



Associazione Italiana  
Radioterapia e Oncologia clinica

### Categoria: Polmone

#### High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538.

Bogart J, Wang X, Masters G, et al.

JCO [Internet] 2023 [cited 2023 May 15];41(13):2394–402. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01359>

DOI: 10.1200/JCO.22.01359

Rubrica n°9 –

### Abstract

**Purpose:** Although level 1 evidence supports 45-Gy twice-daily radiotherapy as standard for limited-stage small-cell lung cancer, most patients receive higher-dose once-daily regimens in clinical practice. Whether increasing radiotherapy dose improves outcomes remains to be prospectively demonstrated.

**Methods:** This phase III trial, CALGB 30610/RTOG 0538 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00632853), was conducted in two stages. In the first stage, patients with limited-stage disease were randomly assigned to receive 45-Gy twice-daily, 70-Gy once-daily, or 61.2-Gy concomitant-boost radiotherapy, starting with either the first or second (of four total) chemotherapy cycles. In the second stage, allocation to the 61.2-Gy arm was discontinued following planned interim toxicity analysis, and the study continued with two remaining arms. The primary end point was overall survival (OS) in the intention-to-treat population.

**Results:** Trial accrual opened on March 15, 2008, and closed on December 1, 2019. All patients randomly assigned to 45-Gy twice-daily (n = 313) or 70-Gy once-daily radiotherapy (n = 325) are included in this analysis. After a median follow-up of 4.7 years, OS was not improved on the once-daily arm (hazard ratio for death, 0.94; 95% CI, 0.76 to 1.17; P = .594). Median survival is 28.5 months for twice-daily treatment, and 30.1 months for once-daily treatment, with 5-year OS of 29% and 32%, respectively. Treatment was tolerable, and the frequency of severe adverse events, including esophageal and pulmonary toxicity, was similar on both arms.

**Conclusion:** Although 45-Gy twice-daily radiotherapy remains the standard of care, this study provides the most robust information available to help guide the choice of thoracic radiotherapy regimen for patients with limited-stage small-cell lung cancer.

Questo studio<sup>1</sup> nato dalla difficoltà di rendere routinario l'attuale standard terapeutico di 45 Gy/3 settimane con dosi di 1,5Gy bigiornaliere (BID) (INT0096)<sup>2</sup> aveva l'obiettivo di dimostrare la superiorità di due frazionamenti [70Gy/35# in singola dose giornaliera e 61,2 Gy/16# con frazionamento misto mono/bigioraliere vs 45Gy/15# BID].

Il presente studio, in linea con il trial Convert<sup>3</sup> [studio di superiorità di un trattamento di 66 Gy/33# vs 45Gy/30# in pazienti con LS-SCLC], non ha raggiunto l'obiettivo di dimostrare la superiorità dei trattamenti convenzionali rispetto all'attuale standard (45 Gy/3w BID). Nonostante vi sia un'apparente equivalenza di efficacia tra i vari regimi, essa non ha una base statistica robusta poiché entrambi gli studi non avevano la potenza per dimostrare la non inferiorità (che avrebbe bisogno di numeri molto più grandi), ma un'eventuale superiorità di un trattamento verso l'altro.

Anche se ad oggi lo standard rimane lo schema INT0096 (45 Gy/30# Bid), questi risultati forniscono informazioni più solide soprattutto sulla tolleranza dei trattamenti con dosi fino a 70 Gy, ma non dimostrano che la dose escalation sia superiore o anche solo isoefficace in questo contesto.



### Approfondimenti

#### Background

Il trattamento di pazienti con LS-SCLC prevede chemioterapia a base di cisplatino combinata con radioterapia toracica seguita da irradiazione cranica profilattica.<sup>4</sup>

Questo trial ha l'obiettivo di valutare l'efficacia di frazionamenti radioterapici diversi da quelli che oggi dovrebbero essere adottati sulla base dello studio randomizzato di fase III, INT 0096. Questo studio aveva dimostrato che il frazionamento accelerato 45 Gy in 3 settimane (1,5 Gy due volte al giorno [BID]) era superiore (categoria 1) a 45 Gy erogati in frazionamento convenzionale (1,8 Gy al giorno)<sup>2,5</sup>: il miglioramento della sopravvivenza globale (OS) a 5 anni col frazionamento accelerato passava dal 16% al 26% rispetto alla stessa dose erogata (45 Gy) in 5 settimane<sup>2</sup>.

Tuttavia ancora oggi non c'è chiarezza su quale sia la dose radioterapica ottimale in pazienti affetti da LS-SCLC, poiché nella pratica il bifrazionamento non è routinariamente utilizzato, in quanto fattori legati a difficoltà logistiche o problemi di tolleranza (nello studio dell'INT 0096 la tossicità esofagea acuta grave era due volte più probabile nel braccio sperimentale rispetto allo standard) ne hanno frenato la diffusione e la maggior parte dei pazienti riceve tuttora frazionamenti monogiornalieri.



Dopo lo studio INT0096, sono stati pubblicati alcuni studi esplorativi per valutare se la maggiore efficacia dei 45Gy/3 settimane BID fossero dovute al tipo di frazionamento o solo alla riduzione del tempo globale (3 settimane) di trattamento. Questi studi metodologicamente più deboli dell'INT0096 (retrospettivi e randomizzati di fase II)<sup>6</sup> supportano l'idea che dosi accelerate simili di 40-42 Gy in 3 settimane, ma somministrate in frazionamento singolo giornaliero, possono produrre risultati simili a quelli di 45 Gy in 3 settimane in frazionamento BID.

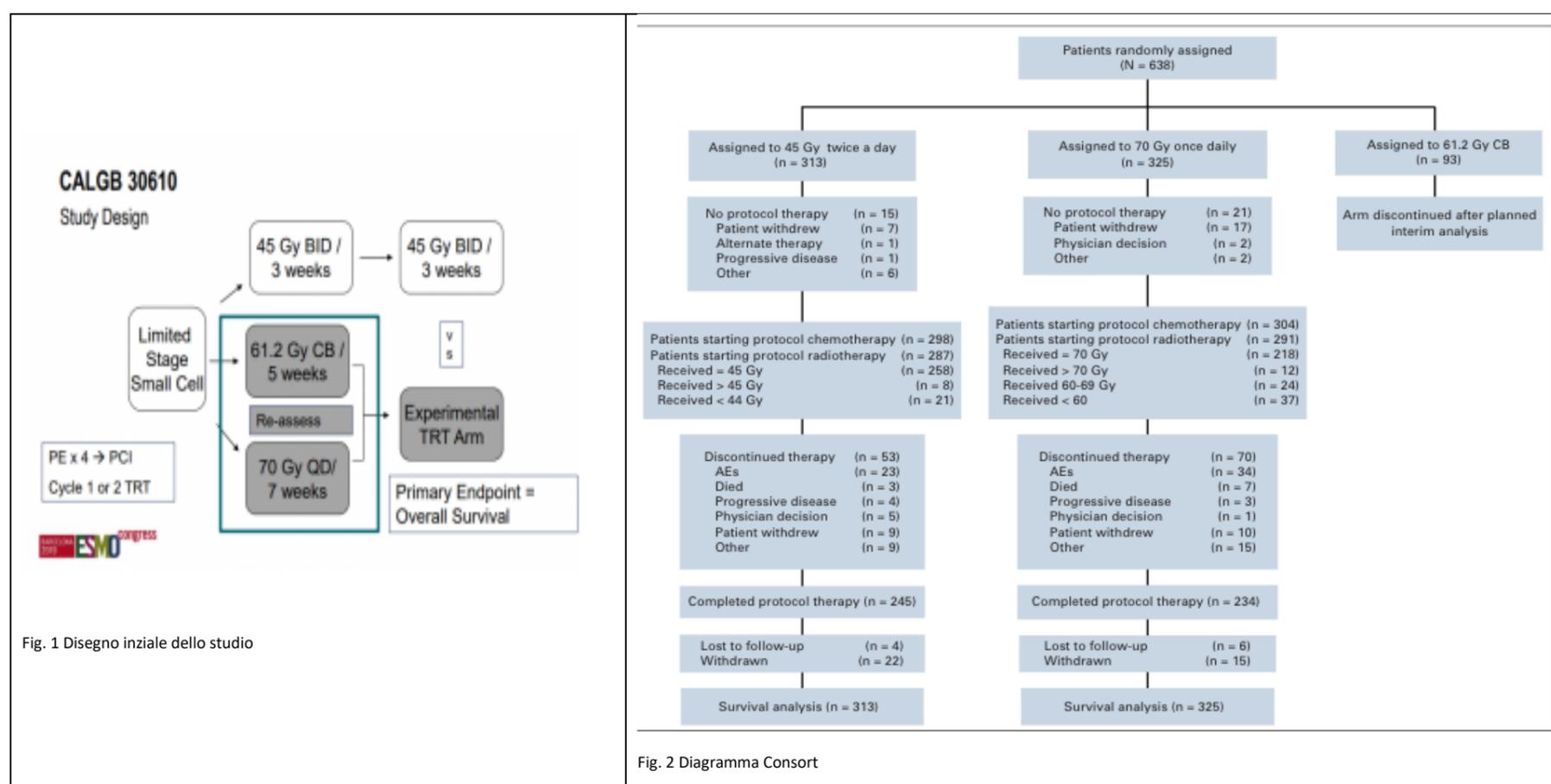
Altri autori, invece hanno testato regimi di radioterapia toracica a dosi globale più elevate e biologicamente più efficaci come studi randomizzati di fase II suggestivi che una dose di 60-65 Gy accelerata erogata con BID o anche con singolo frazionamento giornaliero possa incrementare la sopravvivenza globale o libera da progressione rispetto al frazionamento INT0096<sup>6,7</sup>.

Infine, sono stati avviati studi di fase III come il Convert<sup>3</sup> (testante 66Gy in frazionamento convenzionale) e quello sopra riportato **CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538**<sup>1</sup>, che valutavano 70 Gy in frazionamento convenzionale, 61.2 Gy con concomitant-boost vs l'attuale standard INT 0096<sup>8,9</sup>.

Come riportato, lo studio di fase III randomizzato CONVERT<sup>3</sup> ha fallito nel dimostrare la superiorità di 66 Gy in 6,5 settimane/2 Gy al giorno rispetto a 45 Gy in 3 settimane/1,5 Gy BID, ma i risultati in termini di OS e tossicità erano simili tra i due bracci. Purtroppo, non essendo questo studio progettato per dimostrare l'equivalenza, ma la superiorità della radioterapia monogiornaliera, è da ritenere negativo lasciando il quesito insoluto.

Lo studio di fase III CALGB 30610/RTOG 0538 ha valutato la efficacia della radioterapia ad alte dosi in combinazione con la chemioterapia in pazienti con LS-SCLC i cui risultati preliminari erano già stati presentati<sup>10</sup>. Qui gli Autori riportano l'analisi finale (endpoint primario: OS) per i pazienti randomizzati a ricevere 70 Gy una volta al giorno o 45 Gy BID (Fig. 1).

## Disegno dello studio



Questo studio di fase III, CALGB 30610/RTOG 0538 (identificatore ClinicalTrials.gov: NCT00632853), è stato condotto in due fasi.

Nella prima fase, i pazienti con LS-SCLC sono stati randomizzati a ricevere 45 Gy BID, 70 Gy/7 settimane o 61,2 Gy/5 settimane, iniziando il trattamento RT in concomitanza con il I o II ciclo di chemioterapia (dei quattro totali pianificati).

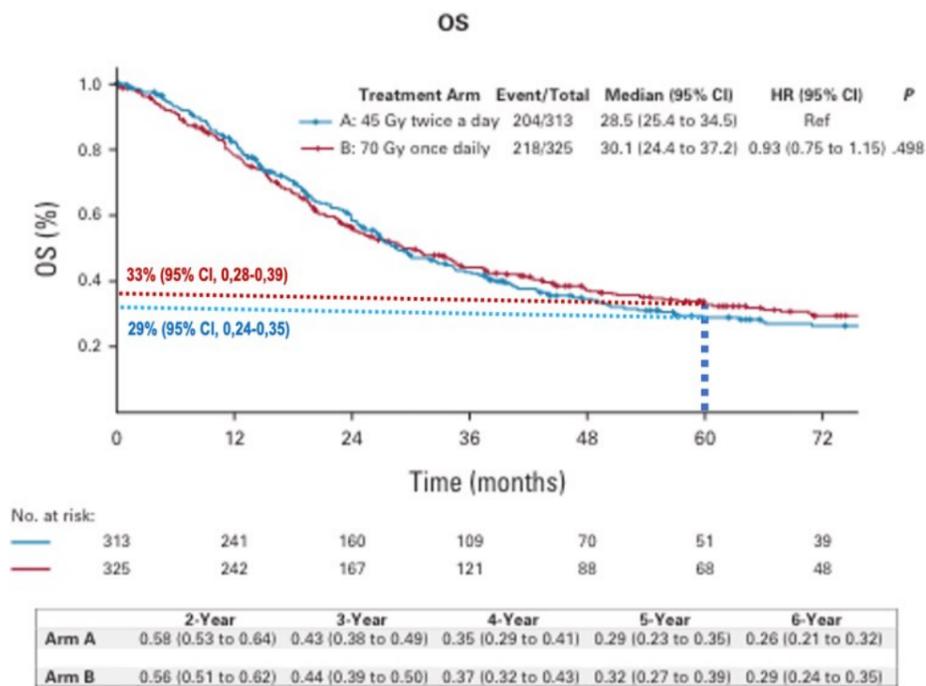
Nella seconda fase, l'assegnazione al braccio o 61,2 Gy/5 settimane è stata interrotta a seguito dell'analisi di tossicità ad interim pianificata e lo studio è proseguito con i due soli bracci rimanenti con una randomizzazione 1:1 (Fig. 2)

Così sono rimasti per l'analisi primaria 638 pazienti randomizzati a ricevere 45 Gy BID (n = 313) o 70 Gy una volta al giorno (n = 325) con emendamento successivo (2015) che consentiva l'utilizzo del carboplatino invece del cisplatino.

Sebbene CALGB 30610 sia stato uno studio di fase III ben strutturato, presenta alcune limitazioni:

1. Un iniziale lento accrual che ha portato a importanti emendamenti (possibilità di iniziare RT con I o II ciclo di chemioterapia oppure possibilità di usare il carboplatino al posto del cisplatino).
2. La stratificazione, seppur prepianificata, non ha tenuto conto di alcune variabili prognostiche potenzialmente influenzanti gli outcomes come ad es. lo stadio del T e del N, il volume complessivo del tumore ed i volumi della radioterapia.

## Risultati <sup>1</sup>



Dopo un follow-up mediano di 4,7 anni, il trattamento sperimentale (70Gy 1 seduta/die) **ha mancato di dimostrare la propria superiorità in termini di OS (hazard ratio for death, 0,94; 95% CI, da 0,76 a 1,17; P <0,594).**

La sopravvivenza mediana è stata di 28,5 mesi (95% CI, da 25,4 a 34,5) (contro l'ipotesi 23 mesi utilizzata per la stima della dimensione campionaria) per il trattamento standard di 45 Gy BID/3w e di 30.1 mesi (95% CI, da 24.4 a 37.2) (contro l'ipotesi 29 mesi utilizzata per la stima della dimensione campionaria) per il trattamento sperimentale con 70 Gy/7 settimane.

La OS a 5 anni rispettivamente è stata del 29% (95% CI, da 0.24 a 0.35) per il trattamento standard contro il 33% (95% CI, da 0.28 a 0.39) per quello sperimentale.

Il trattamento è stato ben tollerato e la frequenza di eventi avversi gravi, tra cui tossicità esofagea e polmonare, è risultata simile.

Da segnalare che il braccio monogiornaliero ha presentato un minor numero di pazienti che hanno completato la RT (70% vs 92%)

---

## Bottom line

I dati del presente studio, in linea con quelli dello studio Convert<sup>3</sup>, hanno fallito nel dimostrare la superiorità del trattamento monogiornaliero vs il frazionamento che quindi rappresenta ancora lo standard terapeutico (45 Gy/3w BID); da sottolineare che, causa del disegno statistico, non è possibile neanche stabilire un'equivalenza dei due regimi.

Probabilmente il motivo principale del fallimento degli studi di dose-escalation è da ricercare negli aspetti radiobiologici in quanto lo SCLC è molto sensibile all'effetto del ripopolamento cellulare tanto che lo schema ridotto in termini temporali (3 settimane vs 7) si è dimostrato efficace e con i migliori risultati in termini di outcomes. L'aumento di dose è tuttavia oggetto di studio anche con lo schema bigiornaliero, come nel trial norvegese randomizzato di fase II<sup>11</sup> che ha evidenziato un aumento sia in termini di PFS che di OS senza peggiorarne la tollerabilità'.

Per concludere, ad oggi lo standard terapeutico rimane il frazionamento BID (schema INT0096, 45 Gy/30#) con i risultati di questo studio che forniscono informazioni più solide soprattutto sulla tolleranza dei trattamenti a dosi elevate, senza dimostrare tuttavia che una dose escalation sia preferibile in questo contesto.

<sup>1</sup> In grassetto i quesiti che hanno superato il "consensus" (>80% dei 25 partecipanti al voto), non in grassetto, invece, quei quesiti che hanno raggiunto l'"agreement" (60-80% dei 25 partecipanti)

## Bibliografia

1. Bogart J, Wang X, Masters G, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *JCO* [Internet] 2023 [cited 2023 May 24];41(13):2394–402. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01359>
2. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-Daily Compared with Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited Small-Cell Lung Cancer Treated Concurrently with Cisplatin and Etoposide. *N Engl J Med* [Internet] 1999 [cited 2023 May 23];340(4):265–71. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199901283400403>
3. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *The Lancet Oncology* [Internet] 2017 [cited 2023 May 24];18(8):1116–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517303182>
4. Sistema Nazionale Linee Guida, AIOM, AIOT, AIPO, AIRO, editors. 9. Small cell lung cancer (SCLC). In: Linee guida NEOPLASIE DEL POLMONE aggiornamento 2021. 2021. p. 143.
5. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* [Internet] 2004 [cited 2023 May 24];59(4):943–51. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301604003815>
6. Grønberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* [Internet] 2021 [cited 2023 May 25];22(3):321–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307427>
7. Qiu B, Li Q, Liu J, et al. Moderately Hypofractionated Once-Daily Compared With Twice-Daily Thoracic Radiation Therapy Concurrently With Etoposide and Cisplatin in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Multicenter, Phase II, Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* [Internet] 2021 [cited 2023 May 25];111(2):424–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301621004909>
8. Komaki R, Paulus R, Ettinger DS, et al. Phase II study of accelerated high-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group protocol 0239. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(4):e531-536.
9. Bogart JA, Herndon JE, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* [Internet] 2004 [cited 2023 May 25];59(2):460–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036030160302217X>
10. Bogart JA, Wang X, Masters G, et al. Mature Outcomes of 61.2 Gy Concomitant Boost (CB) Thoracic Radiotherapy (TRT) in Limited Stage Small Cell Lung Cancer (LSCLC): CALGB 30610 (Alliance) / RTOG 0538. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* [Internet] 2021 [cited 2023 May 25];111(3):S89. Available from: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(21\)01081-6/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(21)01081-6/fulltext)
11. Bjørn Henning Grønberg, Kristin Toftaker Killingberg, Øystein Fløtten, Odd Terje Brustugun, Kjersti Hornslien, Tesfaye Madebo, Seppo Wang Langer, Tine Schytte, Jan Nyman, Signe Risum, Georgios Tsakonas, Jens Engleson, Tarje Onsøien Halvorsen - High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial, *Lancet Oncology* 2021

24 Luglio 2023

Commento a cura del Dr. A. Bruni (Coordinatore Gruppo di studio Polmone) e Dr. M. Sepulcri (Consigliere Gruppo di studio Polmone), rivisto dalla Commissione di Formazione