



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica

Commissione Formazione Airo

Pillole di Letteratura

Categoria: **POLMONE - NSCLC**

Rubrica n.1 - Febbraio 2023

Paper n. 1:

Randomized, Multicenter, Phase 3 Study of Accelerated Fraction Radiation Therapy with Concomitant Boost to the Gross Tumor Volume Compared With Conventional Fractionation in Concurrent Chemoradiation in Patients With Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: The Korean Radiation Oncology Group 09-03 Trial.

Kim YH, Ahn SJ, Moon SH, Kim JH, Kim YC, Oh IJ, et al.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022 Oct 21;S0360-3016(22)03440-X.

Abstract

PURPOSE: We designed the Korean Radiation Oncology Group 09-03 phase III clinical trial to compare accelerated hypofractionated radiation therapy (RT) using a concomitant boost to the gross tumor volume (GTV) with conventionally fractionated 60-Gy RT in patients with stage III unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC).

METHODS AND MATERIALS: A conventionally fractionated RT group (arm 1; 124 patients) received a 2-Gy daily dose to a total cumulative dose of 44 Gy to the planning target volume (PTV) in 22 fractions and 60 Gy to the GTV in 30 fractions over 6 weeks. A hypofractionated RT group (arm 2; 142 patients) received a 1.8-Gy daily dose to the PTV with a synchronous boost of 0.6 Gy to the GTV, for total cumulative doses of 45 Gy to the PTV and 60 Gy to the GTV in 25 fractions over 5 weeks. All patients received concurrent weekly chemotherapy consisting of paclitaxel and cisplatin.

RESULTS: The objective response rate of all patients was 86.5% (arm 1, 84.6%; arm 2, 88.1%; $P = .612$). The median overall survival was 26 months (arm 1, 26 months; arm 2, 27 months; $P = .508$). The median progression-free survival was 11 months (arm 1, 10 months; arm 2, 13 months; $P = .295$). The local tumor control rates at 2 and 5 years were 58.3% and 50.7%, respectively (arm 1, 62.4% and 51.0%, respectively; arm 2, 54.0% and 48.6%, respectively; $P = .615$). There were no significant between-group differences in the cumulative incidence of grade ≥ 3 radiation pneumonitis ($P = .134$) or radiation esophagitis ($P = .539$).

CONCLUSIONS: This clinical trial did not confirm the superiority of accelerated 2.4-Gy hypofractionated RT compared with conventional 2-Gy fractionation in patients with unresectable stage III NSCLC undergoing concurrent chemoradiation therapy.

Paper n. 2:

¹⁸F-FDG-PET guided vs whole tumour radiotherapy dose escalation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (PET-Boost): results from a randomised clinical trial.

SA. Cooke, Prof D de Ruyscher, B Reymen, M Lambrecht, GF Persson, Corinne Faivre-Finn, EMT. Dieleman, R Lewensohn, JNA. van Diessen, K Sikorska, F Lalezari, W Vogel, W van Elmpt, EMF Damen, J-J Sonke, JSA Belderbos.

Radiother Oncol. 2023 Jan 24;109492. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109492. Online ahead of print.

Abstract

Background and purpose We aimed to assess if radiation dose escalation to either the whole primary tumour, or to an 18F-FDG PET defined subvolume within the primary tumour known to be at high risk of local relapse, could improve local control in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. **Materials and methods** Patients with inoperable, stage II-III NSCLC were randomised (1:1) to receive dose-escalated radiotherapy to the whole primary tumour or a PET-defined subvolume, in 24 fractions. The primary endpoint was freedom from local failure (FFLF), assessed by central review of CT-imaging. A phase II ‘pick-the-winner’ design ($\alpha=0.05$; $\beta=0.80$) was applied to detect a 15% increase in FFLF at 1-year. ClinicalTrials.gov:NCT01210378.

Results 150 patients were enrolled. 54 patients were randomised to the whole tumour group and 53 to the PET-subvolume group. The trial was closed early due to slow accrual. Median dose/fraction to the boosted volume was 3.30Gy in the whole tumour group, and 3.50Gy in the PET-subvolume group. The 1- year FFLF rate was 97%(95%CI 91-100) in whole tumour group, and 91%(95%CI 82-100) in the PETsubvolume group. Acute grade ≥ 3 adverse events occurred in 23(43%) and 20(38%) patients, and late grade ≥ 3 in 12(22%) and 17(32%), respectively. Grade 5 events occurred in 19(18%) patients in total, of which before disease progression in 4(7%) in the whole tumour group, and 5(9%) in the PET-subvolume group.

Conclusion Both strategies met the primary objective to improve local control with 1-year rates. However, both strategies led to unexpected high rates of grade 5 toxicity. Dose differentiation, improved patient selection and better sparing of central structures are proposed to improve dose-escalation strategies.

Commento:

Nei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato non resecabile il gold standard è rappresentato dall’ associazione di radioterapia e chemioterapia concomitante a base di Platino con un frazionamento convenzionale (2Gy $\square$ 60Gy). Questo regime è stato supportato dai risultati del recente studio di dose-escalation RTOG 0617.

Tuttavia, i risultati subottimali nel controllo del tumore primario e nella sopravvivenza sottolineano la necessità di strategie alternative di intensificazione del trattamento che possano ulteriormente migliorare quanto recentemente ottenuto dall’ introduzione dell’immunoterapia di consolidamento in pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile.

Sia gli autori coreani (Kim YH et al, paper 1) che Cooke SA et al (paper 2), hanno ricercato in vari studi di migliorare i risultati subottimali nel controllo del tumore primario e nella sopravvivenza ottenuti dal frazionamento convenzionale introducendo, in associazione alla chemioterapia, un regime di ipofrazionamento moderato e l’ utilizzo di boost integrato simultaneo su un volume ridotto individuato tramite PET, rispettivamente. Obiettivi di entrambi gli studi erano quelli di ridurre da un lato il tempo complessivo di trattamento (visto che il tempo è considerato un fattore influenzante il controllo locale e la sopravvivenza in pazienti sottoposti a radioterapia) e dall’ altro favorire una dose escalation utilizzando diversi tipi di boost (3-5.4 Gy/frazione) pur mantenendo rispettati i principali constraints.

Disegno degli studi

Kim YH et al. (paper 1) hanno condotto uno studio randomizzato di fase III con l’obiettivo primario di dimostrare la superiorità del trattamento cCRT ipofrazionato accelerato (2,4 Gy $\square$ 60 Gy, 25#) in termini di sopravvivenza mediana (endpoint primario) rispetto alla schedula convenzionale (2 Gy $\rightarrow$ 60 Gy, 30#). Gli endpoint secondari erano il tasso di risposta obiettiva, il tasso di controllo locale del tumore, la PFS e la tossicità correlata al trattamento. Per ottenere una sopravvivenza pari a 24 mesi (Delta 8 mesi rispetto allo standard) sono stati richiesti 246 pazienti valutabili (random 1:1). Tenendo conto di un potenziale “attrition bias” del 10%, la dimensione totale del campione è stata di 274 pazienti.

Cooke SA et al. . (paper 2) hanno condotto uno studio randomizzato di fase III in pazienti affetti da NSCLC in stadio III che venivano randomizzati a ricevere un boost (3-5.4 Gy/frazione) sull’intera lesione polmonare parenchimale di malattia oppure su un volume piu’ ridotto (limitato alle aree 18FDGPET preterapia positive con SUV>50% del SUVmax). L’obiettivo dello studio era incrementare il tasso di controllo locale di malattia ad un anno del 15% (passando dal 70% al 85%). Sono stati arruolati 150 pazienti in un arco di 7 anni.

Risultati

Entrambi gli studi sono tuttavia da considerarsi negativi poiché hanno fallito nell’intento di dimostrare un miglioramento degli outcomes clinici senza incrementare la tossicità. Infatti, nello studio coreano la sopravvivenza nel braccio sperimentale non è risultata superiore nè in termini statistici (“2 and 5 years OS were 50.4% and 25.8%, respectively, in arm 1 and 50.7% and 30.2%, respectively...”) che clinici (Delta di 1 solo mese rispetto agli 8 mesi inizialmente ipotizzati). Da sottolineare anche le soddisfacenti percentuali di sopravvivenza ottenute nel braccio standard, certamente

superiori a quanto inizialmente ipotizzato. La tossicità è stata sostanzialmente sovrapponibile nei due bracci: da segnalare 6 morti (4,8%) da tossicità polmonare G5 nel braccio convenzionale vs 3 morti (2,1%) nel braccio ipofrazionato.

Lo studio condotto da Cooke SA et al., al contempo, ha dimostrato un ottimale controllo locale di malattia con una sopravvivenza libera da recidiva locale a un anno pari al 97%, mentre il rischio di fallimento in entrambi i sottogruppi era inferiore al 2%. Tuttavia, si sono riscontrate tossicità superiori a G2 in più del 50% dei casi e tossicità G5 CHT o RT relati nel 14% dei pazienti arruolati, tasso quest'ultimo inaspettatamente alto visto il rispetto dei principali constraints durante la fase di pianificazione

Bottom line (conclusioni concise)

Entrambi gli studi sono da considerarsi a tutti gli effetti negativi poiché da un lato il razionale di accelerare la durata complessiva del trattamento mediante schedula ipofrazionata non ha portato a un miglioramento del controllo locale né della sopravvivenza, dall'altro l'esecuzione di un boost integrato ad alte dosi ha determinato un incremento significativo e inaccettabile delle tossicità acute anche gravi (Tox G5 pari al 15%).

Si deve pertanto concludere che al momento il trattamento cCRT deve essere somministrato mediante schedula convenzionale (2Gy/die fino a 60 Gy).



Approfondimenti

Background

Le linee guida del SNLG a proposito dei pazienti con NSCLC non resecabile presenta due statement con raccomandazione “Forte a Favore”¹, ovvero:

- 1) “Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, in buone condizioni generali (ECOG PS 0-1) un trattamento concomitante di chemio-radioterapia a dosi radicali dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.”(2).
- 2) Inoltre, in pazienti con espressione di PDL1 superiore all' 1% e in risposta al trattamento chemio-radioterapico è raccomandato l'utilizzo di immunoterapia di consolidamento con durvalumab per la durata di un anno(4,5).

Bibliografia

1. Kim YH, Ahn SJ, Moon SH, Kim JH, Kim YC, Oh JJ, et al. Randomized, Multicenter, Phase 3 Study of Accelerated Fraction Radiation Therapy With Concomitant Boost to the Gross Tumor Volume Compared With Conventional Fractionation in Concurrent Chemoradiation in Patients With Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: The Korean Radiation Oncology Group 09-03 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Oct 21;S0360-3016(22)03440-X.
2. Sistema Nazionale Linee Guida, Aiom, AIOT, AIOP, AIRO, editors. Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, in buone condizioni generali (ECOG PS 0-1) un trattamento concomitante di chemio-radioterapia a dosi radicali. In: *NEOPLASIE DEL POLMONE [Internet]*. 2021. p. 83. Available from: <https://snlg.iss.it/?cat=6>
3. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, Masters GA, Blumenschein GR, Schild SE, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard-Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 2020 Mar;38(7):706–14.
4. Sistema Nazionale Linee Guida, Aiom, AIOT, AIOP, AIRO, editors. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali, e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%. In: *NEOPLASIE DEL POLMONE [Internet]*. 2021. p. 87. Available from: <https://snlg.iss.it/?cat=6>
5. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1301–11.
6. Cho KH, Ahn SJ, Pyo HR, Kim KS, Kim YC, Moon SH, et al. A Phase II study of synchronous three-dimensional conformal boost to the gross tumor volume for patients with unresectable Stage III non-small-cell lung cancer: results of Korean Radiation Oncology Group 0301 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1;74(5):1397–404.
7. Cox JD, Pajak TF, Asbell S, Russell AH, Pederson J, Byhardt RW, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease longterm survival of favorable patients with unresectable nonsmall cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 radiation therapy oncology group (RTOG) trials. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 1993 Oct 20;27(3):493–8.
8. Fowler JF. Biological factors influencing optimum fractionation in radiation therapy. *Acta Oncol*. 2001;40(6):712–7.
9. Mauguén A, Le Péchoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 1;30(22):2788–97.

¹ Il significato per le suddette linee guida del SNLG relativo ad una raccomandazione “Forte a Favore” è il seguente: “L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)”