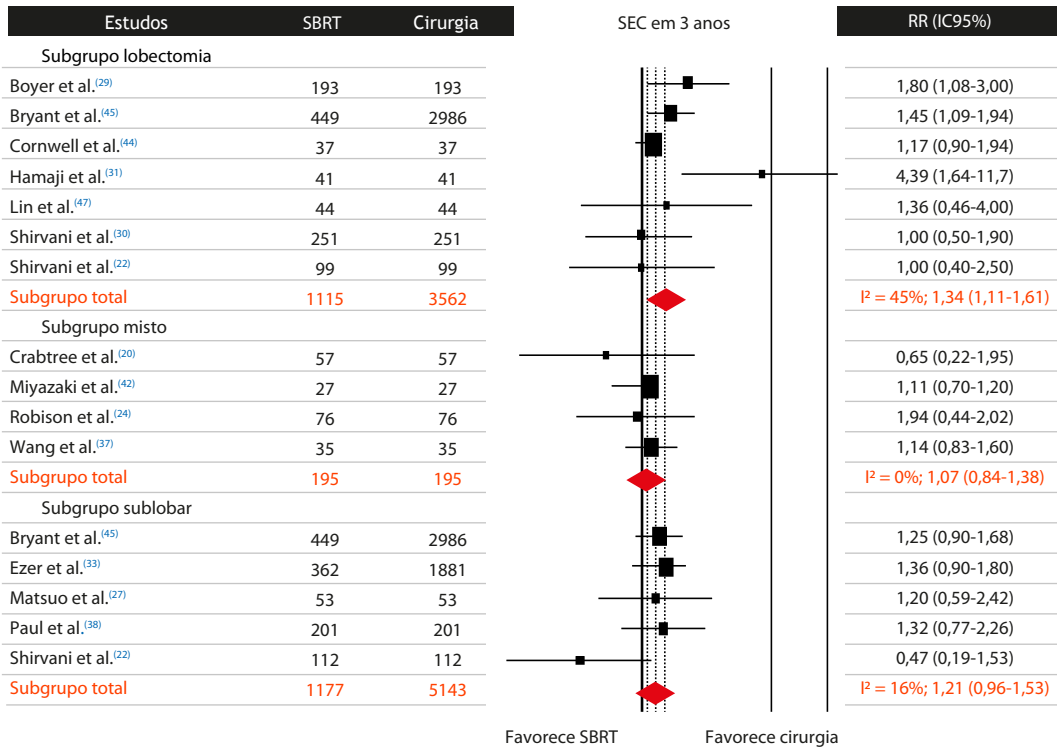


Figura 2. Análises da sobrevida específica para câncer (SEC) em 3 anos comparando os subgrupos lobectomia, ressecção cirúrgica mista e ressecção sublobar com o grupo *stereotactic body radiotherapy* (SBRT, radioterapia estereotáxica corporal). A SEC em 3 anos foi significativamente maior em todos os subgrupos cirúrgicos (RR = 1,23; IC95%: 1,09-1,37; I² = 17%). RR: razão de risco.

Tabela 3. Análises de subgrupo incluindo variáveis moderadoras categóricas e contínuas para sobrevida específica para câncer em três anos.

Variáveis moderadoras categóricas	Número de estudos (pacientes)	RR (IC95%)	p	Heterogeneidade I², %	p
Tipo de cirurgia					
Lobectomia	7 (4.677)	1,34 (1,11-1,61)	0,002	45	0,09
Mista	4 (390)	1,07 (0,84-1,38)	0,573	0	0,77
Ressecção sublobar	5 (6.320)	1,21 (0,96-1,53)	0,112	16	0,309
VATS					
Não	4 (195)	1,26 (1,02-1,54)	0,029	48	0,06
Sim	26 (16.951)	1,24 (1,06-1,44)	0,006	61	0,001
Correspondência de escore de propensão					
Sim	26 (24.917)	1,15 (1,04-1,20)	0,017	15	0,295
Não	4 (4.594)	1,40 (1,18-1,67)	0,0001	0	0,670
Estadiamento T					
T1	4 (3.334)	1,12 (0,86-1,46)	0,380	0	0,902
T1-2	21 (24.757)	1,27 (1,10-1,46)	0,001	30	0,145
Variáveis moderadoras categóricas	Número de estudos (pacientes)	Intercepto	Inclinação	p	
Ano de publicação					
2010-2019	30 (29.511)	-102	0,05	0,447	
Quimioterapia, %					
0-20%	12 (19.481)	0,54	-0,05	0,922	
Acometimento linfonodal, %					
0-22%	8 (8.969)	0,5	-0,02	0,833	

RR: razão de risco; VATS: *video-assisted thoracic surgery* (videotoracoscopia); e T: tumor.

Os autores identificaram resultados favoráveis de = 1,48; IC95%: 1,26-1,72; p < 0,001), mas alta SG com a cirurgia em comparação com a SBRT (RR heterogeneidade (I² = 80,5%; p < 0,001).⁽¹⁰⁾

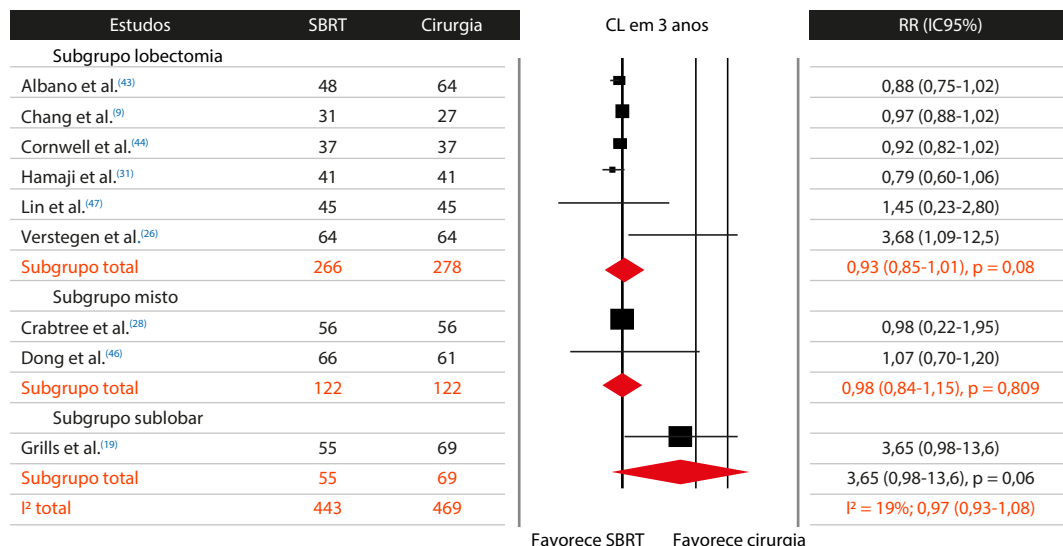


Figura 3. Análises do controle local (CL) em 3 anos comparando os subgrupos lobectomia, ressecção cirúrgica mista e ressecção sublobar com o grupo *stereotactic body radiotherapy* (SBRT, radioterapia estereotáxica corporal). Não houve diferenças significativas entre os subgrupos cirúrgicos e o grupo SBRT (RR = 0,97; IC95%: 0,93-1,08; I² = 19%). RR: razão de risco.

Também identificamos variações na análise de escore de propensão para correspondência em uma ampla gama de variáveis basais, como idade, tipo de cirurgia, tamanho do tumor, subtipo histológico, localização do tumor e outras, para construir dois grupos semelhantes para comparação. Consequentemente, os leitores devem ter em mente que a correspondência de escore de propensão não replica os resultados de ensaios randomizados e que, mesmo após o balanceamento, não é possível eliminar todas as fontes de viés; podem existir fatores de confusão não observados. Por fim, identificamos heterogeneidade moderada em várias das sínteses quantitativas, utilizando modelagem de efeitos aleatórios.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após combinarmos os dados de 29.511 pacientes com CPCNP em estágio inicial, a cirurgia mostrou-se superior à SBRT em relação aos desfechos SG e SEC, mas nenhuma diferença foi encontrada em relação ao CL. No entanto, viés de publicação e heterogeneidade podem ter influenciado significativamente esses achados. Além disso, não houve diferença significativa na SG entre cirurgia e SBRT na análise do subgrupo T1N0M0,

o mesmo ocorrendo ao compararmos o subgrupo ressecção sublobar com o grupo SBRT em relação à SEC. SBRT e cirurgia apresentaram CL semelhante independentemente da extensão da ressecção cirúrgica. Nossas análises sugerem resultados equivalentes para a SBRT em subgrupos de pacientes com CPCNP em estágio inicial, e a SBRT parece ser uma opção viável para pacientes inoperáveis. Esses achados podem ter implicações clínicas importantes para pacientes com comorbidades, idade avançada, baixa reserva pulmonar e outros fatores que possam contraindicar a cirurgia.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

GAV, AGG e FYM: concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; redação e revisão das versões preliminares e final; e aprovação da versão final. MY: interpretação das evidências; e redação e revisão das versões preliminares e final. FKM: concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; redação e revisão das versões preliminares e final; e aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539-4544. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.4859>
- National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(21):1980-1991. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209120>
- Bertolaccini L, Terzi A, Ricchetti F, Alongi F. Surgery or stereotactic ablative radiation therapy: how will be treated operable patients with early stage not small cell lung cancer in the next future?. *Ann Transl Med.* 2015;3(2):25. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305->

- 5839.2015.01.06
5. Fernandez FG, Kosinski AS, Burfeind W, Park B, DeCamp MM, Seder C, et al. The Society of Thoracic Surgeons Lung Cancer Resection Risk Model: Higher Quality Data and Superior Outcomes [published correction appears in *Ann Thorac Surg*. 2017 Aug;104(2):726]. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):370-377. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.02.098>
 6. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5153-5159. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.0731>
 7. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070-1076. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.261>
 8. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3290-3296. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.5681>
 9. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):e427]. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):630-637. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70168-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70168-3)
 10. Chen H, Laba JM, Boldt RG, Goodman CD, Palma DA, Senan S, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy Versus Surgery in Early Lung Cancer: A Meta-analysis of Propensity Score Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(1):186-194. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.064>
 11. Wen SW, Han L, Lv HL, Xu YZ, Li ZH, Wang MB, et al. A Propensity-Matched Analysis of Outcomes of Patients with Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Treated Surgically or with Stereotactic Radiotherapy: A Meta-Analysis. *J Invest Surg*. 2019;32(1):27-34. <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1370519>
 12. Li M, Yang X, Chen Y, Yang X, Dai X, Sun F, et al. Stereotactic body radiotherapy or stereotactic ablative radiotherapy versus surgery for patients with T1-3N0M0 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017;10:2885-2892. <https://doi.org/10.2147/OTT.S138701>
 13. Zhang B, Zhu F, Ma X, Tian Y, Cao D, Luo S, et al. Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014;112(2):250-255. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.08.031>
 14. Cao C, Wang D, Chung C, Tian D, Rimmer A, Huang J, et al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy versus surgery for patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(11):362-373.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.075>
 15. IdoStatistics [homepage on the Internet]. c2020 [cited 2021 Feb 12] ProMeta 3. Available from: <https://idostatistics.com/prometa3/>
 16. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8:16. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-16>
 17. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-9>
 18. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
 19. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):928-935. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0928>
 20. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(2):377-386. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.12.054>
 21. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman B, Senan S. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol*. 2011;101(2):240-244. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.06.029>
 22. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1060-1070. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.2354>
 23. Puri V, Crabtree TD, Bell JM, Broderick SR, Morgensztern D, Colditz GA, Kreisel D, et al. Treatment Outcomes in Stage I Lung Cancer: A Comparison of Surgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1776-1784. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000680>
 24. Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, Creach KM, Olsen JR, Crabtree TD, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer [published correction appears in *J Thorac Oncol*. 2013 Oct;8(10):1343]. *J Thorac Oncol*. 2013;8(2):192-201. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31827ce361>
 25. Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, Medford-Davis L, Liss A, Shelkey J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2013;119(15):2683-2691. <https://doi.org/10.1002/ncr.28100>
 26. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis [published correction appears in *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2466] [published correction appears in *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2466]. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1543-1548. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt347>
 27. Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, Kawaguchi A, Ueki N, Nagata Y, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(17):2932-2938. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.09.006>
 28. Crabtree TD, Puri V, Robinson C, Bradley J, Broderick S, Patterson GA, et al. Analysis of first recurrence and survival in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with surgical resection or stereotactic radiation therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(4):1183-1192. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.11.057>
 29. Boyer MJ, Williams CD, Harpole DH, Onaitis MW, Kelley MJ, Salama JK. Improved Survival of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A VA Central Cancer Registry Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12(12):1814-1823. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.1952>
 30. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg*. 2014;149(12):1244-1253. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.556>
 31. Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, Kawaguchi A, Morita S, Ueki N, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(4):1122-1129. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.11.009>
 32. Kastelijn EA, El Sharouni SY, Hofman FN, Van Putte BP, Monnikhof EM, Van Vulpen M, et al. Clinical Outcomes in Early-stage NSCLC Treated with Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgical Resection. *Anticancer Res*. 2015;35(10):5607-5614.
 33. Ezer N, Veluswamy RR, Mhango G, Rosenzweig KE, Powell CA, Wisnivesky JP. Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy versus Limited Resection in Older Patients with Early-Stage Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(8):1201-1206. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000600>
 34. Mokhles S, Versteegen N, Maat AP, Birim Ö, Bogers AJ, Mokhles MM, et al. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: results from propensity score analysis. *Lung Cancer*. 2015;87(3):283-289. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.01.005>
 35. Smith BD, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Cost-effectiveness of stereotactic radiation, sublobar resection, and lobectomy for early non-small cell lung cancers in older adults. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(4):324-331. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2015.05.002>
 36. van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJM, Widder J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):826-831. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000483>
 37. Wang P, Zhang D, Guo XG, Li XM, Du LH, Sun BJ, et al. A

- propensity-matched analysis of surgery and stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(52):e5723. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005723>
38. Paul S, Lee PC, Mao J, Isaacs AJ, Sedrakyan A. Long term survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus thoracoscopic sublobar lung resection in elderly people: national population based study with propensity matched comparative analysis. *BMJ*. 2016;354:i3570. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3570>
 39. Eba J, Nakamura K, Mizusawa J, Suzuki K, Nagata Y, Koike T, et al. Stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for operable clinical stage IA lung adenocarcinoma: comparison of survival outcomes in two clinical trials with propensity score analysis (JCOG1313-A). *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(8):748-753. <https://doi.org/10.1093/jco/hyw058>
 40. Rosen JE, Salazar MC, Wang Z, Yu JB, Decker RH, Kim AW, et al. Lobectomy versus stereotactic body radiotherapy in healthy patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(1):44-54.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.03.060>
 41. Yerokun BA, Yang CJ, Gulack BC, Li X, Mulvihill MS, Gu L, et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(2):675-686.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.02.065>
 42. Miyazaki T, Yamazaki T, Nakamura D, Sato S, Yamasaki N, Tsuchiya T, et al. Surgery or stereotactic body radiotherapy for elderly stage I lung cancer? A propensity score matching analysis. *Surg Today*. 2017;47(12):1476-1483. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1536-4>
 43. Albano D, Bilfinger T, Nemesure B. 1-, 3-, and 5-year survival among early-stage lung cancer patients treated with lobectomy vs SBRT. *Lung Cancer (Auckl)*. 2018;9:65-71. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S166320>
 44. Cornwell LD, Echeverria AE, Samuelian J, Mayor J, Casal RF, Bakaeen FG, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is associated with greater recurrence-free survival than stereotactic body radiotherapy for clinical stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(1):395-402. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.07.065>
 45. Bryant AK, Mundt RC, Sandhu AP, Urbanic JJ, Sharabi AB, Gupta S, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Surgery for Early Lung Cancer Among US Veterans. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(2):425-431. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.07.048>
 46. Dong B, Wang J, Xu Y, Hu X, Shao K, Li J, et al. Comparison of the Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy versus Surgical Treatment for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer after Propensity Score Matching. *Transl Oncol*. 2019;12(8):1032-1037. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.04.015>
 47. Lin Q, Sun X, Zhou N, Wang Z, Xu Y, Wang Y. Outcomes of stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a propensity score matching analysis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):98. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0858-y>
 48. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, Antonoff MB, Broderick S, Feldman J, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):710-719. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9671>
 49. Tandberg DJ, Tong BC, Ackerson BG, Kelsey CR. Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: A comprehensive review. *Cancer*. 2018;124(4):667-678. <https://doi.org/10.1002/cncr.31196>