



CAPÍTULO 27

Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F *et al.* Postoperative radiotherapy *versus* no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(1):104-14.

por **Marta Nassif Pereira Lima**

Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); título de especialista em Radioterapia pela Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT); afiliada ao Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); especialização em Radioterapia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre; chefe do Serviço de Radioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; radio-oncologista do Serviço de Radioterapia do Hospital Moinhos de Vento

ABSTRACT

BACKGROUND

In patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), the use of postoperative radiotherapy (PORT) has been controversial since 1998, because of one meta-analysis showing a deleterious effect on survival in patients with pN0 and pN1, but with an unclear effect in patients with pN2 NSCLC. Because many changes have occurred in the management of patients with NSCLC, the role of three-dimensional (3D) conformal PORT warrants further investigation in patients with stage IIIA/N2 NSCLC. The aim of this study was to establish whether PORT should be part of their standard treatment.

METHODS

Lung ART is an open-label, randomised, phase III, superiority trial comparing mediastinal PORT to no PORT in patients with NSCLC with complete resection, nodal exploration, and cytologically or histologically proven N2 involvement. Previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy was allowed. Patients aged 18 years or older, with an WHO performance status of 0-2, were recruited from 64 hospitals and cancer centres in five countries (France, United Kingdom, Germany, Switzerland, and Belgium). Patients were randomly assigned (1:1) to either the PORT or no PORT (control) groups via a web randomisation system, and minimisation factors were the institution, administration of chemotherapy, number of mediastinal lymph node stations involved, histology, and use of pre-treatment PET scan. Patients received PORT at a dose of 54Gy in 27 or 30 daily fractions, on five consecutive days a week. Three dimensional conformal radiotherapy was mandatory, and intensity-modulated radiotherapy was permitted in centres with expertise. The primary end point was disease-free survival, analysed by intention to treat at three years. Patients from the PORT group who did not receive radiotherapy and patients from the control group with no follow-up were excluded from the safety analyses.

FINDINGS

Between August 7, 2007, and July 17, 2018, 501 patients, predominantly staged with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET (456/91%; 232/92% in the PORT group and 242/90% in the control group), were enrolled and randomly assigned to receive PORT (252 patients) or no PORT (249 patients). At the cutoff date of May 31, 2019, median follow-up was 4.8 years (IQR: 2.9-7). Three-year disease-free survival was 47% (95% CI; 40%-54%) with PORT versus 44% (37%-51%) without PORT, and the median disease-free survival was 30.5 months (95% CI; 24%-49%) in the PORT group and 22.8 months (17-37) in the control group (HR=0.86; 95% CI; 0.68-1.08; p=0.18). The most common grade 3-4 adverse events were pneumonitis (13/5% of 241 patients in the PORT group versus 1/<1% of 246 in the control group), lymphopenia (9/4% versus 0), and fatigue (6/3% versus 1/<1%). Late-grade 3-4 cardiopulmonary toxicity was reported in 26 patients (11%) in the PORT group versus 12 (5%) in the control group. Two patients died from pneumonitis, partly related to radiotherapy and infection, and one patient died due to chemotherapy toxicity (sepsis) that was deemed to be treatment-related, all of whom were in the PORT group.

INTERPRETATION

Lung ART evaluated 3D conformal PORT after complete resection in patients who predominantly had been staged using ^{18}F -FDG PET-CT and received neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Three-year disease-free survival was higher than expected in both groups, but PORT was not associated with an increased disease-free survival compared with no PORT. Conformal PORT cannot be recommended as the standard of care in patients with stage IIIAN2 NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

Neste estudo multicêntrico e internacional, que levou quase 11 anos para completar o recrutamento, foram incluídos 501 pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), com doença N2 comprovada por patologia e completamente ressecada, que foram randomizados (1:1) para receber radioterapia pós-operatória (PORT; n=252) ou para o grupo controle (sem PORT; n=249)¹.

Vale destacar que quase todos (91%) os pacientes foram estadiados com PET-CT com FDG, todos os pacientes fizeram imagem cerebral basal e 96% receberam quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. PORT foi realizada com radioterapia conformacional tridimensional (3D) em 89% e com radioterapia de intensidade modulada (IMRT) somente em 11% dos pacientes, pois a evidência que suportava uso de rotina de IMRT no tórax à época de início do estudo ainda era limitada¹.

O estudo foi negativo para seu desfecho primário – sobrevida livre de doença (SLD). Com um seguimento mediano de 4,8 anos (IQR 2,9-7), apesar de uma redução de aproximadamente 50% no risco de recidivas mediastinais com PORT em comparação à observação, a SLD em três anos foi de 47% (IC de 95%; 40%-54%) com PORT e 44% (37%-51%) sem PORT. A toxicidade cardiopulmonar de grau 3 ou superior foi maior com PORT, com 16 (16%) mortes por causas cardiopulmonares *versus* duas (2%) no grupo controle, e houve 26 (11%) toxicidades cardiopulmonares tardias de graus 3 e 4 com PORT *versus* 12 (5%) no grupo controle¹.

Historicamente, a SLD em três anos era de aproximadamente 30% para CPNPC estágio III ressecado. Porém, em ambos os grupos no Lung ART, a SLD em três anos excede 40%, provavelmente refletindo a introdução de PET-CT com FDG e imagem cerebral, bem como cuidados pré e pós-operatórios aprimorados. O Lung ART destaca a importância de um estadiamento adequado, cirurgia, cuidados de suporte e técnicas de radioterapia¹.

Embora apenas pacientes com ressecção R0, de acordo com os critérios da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) fossem elegíveis, apenas 28% dos pacientes alcançaram uma ressecção R0, enquanto 41% dos pacientes tiveram uma ressecção incerta e 30% tiveram uma ressecção R1. Como isso tem consequências para a SLD e para a sobrevida global (SG), é obrigatório melhorar a avaliação de ressecabilidade pré-operatória e encontrar maneiras de aumentar a proporção de ressecções verdadeiramente R0.

Assim, o estudo Lung ART demonstrou que a PORT não deve ser oferecida a pacientes com CPNPC com N2 comprovado completamente ressecados, embora seu papel no cenário atual de tratamento deva ser investigado de maneira personalizada e com o máximo cuidado para minimizar a toxicidade, especialmente cardiopulmonar¹.

Vale destacar que, por mais de 20 anos, o papel da PORT foi controverso em pacientes com CPNPC com N2 comprovado completamente ressecado (R0), devido à ausência de ensaios clínicos contemporâneos com estadiamento e tratamento adequados. Lung ART foi um dos dois estudos prospectivos randomizados de fase III que avaliou a PORT moderna nesse cenário¹.

O outro é um estudo unicêntrico chinês, PORT-C, no qual a radioterapia foi administrada após quimioterapia adjuvante, na dose de 50Gy e 25 frações, sendo que 89% dos pacientes foram tratados com técnica de IMRT. O desfecho principal também foi SLD. Entre janeiro de 2009 e dezembro de 2017, 364 pacientes foram randomizados, 184 no grupo PORT e 180 no grupo de observação. Os detalhes da seleção dos pacientes (PET-CT com FDG e imagem cerebral) não foram relatados. Com um acompanhamento médio de 46 meses, com base em uma intenção de tratar modificada (ou seja, todos os pacientes elegíveis foram analisados por atribuição aleatória) nos braços PORT e observação, as taxas de SLD em três anos foram de 40,5% *versus* 32,7% (SLD mediana de 22,1 meses *versus* 18,6 meses; HR=0,84; IC de 95%; 0,65-1,09; p=0,2) e as taxas de sobrevida de três anos foram de 78,3% e 82,8%, respectivamente (HR=1,02; IC de 95%; 0,68-1,52; p=0,93; HR estratificado de 0,92; IC de 95%; 0,61-1,39; p=0,7)².

A mediana da sobrevida não foi alcançada no braço PORT, mas foi alcançada (81,5 meses; IC de 95%; 61,6-101,4) no braço de controle. As taxas de sobrevida locorregional em três anos foram de 66,5% e 59,7%, respectivamente, com uma diferença significativa entre os dois grupos (HR=0,71; IC de 95%; 0,51-0,97; p bicaudal=0,03). As taxas de sobrevida livre de metástase à distância em três anos foram de 42% e 38,2%, respectivamente (HR=0,94; IC de 95%; 0,72-1,22; p bicaudal=0,62). Diferenças de SLD entre os dois braços foram sugeridas em análises exploratórias adicionais (com base nos linfonodos detectados e positivos: HR=0,75; p=0,04) e em análise por protocolo (apenas pacientes que aderiram estritamente ao protocolo: n=310; HR=0,75; p=0,04), mas estas devem ser interpretadas com cautela, pois podem superestimar o efeito do tratamento².

Isso significa que PORT não será mais usado ou que surgirão novas oportunidades? A resposta está no padrão de tratamento em mudança para o CPNPC N2 ressecável, incluindo imunoterapia neo e adjuvante, bem como a mais recente aprovação de inibidores de tirosina-quinase em estágios IB-IIIa completamente ressecados, com uma mutação ativadora clássica do receptor do fator de crescimento epidérmico (como demonstrado no ensaio ADAURA). Nesses estudos, a PORT foi proibida.

No IMpower010, 73 (29,4%) dos 248 pacientes com expressão de PD-L1 de 1% ou mais e estágio II-III tiveram recidiva da doença, dos quais quase metade teve apenas recidiva locorregional (não subdividida de acordo com o status N2)³. No ensaio ADAURA, 11% tiveram recidiva da doença no grupo osimertinibe, dos quais aproximadamente dois terços das recidivas foram locais (não especificadas de acordo com o estágio pós-operatório)⁴. Esses pacientes poderiam potencialmente ter se beneficiado da PORT, especialmente porque a radioterapia e a imunoterapia podem atuar sinergicamente sem aumento da toxicidade.

O papel da PORT no cenário da quimioimunoterapia neoadjuvante, especialmente em pacientes sem *downstaging* do N2 (por exemplo, entre quatro de 29 pacientes com doença N2 que foram submetidos à ressecção tumoral no ensaio de fase II NADIM10) também é atualmente desconhecido. Novamente, como esses pacientes terão uma longa SG, a PORT poderia ser utilizada em pacientes com alto risco de recidiva local. No entanto, antes de avaliar a PORT na era da imunoterapia adjuvante e da terapia direcionada, as toxicidades cardíaca e pulmonar, que se afetam mutuamente, devem ser abordadas, usando técnicas de radioterapia mais precisas e, possivelmente, um acompanhamento cardíaco rigoroso e intervenção precoce.

Estabelecer a doença residual mínima pós-operatória tem o potencial de selecionar pacientes para a terapia adjuvante. No entanto, atualmente é desconhecido se a doença residual mínima também pode refletir um risco de recidiva locorregional e não apenas um risco de desenvolvimento de doença metastática.

Ambos os ensaios que avaliaram a PORT moderna em pacientes com CPNPC estágio IIIa (N2) foram negativos para o desfecho primário (SLD), entretanto a SLD foi alta em ambos os ensaios. A PORT foi associada a um aumento não estatisticamente significativo de 8% a 15% na SLD entre pacientes com envolvimento mediastinal. O efeito benéfico da PORT em termos de controle locorregional, foi demonstrado no estudo Lung ART com uma redução de cerca de 50% no risco de recidiva mediastinal: a taxa de recidiva locorregional (LR) em três anos foi de 13,9% no braço PORT e de 27,4% no braço controle¹. A LR também foi significativamente reduzida no estudo PORT-C: 9,5% no

braço PORT *versus* 18,3% no braço controle (HR=0,55; IC de 95%; 0,31-0,97; p=0,04)². Essa melhora no controle locorregional não se traduziu em benefício de SG, possivelmente devido não apenas à alta taxa de recidiva sistêmica em três anos, mas também a um risco maior de toxicidade cardiopulmonar (relatado no estudo Lung ART). A sobrevida livre de recidiva metastática em três anos entre os pacientes que receberam PORT foi de 68,47% no estudo Lung ART e de 42% no estudo PORT-C^{1,2}.

Algumas diferenças entre os dois ensaios devem ser destacadas⁵. Até onde sabemos, o Lung ART, que comparou radioterapia pós-operatória com ausência de radioterapia pós-operatória em pacientes com CPNPC completamente ressecado e envolvimento mediastinal N2 comprovado, é o primeiro estudo randomizado com avaliação tanto da qualidade da ressecção quanto da radioterapia conformada 3D. Embora a SLD em três anos tenha sido maior do que o esperado em ambos os grupos (44% no grupo controle e 47% no grupo PORT), o estudo não alcançou seu objetivo primário de melhorar significativamente a SLD com PORT.

O estudo Lung ART fornece evidências robustas de que a radioterapia conformada 3D não pode ser recomendada como parte do padrão de cuidado em pacientes com CPNPC em estágio IIIA (N2) ressecado. Como a recidiva mediastinal foi substancialmente reduzida pela radioterapia, outras análises são necessárias para identificar os pacientes para os quais a radioterapia pode ser usada. Mesmo que não tenha havido efeito deletério da radioterapia em termos de SG, mais toxicidades foram observadas no grupo de radioterapia do que no grupo controle, especialmente toxicidade cardiopulmonar, que precisa ser mais explorada. Se a radioterapia de intensidade modulada, que é uma forma avançada de radioterapia conformada 3D, poderia reduzir as toxicidades cardiopulmonares no cenário pós-operatório, este é um tópico que poderia ser explorado no futuro.

MENSAGEM FINAL

O Lung ART mostrou que a PORT não deve ser oferecida a pacientes com CPNPC N2 completamente ressecado, embora seu papel no cenário atual de tratamento deva ser investigado, mas de forma personalizada e com o máximo cuidado para minimizar a toxicidade. Enquanto isso, ressecções incompletas devem ser evitadas e os relatórios de patologia devem relatar minuciosamente a completude da ressecção.

REFERÊNCIAS

1. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F *et al.* Postoperative radiotherapy *versus* no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):104-14.
2. Hui Z, Men Y, Hu C *et al.* Effect of postoperative radiotherapy for patients with pIIIA-N2 non-small-cell lung cancer after complete resection and adjuvant chemotherapy: the phase 3 PORT-C randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(8):1178-85.
3. Felip E, Altorki N, Zhou C *et al.* Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344-57.
4. Herbst RS, Wu YL, John T *et al.* Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1830-40.
5. Levy A, Mercier O, Le Péchoux C. Indications and parameters around postoperative radiation therapy for lung cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):556-66.