

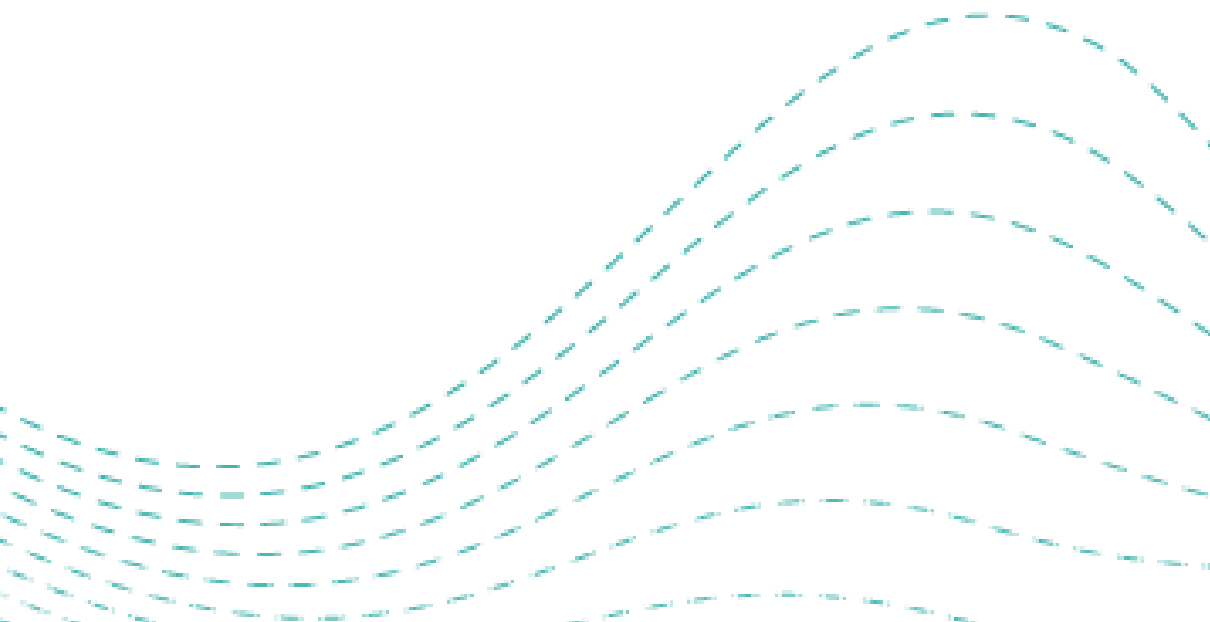


CAPÍTULO 30

Gomez DR, Tang C, Zhang J et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. J Clin Oncol. 2019;37(18):1558-65.

por **Lilian Faroni**

Médica rádio-oncologista da Oncologia D'Or, do Rio de Janeiro; mestre e doutora em Oncologia Torácica; membro da Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT), da American Society for Radiation Oncology (ASTRO), do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT) e da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)



ABSTRACT

PURPOSE

Our previously published findings reported that local consolidative therapy (LCT) with radiotherapy or surgery improved progression-free survival (PFS) and delayed new disease in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that did not progress after front-line systemic therapy. Herein, we present the longer-term overall survival (OS) results accompanied by additional secondary end points.

PATIENTS AND METHODS

This multicenter, randomized, phase II trial enrolled patients with stage IV NSCLC, three or fewer metastases, and no progression at three or more months after front-line systemic therapy. Patients were randomly assigned (1:1) to maintenance therapy or observation (MT/O) or to LCT to all active disease sites. The primary end point was PFS; secondary end points were OS, toxicity, and the appearance of new lesions. All analyses were two sided, and P values less than 0.10 were deemed significant.

RESULTS

The Data Safety and Monitoring Board recommended early trial closure after 49 patients were randomly assigned because of a significant PFS benefit in the LCT arm. With an updated median follow-up time of 38.8 months (28.3-61.4), the PFS benefit was durable (median, 14.2 months; 95% CI; 7.4-23.1 with LCT versus 4.4 months; 95% CI; 2.2-8.3; with MT/O; $p=0.022$). We also found an OS benefit in the LCT arm (median, 41.2 months; 95% CI; 18.9-not reached with LCT versus 17 months; 95% CI; 10.1-39.8 with MT/O; $p=0.017$). No additional grade 3 or greater toxicities were observed. Survival after progression was longer in the LCT group (37.6 months with LCT versus 9.4 months with MT/O; $p=0.034$). Of the 20 patients who experienced progression in the MT/O arm, nine received LCT to all lesions after progression, and the median OS was 17 months (95% CI; 7.8-not reached).

CONCLUSIONS

In patients with oligometastatic NSCLC that did not progress after front-line systemic therapy, LCT prolonged PFS and OS relative to MT/O.

ANÁLISE DO ESTUDO

O termo oligometástase foi primeiramente descrito por Hellman *et al* em 1995, como um número limitado de metástases¹. Desde então, vem crescendo o interesse em classificar e tratar de forma individualizada esse grupo de pacientes. Apesar disso, ainda não existe um consenso sobre qual é esse número, mas a maioria dos autores aceita entre três e cinco lesões metastáticas no máximo. Na última edição do TNM, se observa uma diferença na curva de sobrevida dos pacientes classificados como M1b e M1c, nos quais lesões únicas à distância tem prognóstico melhor que lesões múltiplas ou em diferentes órgãos².

Historicamente, lesões secundárias cerebrais e de adrenal já eram submetidas a tratamentos locais, seja cirurgia ou radioterapia. A radioterapia estereotáxica foi desenvolvida no final da década de 1960 para tratar tumores cerebrais. Devido à eficácia em substituir a cirurgia, esse tratamento foi apelidado de “radiocirurgia” e esse nome se popularizou em todo o mundo. Mais recentemente, foi desenvolvida uma tecnologia para estender essa técnica para outros órgãos do corpo, sendo então denominada de radioterapia estereotáxica corporal (SBRT, do Inglês *stereotactic body radiation therapy*) ou radioterapia estereotáxica ablativa (SART, do Inglês *stereotactic ablative radiation therapy*, ou SABR, do Inglês *stereotactic ablative body radiotherapy*).

Cerca de 77% dos pacientes com diagnóstico de neoplasia de pulmão farão radioterapia em algum momento da sua doença. Ela representa uma opção de tratamento local com radiação, já consolidada como tratamento padrão-ouro para pacientes com estágio I de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) clinicamente inoperáveis^{3,4}. É uma técnica radioterápica de alta precisão guiada por imagens (IGRT, do Inglês *image guided radiotherapy*), que entrega grandes doses de radiação em poucas frações, com mínima exposição dos tecidos sadios em comparação com os regimes tradicionais. A ideia, portanto, foi adicionar tratamento local, seja cirurgia ou SBRT, a pacientes oligometastáticos.

Em 2018, Gomez *et al* apresentaram este estudo multicêntrico fase II randomizado, que incluiu pacientes com CPNPC e até três lesões metastáticas após quatro ciclos de qualquer tratamento sistêmico, que comparou seguir apenas com o tratamento sistêmico inicialmente proposto *versus* irradiar (SBRT) ou operar todas as lesões metastáticas existentes. Este estudo foi fechado precocemente após 49 pacientes pelo benefício inquestionável da terapia local. Com um tempo mediano de seguimento de 38,8 meses, o benefício de sobrevida livre de doença (SLD) foi duradouro, com mediana de 14,2 meses *versus* 4,4 meses no grupo controle ($p=0,022$), independentemente da biologia molecular do tumor. O tratamento com SBRT nas metástases (92% dos pacientes foram submetidos

à SBRT), associado ao tratamento sistêmico, aumentou a sobrevida mediana de 17 para 41,2 meses ($p=0,017$), quando comparado ao tratamento sistêmico isolado. Não houve aumento de toxicidade de grau 3⁵.

Este foi o primeiro de diversos estudos publicados posteriormente, todos demonstrando benefício em incluir o tratamento local na doença oligometastática. Um ano após esta publicação, é apresentado o COMET Trial, com um modelo parecido de randomização, porém incluindo até cinco lesões metastáticas e não específico para câncer de pulmão, já que incluiu ainda mama, próstata e tumores colorretais, mas demonstrando a mesma proporção de benefício, tanto em SLD como em SG⁶.

Após algumas críticas ao estudo de Gomez *et al*, pelo fato de não ter estratificado o perfil molecular desses pacientes e ter incluído qualquer tipo de tratamento sistêmico, foram apresentados estudos específicos para pacientes com mutação de EGFR, pacientes idosos em imunoterapia isolada e, mais recentemente, pacientes com rearranjos do gene ALK.

O PEMBRO-RT, estudo de fase II comparando pembrolizumabe isolado *versus* pembrolizumabe associado a SBRT, no qual 96% dos pacientes tinham PD-L1 maior que 1%, mostrou benefício em sobrevida global (SG), cuja mediana passou de 7,6 meses para 19,2 meses no grupo combinado⁷. Em combinação dos inibidores de tirosina-quinase, o SINDAS Trial TKI-SBRT, um estudo de fase III comparando EGFR TKI isolado *versus* EGFR TKI associado a SBR mostrou benefício de sobrevida livre de progressão (SLP), com medianas de 8,9 meses e 17,4 meses para o grupo sem e com SBRT, respectivamente ($p=0,042$), e dobrando a SG em três anos ($p=0,004$)⁸.

Em 2023, foi apresentado na World Conference Lung Cancer o estudo BRIGHSTAR, avaliando o benefício da adição de SBRT em pacientes com CPNPC com rearranjos de ALK positivo. A randomização foi feita entre usar brigatinibe isolado *versus* brigatinibe com SBRT, sendo permitidas mais de três lesões metastáticas. Ainda sem dados de SG, a SLP em três anos aumentou de 47% para 66% com a adição do tratamento local⁹.

É importante ressaltar que todos esses estudos foram desenhados para pacientes oligometastáticos, não com oligoprogredão. É comum a confusão de conceitos. Os pacientes que mais se beneficiam do tratamento local são aqueles que recebem tratamento local nos sítios originalmente acometidos. Os que recebem tratamento local apenas na oligoprogredão terão a metade do benefício de SLP e de SG daqueles que são consolidados no início. Quanto à definição de dose da radioterapia, a escolha se dá de acordo com o sítio acometido, porém são exigidas doses ablativas com BED (dose biologicamente efetiva) mínima de 75Gy. Os protocolos de dose mais frequentemente utilizados variam de 30Gy a 50Gy, aplicados em uma a cinco frações.

MENSAGEM FINAL

O estudo de Gomez *et al* e diversos trabalhos em andamento corroboraram o benefício de adicionar um tratamento local aos pacientes com doença oligometastática, objetivando à mudança da história natural da doença com adiamento do início de novas linhas de tratamento sistêmico, resultando em ganhos de qualidade de vida e de prolongamento do tempo de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10.
2. Brierley JD (ed.). TNM classification of malignant tumours, 8th edition. New Jersey (USA): Wiley Blackwell; 2016.
3. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL *et al*. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(1):44-54.
4. Benedict SH, Yenice KM, Followill D *et al*. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078-101.
5. Gomez DR, Tang C, Zhang J *et al*. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol*. 2019;37(18):1558-65.
6. Palma DA, Olson R, Harrow S *et al*. SABR-COMET-TRIAL: stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2830-8.
7. Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F *et al*. Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1276-82.
8. Li Zhang, Young P, Chen Y *et al*. Concomitant SBRT and EGFR-TKI *versus* EGFR-TKI alone for oligometastatic NSCLC: a multicenter phase II study. *J Natl Cancer Inst*. 2023;115(6):742-8.
9. Elamin Y, Gandhi S, Saad M *et al*. BRIGHTSTAR local consolidative therapy with brigatinib in tyrosine kinase inhibitor-naïve ALK-rearranged metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2023;18(11):S96.