

帕博利珠单抗联合同步放化疗治疗不可切除的Ⅲ期 NSCLC 的疗效和安全性：KEYNOTE-799 研究及 2 年随访数据解读

王 谨¹, 莫 森², 季永领¹

CSCO 专家委员会 KEYNOTE 工作组

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 2. 复旦大学附属肿瘤医院, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200433)

摘要: KEYNOTE-799 研究近期更新了 2 年生存结果。这是一个由 10 个国家 52 个研究中心参与的非随机Ⅱ期研究,旨在研究帕博利珠单抗联合同步放化疗治疗不可切除的Ⅲ期 NSCLC 的疗效,其主要研究终点为客观缓解率(ORR)和 3 级及以上肺炎的发生率。研究共纳入 216 例不可切除的局部晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,其中 112 例患者进入 A 队列(鳞癌和非鳞 NSCLC),104 例患者进入 B 队列(非鳞 NSCLC)(2022ASCO 更新时变为 102 例)。两组在给予帕博利珠单抗+化疗诱导治疗 1 个周期后行帕博利珠单抗联合同步放化疗,接着行帕博利珠单抗巩固治疗。结果显示, A 队列 ORR 为 71.4%,疾病控制率(DCR)达到 88.4%;B 队列 ORR 为 75.5%,DCR 达到 93.1%。A 队列中位 PFS 为 30.6 个月,2 年 PFS 率 55.3%;B 队列中位 PFS 未达到,2 年 PFS 率为 60.6%。两队列的中位 OS 和缓解持续时间都未达到。KEYNOTE-799 进行了免疫联合同步放化疗的尝试,有望使更多不可切除的局部晚期 NSCLC 患者接受免疫治疗。

关键词: 帕博利珠单抗;同步放化疗;非小细胞肺癌;客观缓解率;肺炎

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)11-0972-10

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.11.B015

The Summary of KEYNOTE-799 Study: Pembrolizumab Plus Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-small Cell Lung Cancer

WANG Jin¹, MO Miao², JI Yong-ling¹

The CSCO Statistical Expert Committee KEYNOTE Group

(1. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences(Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer(IBM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China;

2. Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: The results of KEYNOTE-799 was recently updated. It was a non-randomized stage II study that 52 centres in 10 countries participated in and investigated pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy(CCRT) in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer(NSCLC). The primary endpoint was the objective response rate (ORR) and the incidence of grade ≥ 3 pneumonitis. KEYNOTE-799 enrolled a significantly larger cohort with 216 patients. Cohort A enrolled 112 patients (squamous and non-squamous histology). Cohort B enrolled 102 patients(non-squamous). Both cohorts were given pembrolizumab plus CCRT after 1 cycle of pembrolizumab plus chemotherapy, then pembrolizumab was performed for the further therapy. ORR and disease control rate(DCR) were 71.4% and 88.4% in cohort A and 75.5% and 93.1% in cohort B, respectively. Median duration of response and OS were not reached(NR) in both cohorts; median PFS was 30.6 months in cohort A, and NR in cohort B and 2-years PFS rate was 55.3% in cohort A and NR in cohort B. The result of KEYNOTE-799 might imply the advent of trimodal therapy by introducing pembrolizumab to CCRT in unresectable, locally advanced, stage III NSCLC.

Subject words: pembrolizumab; concurrent chemoradiation therapy; non-small cell lung cancer; objective response rate; pneumonitis

通信作者:季永领,E-mail:jiyl@zjcc.org.cn

收稿日期:2022-11-25

本文是基于2021年发表在 *JAMA Oncol* 上的帕博利珠单抗联合同步放化疗治疗不可切除的Ⅲ期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性;KEYNOTE-799研究数据^[1],以及2021、2022年ASCO会议更新数据^[2-3]。这是一项多中心、非对照的前瞻性研究,患者来自美国、澳大利亚等10个国家。KEYNOTE-799研究是不可切除的局部晚期NSCLC继PACIFIC研究后又一次大胆的探索,有望带来新的治疗思路,同时也提出了不少问题。本文将从研究背景、研究方案、研究结果和研究结论这四个方面对该研究进行解读。

1 研究背景与目的

不可切除的ⅢA期~ⅢC期NSCLC大约占初诊肺癌患者25%~30%。过去,同步放化疗(concurrent chemoradiation therapy, CCRT)一直是局部晚期NSCLC的标准治疗,但5年生存率徘徊在16%~32%。PACIFIC研究首次证实同步放化疗后序贯度伐利尤单抗免疫巩固可显著性改善不可切除的Ⅲ期NSCLC患者的生存,5年生存率达到42.9%,成为新的标准治疗^[4]。

但是,在接受CCRT不可切除的Ⅲ期NSCLC患者中,约22%~30%患者因多种原因不能接受巩固免疫治疗,如放化疗期间肿瘤进展、或出现难以耐受的毒性,例如肺炎、骨髓抑制等,一部分患者甚至无法完成CCRT^[1]。出现上述状况的患者不能按“PACIFIC模式(CCRT+度伐利尤单抗免疫巩固治疗)”进行治疗,预后往往很差。

如何在PACIFIC模式的基础上,改善不可切除的局部晚期NSCLC患者生存?能否扩大获益患者群体的比例?能否进一步延长治疗获益者的缓解时间?有研究表明放化疗同步帕博利珠单抗免疫治疗可进一步提高肺癌患者的客观缓解率(objective response rate, ORR),从而有望提高免疫巩固治疗获益患者的比例^[5]。在KEYNOTE-799研究之前,Jabbour等进行了I期临床研究,发现帕博利珠单抗联合同步放化疗治疗不可切除的Ⅲ期NSCLC毒性可耐受,疗效可期待^[6]。在此基础上,Jabbour等设计了这项Ⅱ期、非随机、国际多中心研究,旨在评估帕博利珠单抗联合同步放化疗治疗不可切除的Ⅲ期NSCLC的

疗效和安全性,其结果有望为不可切除的局部晚期NSCLC治疗提供新思路。

2 研究方案

2.1 研究对象

这是一项多中心、非随机、开放的Ⅱ期研究,在10个国家(美国、澳大利亚、法国、德国、韩国、新西兰、波兰、俄罗斯、西班牙和英国)52个中心进行。入组要求年龄18岁及以上;先前未经治疗、不能切除、病理或影像证实为ⅢA、ⅢB或ⅢC期NSCLC(按UICC第8版)^[7];有可测量的肿瘤病灶(RECIST 1.1);PS为0或1;第一秒用力呼气量(FEV1)大于正常预测值的50%,一氧化碳肺弥散量大于正常预测值的40%;能提供细胞学或组织学标本;经PET/CT、CT、MRI等检查均未发现远处转移。排除标准:先前接受过胸部放疗(包括食管癌、乳腺癌的放疗);放疗计划中全肺V20超过31%;曾行抗PD-L1抗体治疗;诊断为免疫缺陷或正在接受激素治疗,如需要治疗的活动性自身免疫性疾病、需要使用类固醇的非传染性疾病;有非传染性肺炎或间质性肺疾病的病史;需要治疗的活动性感染的病史。

2.2 研究治疗

这是一个双队列研究,非鳞NSCLC可能接受任何一种联合治疗,由研究人员决定;鳞癌患者仅能进入A队列。A组第1天接受1个周期的卡铂(AUC=6)、紫杉醇(200 mg/m²)和帕博利珠单抗(200 mg)静脉给药。3周后给予胸部放疗,每周同期卡铂(AUC=2)和紫杉醇(45 mg/m²)化疗,每3周给予帕博利珠单抗(200 mg),共2个周期。B组均为非鳞NSCLC患者,接受1个周期顺铂(75 mg/m²)和培美曲塞(500 mg/m²)联合帕博利珠单抗(200 mg)诱导化疗后,开始胸部放疗,放疗同期接受2个周期顺铂(75 mg/m²)和培美曲塞(500 mg/m²)化疗及帕博利珠单抗(200 mg)免疫治疗。放疗采用6 MV直线加速器,剂量60 Gy/30 F,每周5 d,每日1次。

在CCRT结束后,所有患者需接受共14个周期



王 谨(临床解读)



莫 森(统计解读)

帕博利珠单抗 (200 mg) 巩固免疫治疗 (约 1 年), 或直到肿瘤进展、不可接受的不良事件、并发症, 或者研究者决定停药或患者要求退出。

2.3 研究终点

主要终点为设盲的独立评审委员会 (BIRC) 根据 RECIST 1.1 所判定的 ORR 和 3 级及以上肺炎 (CTCAE 4.0) 患者的

比例。次要终点包括总生存率、独立评审委员会评估的无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 和安全性。

2.4 统计学处理

该研究旨在探索在铂类两药联合化疗和标准胸部放疗基础上再联合帕博利珠单抗免疫治疗对于不可切除的 III 期 NSCLC 患者的疗效和安全性, 故以两者作为共同的主要研究终点。由于探索的研究性质, α 设定为单侧 0.05。基于化疗方案的不同设置 2 个队列, 每个队列单独计算样本量, 可单独分析; 如果两个队列的肺炎发生率相似, 后续可以进行合并分析。针对某一队列, 根据序贯监测程序, 基于单侧 0.05 检验水准、真实的 3 级及以上肺炎发生率约 3% 等条件, 样本量设置为最大值 108 时研究可提供 83% 把握度来证明 3 级及以上肺炎发生率小于 10%, 因此研究总样本量为 216 例。统计分析数据集纳入实际接受至少 1 个疗程规定治疗的患者 (入组 216 例, 实际治疗 214 例)。疗效终点 ORR 以点估计结合 90% 可信区间 (CI) 来展示, 并将 80% CI 和 95% CI 作为补充结果; 安全性终点 3 级及以上肺炎发生率同样以点估计结合 90% CI 来展示, 并将 80% CI 和 95% CI 作为补充结果。

该研究基于序贯监测程序预设了多个期中分析的计划, 以便在发生以下情形时都能够提前终止研究: ① 3 级及以上肺炎发生率不可接受的高; ② ORR 过低预期无效; 或 ③ 3 级及以上肺炎发生率非常低且 ORR 较高可以快速进入 III 期研究。首次期中分析计划在某一队列入组至少 36 例患者且随访大于 15 周后, 如果两个队列入组进度不同, 则先达到分析条

件的可先行分析。序贯监测程序采用二项式序贯检测法^[8] (Appendix table 1~4)。所有结果均由外部的数据监查委员会 (DMC) 复核。

研究预设疗效分析将针对以下亚组进行探索: 年龄组 (<65 岁 vs ≥ 65 岁)、性别 (男性、女性)、分期 (III A vs III B vs III C)、ECOG 评分 (0 vs 1)、主要的病理类型 (鳞癌 vs 非鳞癌)、吸烟状态 (从不吸烟 vs 当前吸烟)、PD-L1 状态 (TPS < 1% vs TPS $\geq 1\%$) 以及非鳞癌患者中医生选择的化疗方案。

3 研究结果

3.1 患者基线特征及 ORR

KEYNOTE-799 研究结论第一次数据分析截至 2020 年 10 月 28 日。共入组 216 例患者, 其中 A 队列入组 112 例, B 队列入组 104 例 (2022 年 ASCO 会议更新时变为 102 例) (Table 1)。

A 队列 ORR 为 71.4%, 疾病控制率 (disease

Table 1 Objective response rate (90% CI)

Index	Cohort A (n=112)	Cohort B (n=102)
Total	71.4 (62.1~79.6)	75.5 (66.0~83.5)
Age (years old)		
<65	75.5 (61.1~86.7)	74.1 (60.3~85.0)
≥ 65	68.3 (55.3~79.4)	77.1 (62.7~88.0)
Gender		
Female	75.0 (57.8~87.9)	75.0 (58.8~87.3)
Male	69.7 (58.1~79.8)	75.8 (63.3~85.8)
Race		
White	74.2 (63.8~82.9)	79.7 (68.8~88.2)
All other	56.3 (29.9~80.2)	71.4 (41.9~91.6)
Region		
The USA	56.5 (34.5~76.8)	81.8 (48.2~97.7)
Other	75.3 (65.0~83.8)	74.7 (64.5~83.3)
Stage		
III A	73.2 (57.1~85.8)	76.9 (60.7~88.9)
III B	73.0 (60.3~83.4)	73.8 (58.0~86.1)
III C	50.0 (15.7~84.3)	76.2 (52.8~91.8)
Histology		
Squamous	72.0 (60.4~81.8)	N/A
Nonsquamous	70.3 (53.0~84.1)	75.5 (66.0~83.5)
ECOG PS		
0	74.5 (60.4~85.7)	73.7 (60.3~84.5)
1	68.9 (55.7~80.1)	77.8 (62.9~88.8)
PD-L1 tumor proportion score		
<1%	66.7 (43.0~85.4)	78.6 (59.0~91.7)
$\geq 1\%$	77.3 (65.3~86.7)	72.5 (56.1~85.4)

control rate,DCR) 为88.4%。B 队列 ORR 为 75.5%, DCR 为 93.1%(Table 1)。在 A 队列亚组分析中 PD-L1 TPS<1%亚组 ORR 为 66.7%, 而 PD-L1 TPS≥1% 亚组 ORR 为 77.3%;鳞癌患者 ORR 为 72.0%,非鳞癌患者 ORR 为 70.3%。而在 B 队列中,PD-L1 TPS<1%亚组 ORR 为 78.6%,PD-L1 TPS≥1%亚组 ORR 为 72.5%。

3.2 生存分析

在 2022ASCO 和 ASTRO 会议上,KEYNOTE-799 发布了最新的生存数据。数据分析的截止时间为 2021 年 10 月 18 日。A 队列中位随访时间为 30.2 个月 (95%CI:25.3~35.5),B 队列中位随访时间为

25.4 个月 (95%CI:14.5~35.2)。A 队列中位 PFS 为 30.6 个月,2 年 PFS 率为 55.3%;B 队列中位 PFS 未达到,2 年 PFS 率为 60.6%(Figure 1)^[2]。两队列中位 OS 都未达到,其中 A 队列 2 年 OS 率为 64.3%,B 队列 2 年 OS 率为 68.7%。两队列中位缓解持续时间 (duration of response,DoR)均未达到,A 队列 2 年 DoR 率为 64.0%,B 队列 2 年 DoR 率为 68.7%(Figure 2)^[2]。

3.3 安全性

最新的数据表明,A 队列超过 3 级毒性反应为 64.3%,B 队列为 51.0%。最常见的与治疗相关的超过 3 级毒性反应是粒细胞减少,其中 A 队列发生率为 16.1%,B 队列发生率为 9.8%。

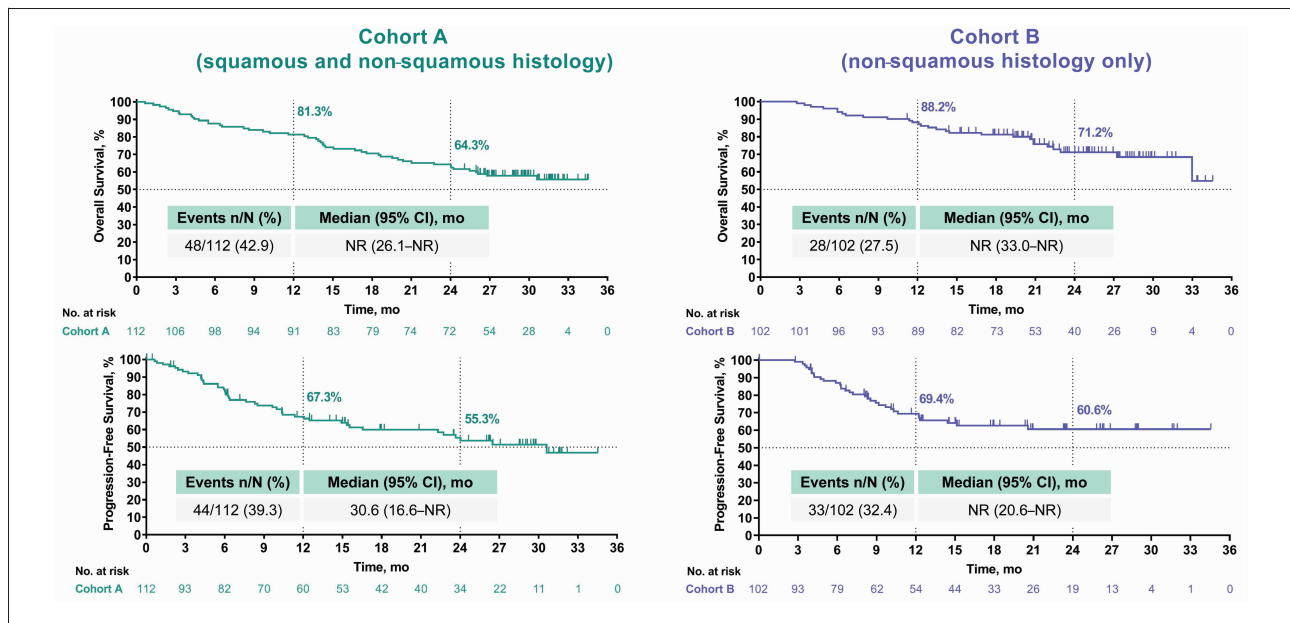


Figure 1 Progression-free survival and overall survival^[2]

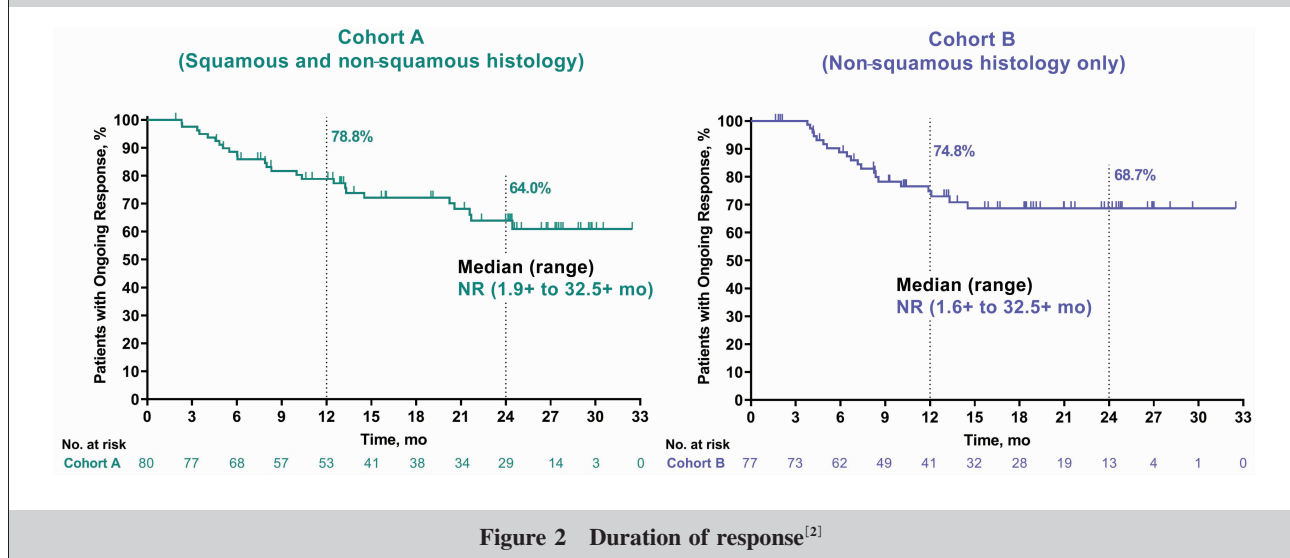


Figure 2 Duration of response^[2]

肺炎是导致治疗中止的最常见毒性反应。A 队列 112 例患者中 9 例 (8.0%,95%CI:3.7%~14.7%) 发生 3 级及以上的肺炎 (包括放射性肺炎),B 队列 102 例患者中 7 例发生 3 级及以上肺炎 (6.9%,95%CI:2.8%~13.6%) (Table 2)。在 A 队列中,有 4 例 (3.6%)患者死于肺炎,而 B 队列有 1 例死于间质性肺炎。致死性肺炎有可能都与帕博利珠单抗相关,1 例还有可能与放疗相关 (Table 2)。A 队列和 B 队列肺炎发生的中位时间分别为 4.3 个月 (95% CI:1.4~10.4) 和 4.4 个月 (95%CI:0.1~12.3),肺炎发生中位持续时间分别为 4.4 个月和 4.0 个月。

3.4 放疗实施与肺炎

A 队列 112 例患者中,共 101 例接受了放疗,平均总剂量 (5 908.9±443.2) cGy,分 (29.5±2.2)次完成。平均放疗中断时间为 (1.0±2.4) d。A 队列患者全肺 V20 平均值为 26.3%,V5 为 57.3%。全组患者平均肺剂量值为 1 499.1 cGy,平均心脏剂量均值为 1 075.5 cGy。B 队列共 96 例接受放疗,平均总剂量 (5 875.0±710.4) cGy,分 (29.4±3.5)次完成。平均放疗中断时间为 (1.4±3.1) d。B 队列患者全肺 V20 平均值为 24.7%,V5 平均值为 53.1%,全组患者平均肺剂量均值为 1 406.4 cGy,平均心脏剂量均值为 819.4 cGy (Table 3)。

我们试图从放疗的细节方面去探寻导致肺炎发

生的因素,比较了 3 级及以上肺炎患者和全程未出现肺炎患者的心肺受量。初步分析发现,无论 A 队列或 B 队列,出现 3 级及以上肺炎的患者似乎有更高的肺受量和心脏受量 (Table 4)。

4 讨论与思考

4.1 统计学方法部分

这是一项多中心、开放标签、非随机、非对照的

Table 2 Adverse event summary[n(%)]

Adverse event	Cohort A(n=112)	Cohort B(n=102)
Grade ≥3 pneumonitis	9(8.0)	7(6.9)
Treatment-related AEs	105(93.8)	99(97.1)
Grade 3~5	72(64.3)	52(51.0)
Occurring in >10%		
Neutropenia	18(16.1)	10(9.8)
Anemia	12(10.7)	4(3.9)
Led to death	4(3.6)	1(1.0)
Led to discontinuation of any treatment component	38(33.9)	21(20.6)
Immune-mediated AEs and infusion reactions	58(51.8)	46(45.1)
Grade 3~5	18(16.1)	9(8.8)
Occurring in >5% of patients in either cohort		
Pneumonitis	7(6.3)	6(5.9)
Led to death	4(3.6)	1(1.0)
Led to discontinuation of any treatment component	21(18.8)	12(11.8)

Note:AE;adverse event

Table 3 Radiotherapy administration

Radiotherapy administration	Cohort A	Cohort B
Patients with radiotherapy	101	96
Total dose delivered(cGy)	5908.9±443.2	5875.0±710.4
Total number of fractions	29.5±2.2	29.4±3.5
Duration of radiotherapy interruption(d)	1.0±2.4	1.4±3.1
AEs resulting in radiotherapy discontinuation	3(2.7)	0
Actual total lung V20(%)	26.3±5.4	24.7±6.1
Actual total lung V5(%)	57.3±6.4	53.1±10.0
Mean lung dose(cGy)	1499.1	1406.4
Mean heart dose(cGy)	1075.5	819.4

Table 4 Radiotherapy administration by pneumonitis

Radiotherapy administration	Cohort A(n=112)		Cohort B(n=102)		Total(n=214)	
	Grade≥3 pneumonitis (n=9)	Without pneumonitis (n=67)	Grade≥3 pneumonitis (n=7)	Without pneumonitis (n=67)	Grade≥3 pneumonitis (n=16)	Without pneumonitis (n=134)
Patients with radiotherapy	9	56	7	61	16	117
Actual total lung V20(%)	27.3(4.1)	25.5(5.4)	24.8(5.7)	24.3(6.6)	26.2(4.8)	24.9(6.1)
Actual total lung V5(%)	57.8(4.4)	56.8(6.9)	55.0(9.8)	51.7(10.6)	56.6(7.0)	54.2(9.3)
Mean lung dose(cGy)	1525.0	1473.4	1455.0	1372.6	1495.0	1422.5
Mean heart dose(cGy)	1178.1	1056.2	769.2	726.0	1002.9	889.6

双队列Ⅱ期研究,充分体现了Ⅱ期研究设计的灵活多样性。设置两个队列的好处是在同一研究中同时开展针对两种不同基础化疗方案的研究探索,既涵盖了临床常用的化疗方案,又保证了两个队列的独立性,且研究方案审查流程只有一次,大大提高了总体的研究效率。由于研究仅有一个检验假设,故在两个主要终点之间无需进行 α 分配。两个队列分别独立计算样本量,也不涉及 α 分配。值得注意的是,本研究设定 α 为单侧0.05,相当于双侧0.1,因此主要结果的表达采用90%CI而不是常见的95%CI,这里是存在对应关系的。

本研究的期中分析计划非常复杂,涉及四种、三类情形的提前终止条件,既考虑了因安全性不够(3级及以上肺炎发生率过高)或疗效不足(ORR过低)而提前终止研究的可能性,也考虑了如果疗效非常好并且安全性也很好的情况下,提前结束Ⅱ期探索,加速进入Ⅲ期试验的可能性。可喜的是,在2020年ASCO大会上,KEYNOTE-799研究结果公布显示出了令人鼓舞的ORR结果,经过至少15周随访,帕博利珠单抗联合CCRT治疗在A队列(112例)和B队列(53例)的ORR分别为67.0%(75例)和56.6%(30例)。基于如此优秀的ORR结果以及毒性并未超出预期,后续Ⅲ期研究KEYLYNK-012(NCT04380636)于2020年5月开始启动,用于评估不可切除的Ⅲ期NSCLC患者在经过帕博利珠单抗联合CCRT治疗后,以帕博利珠单抗(治疗组A)或帕博利珠单抗联合PARP抑制剂奥拉帕利(治疗组B)作为维持治疗的疗效和安全性,并对比同步放化疗后以度伐利尤单抗作为巩固治疗(对照组C)的疗效和安全性。研究假设治疗组A和B的OS及PFS要显著性优于对照组C,即免疫联合放化疗并以免疫或免疫联合PARP抑制剂为巩固治疗的模式要优于PACIFIC研究建立的不可切除的Ⅲ期NSCLC的标准治疗模式。

4.2 临床部分

4.2.1 PD-L1免疫检查点抑制剂关口前移能否进一步改进疗效?

研究结果证实了帕博利珠单抗联合同步放化疗治疗不可切除的Ⅲ期NSCLC的疗效。据我们所知,KEYNOTE-799是迄今为止最大的抗PD-L1联合CCRT治疗初治局部晚期Ⅲ期NSCLC患者的临床

试验。在这项研究中,博利珠单抗联合CCRT显示了强大的抗肿瘤活性,两组ORR率分别为71.4%和75.5%。

由于化疗方案、放疗技术的不同,不同时期的数据无法拿来直接比较,但是我们仍能看到不小的进步。过去,在接受CCRT(75%患者使用铂类)ⅢA/ⅢB期NSCLC患者中(后继可能还有巩固化疗),ORR大约在35.9%~54%之间^[9-10]。

另外两项类似研究也证实了这一点。NICOLAS研究是一个多中心前瞻性研究。该研究的治疗模式为:CCRT同期纳武利尤单抗免疫治疗,序贯纳武利尤单抗巩固治疗12个月^[4],共纳入79例ⅢA/B期NSCLC(UICC第7版)。主要研究终点是6个月内超过3级及以上肺炎的比例,同时预设1年PFS率从45%提高到60%。经中位随访21个月,中位PFS时间为12.7个月,1年PFS率为53.7%。很遗憾没有达到预设终点;2年OS率分别为81%和56%,与PACIFIC对照组相似(55.6%)。共9例患者(11.7%)出现了3级及以上的肺炎,其中1例为致死性肺炎。3级及以上的肺炎都可能与药物相关,其中4例还有可能与放疗相关。1例患者死于食管溃疡出血,可能与放疗联合免疫治疗有关^[11]。

另外一项研究是DETERRED研究。该研究的第一阶段采用CCRT序贯阿替利珠单抗巩固治疗;第二阶段纳入了30例CCRT同期阿替利珠单抗,之后阿替利珠单抗巩固免疫治疗。第一阶段接受CCRT序贯免疫治疗的患者中位随访时间22.5个月,中位PFS为18.6个月;第二阶段接受同期CCRT联合免疫+巩固免疫治疗的患者中位随访时间15.1个月,中位PFS为13.2个月。在第二阶段的研究中,24例患者(80%)出现3级及以上毒性,6例患者(20%)出现3级及以上治疗相关性毒性,仅有1例(3%)出现3级肺炎^[5]。

在同类研究中,多中心、多病例的KEYNOTE-799研究无疑最为耀眼。从较高的ORR率推断,同步放化疗及免疫治疗可能提高免疫治疗获益群体的比例,该研究的中位DoR还未达到,预示着获益者可能会拥有较长的持续缓解时间^[12]。

4.2.2 CCRT同期PD-L1免疫检查点抑制剂会增加严重肺炎的发生概率吗?

肺炎和放射性肺炎是与抗PD-L1和CCRT联合

治疗最为重要的毒性反应。两者同时进行产生的肺毒性大于单用 CCRT 和免疫治疗之和。拉长放疗与免疫治疗的间隔时间可能降低肺炎的发生率^[13]。KEYNOTE-799 各组 3 级及以上肺炎发生率均小于 10%，其中 A 队列 4 例、B 队列 1 例死于肺炎。这个毒性反应结果与 CCRT 联合抗 PD-L1 药物治疗的其他几个研究相似，包括帕博利珠单抗联合 CCRT (3 级及以上 10%)、CCRT 后巩固帕博利珠单抗 (3 级及以上 6%)、纳武利尤单抗与 CCRT 联合 (3 级及以上 12%)、CCRT 联合阿替利珠单抗 (3 级及以上 3%)。

在 PACIFIC 研究中，475 例患者中仅 20 例 (4%) 出现 3 级及以上肺炎。但是，该研究排除了同步放化疗期间出现 2 级以上肺炎的患者；而这类患者，恰恰更容易在后续的免疫巩固治疗期间出现肺炎。因而在后续研究中应继续探索同步放化疗联合免疫治疗的肺毒性。

4.2.3 能否用生物标志物来筛选获益患者？

在 KEYNOTE-799 研究中，治疗有效与疾病分期、肿瘤组织学类型和 PD-L1 表达等因素无关。这与 I 期临床研究的结论基本一致。在 PACIFIC 研究中，对 PD-L1 < 1% 患者，CCRT 后巩固免疫治疗不能改善 OS。这个问题迄今没有定论，如欧洲药品管理局批准了度伐利尤单抗用于 PD-L1 表达 ≥ 1% 的局部晚期 NSCLC 患者放化疗后的巩固治疗；而 FDA 则批准用于任何 PD-L1 表达的不可切除的局部晚期 NSCLC 患者。

然而，因为联合治疗的安全性、经济因素等多方面原因，早期筛选获益患者显得尤为重要。遗憾的是，现有的生物标志物，如外周和肿瘤浸润淋巴细胞亚群、循环细胞因子和 ctDNA 等都正在研究中，而该研究也未动态地收集或分析此类标志物对疗效及毒性的影响。

4.2.4 KEYNOTE-799 研究还有哪些问题没有解决？

作为一个 II 期临床研究，KEYNOTE-799 研究没有设置对照组，使得生存和毒性数据不能与现有的标准治疗 (CCRT 序贯免疫巩固治疗) 对比分析；另外，随访时间也不够长，B 队列中位 PFS，全队列中位 OS 和 DoR 等还未达到；除此之外，没有动态地收集和分析生物免疫标志物对预后及毒性的影响。因此，迫切期待本研究结果进一步发布及后继生物免疫标志物引导下的精准联合治疗的研究。

4.2.5 下一个阶段的研究会是怎样的？

目前正在进行的 III 期 KEYLYNK-012 研究 (NCT04380636)，对不可切除的 III 期 NSCLC，经帕博利珠单抗联合同步放化疗后序贯帕博利珠单抗，加或不加 PARP 抑制剂奥拉帕尼，结果与 CCRT 序贯度伐利尤单抗进行比较。

此外，还有针对 PD-L1 TPS ≥ 50% 局部晚期 NSCLC 设计的“去化疗研究”——SPRINT 研究 (风险适应性放疗后序贯帕博利珠单抗治疗 III 期 NSCLC 或不可切除的 II 期 NSCLC 的疗效及安全性研究) 也在进行中。该研究采用“基于 PET/CT 风险适应性剂量雕刻放疗”，即对肿瘤体积 < 20 cc 采用 48 Gy/20 F 剂量分割方案，对肿瘤体积 > 20 cc，采用 55 Gy/20 F 剂量分割。主要终点包括 1 年 PFS 率 (预设提高至 65%)，次要终点包括安全性，同时用 CT (RECIST) 和 PET (PERCIST) 评估治疗反应以及 OS。这些研究将回答免疫治疗时代如何优化局部晚期 NSCLC 的综合治疗策略，以及如何对放疗技术调整以最大限度地增效、减毒。

参考文献：

- [1] Jabbour SK, Lee KH, Frost N, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy in patients with unresectable, locally advanced, stage III non-small cell lung cancer: the phase 2 KEYNOTE-799 nonrandomized trial [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(9): 1-9.
- [2] Reck M, Lee KH, Frost N, et al. Two-year update from KEYNOTE-799: pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy (CCRT) for unresectable, locally advanced, stage III NSCLC [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16 Suppl): 8508.
- [3] Jabbour SK, Lee KH, Frost N, et al. KEYNOTE-799: phase 2 trial of pembrolizumab plus platinum chemotherapy and radiotherapy for unresectable, locally advanced, stage III NSCLC [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15 Suppl): 8512.
- [4] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(12): 1301-1311.
- [5] Lin SH, Lin Y, Yao L, et al. Phase II trial of concurrent atezolizumab with chemoradiation for unresectable NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(2): 248-257.
- [6] Jabbour SK, Berman AT, Decker RH, et al. Phase 1 trial of pembrolizumab administered concurrently with chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15 Suppl): 8512.

- cer: a nonrandomized controlled trial [J]. JAMA Oncol, 2020,6(6):848-855.
- [7] Chansky K,Detterbeck FC,Nicholson AG,et al. The IASLC lung cancer staging project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer [J]. J Thorac Oncol, 2017,12(7):1109-1121.
- [8] Romeu JL. Understanding binomial sequential testing. Statistical confidence, reliability information analysis center (RIAC START)[M]. Columbus: RAC, 2013.
- [9] Senan S,Brade A,Wang LH,et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2016,34(9): 953-962.
- [10] Ahn JS,Ahn YC,Kim JH,et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04[J]. J Clin Oncol, 2015,33(24):2660-2666.
- [11] Peters S,Felip E,Dafni U,et al. Progression-free and overall survival for concurrent nivolumab with standard concurrent chemoradiotherapy in locally advanced stage III A~B NSCLC: results from the european thoracic oncology platform NICOLAS Phase II Trial (European Thoracic Oncology Platform 6-14) [J]. J Thorac Oncol, 2021,16(2): 278-288.
- [12] Manapov F,Kennedoff S,Käsmann L. NICOLAS, DETTERED and KEYNOTE 799: focus on escalation of conventionally fractionated chemoradiotherapy by immune checkpoint inhibition in unresectable stage III non-small cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2022,11(4): 702-705.
- [13] Anscher MS,Arora S,Weinstock C,et al. Association of radiation therapy with risk of adverse events in patients receiving immunotherapy: a pooled analysis of trials in the US Food and Drug Administration database [J]. JAMA Oncol, 2022,8(2):232-240.



季永领

简 评

PACIFIC 研究显示同步放化疗后度伐利尤单抗巩固治疗较同步放化疗可显著提高生存率,已成为不可切除的局部晚期 NSCLC 患者的标准治疗。然而,仍有约 1/4 患者由于同步放化疗期间出现肿瘤进展或毒性反应,而未能接受 PACIFIC 模式治疗。将免疫治疗前移,是否可以使更多患者获益或获益患者更长生存期? KEYNOTE-799 是目前已报道病例数最大 (n=216) 的不可切除的 III 期 NSCLC 接受放化疗同步免疫治疗研究,中位随访时间已超过 2 年,其安全性和有效性数据受到较多关注。

肺炎是放化疗联合免疫治疗的最重要毒性反应。KEYNOTE-799 研究显示 A 队列和 B 队列的 3 级及以上肺炎发生率分别为 8.0% 和 6.9%,5 级致死性肺炎发生率分别为 3.6% 和 1%。与此类似,NICOLAS 研究也显示放化疗同步 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗具有较高的 3 级及以上肺炎发生率(12%)。因此,如何降低放化疗联合免疫治疗的肺毒性亟待进一步探索,包括肺炎高危患者的识别、靶区勾画和剂量分割的优化、呼吸管理和质子重离子放疗等先进技术的运用以及免疫药物的选择等方面。

客观缓解率(ORR)是 KEYNOTE-799 的主要研究终点之一。两组客观缓解率均超过 70%,高于既往同步放化疗的文献报道(ORR:35.9%~54%)。A 队列和 B 队列 2 年 PFS 率分别为 55.5% 和 60.6%,2 年 OS 率分别为 64.3% 和 71.2%。在 PACIFIC 研究中,同步放化疗序贯免疫巩固组的 2 年 PFS 率为 45%,2 年 OS 率为 66.3%。由于 KEYNOTE-799 生存数据尚不成熟,以及入组人群和研究设计的差异,无法与标准治疗进行直接比较。后续期待 KEYLYNK-012、PACIFIC-2、ECOG-ACRIN EA5181 等 III 期研究和 SPRINT 等探索性研究的结果,进一步优化不可切除的局部晚期 NSCLC 的联合治疗策略。

Appendix table 1 Decision rules for stopping the trial for low percentage of participants with grade 3 or higher pneumonitis^[8]

Monitoring points (# Participants)	#Participants with grade 3 or higher pneumonitis to conclude the rate <10%	Boundary rates(90% CIs ^a) for the corresponding sample size	Boundary rates(90% CIs ^a) for the corresponding sample size
36-39	—	—	—
40-56	0	0(0,7.2%) for N=40	0(0,5.2%) for N=56
57-73	1 or less	1.8%(0.1%,8.1%) for N=57	1.4%(0.1%,6.3%) for N=73
74-90	2 or less	2.7%(0.5%,8.3%) for N=74	2.2%(0.4%,6.8%) for N=90
91-107	3 or less	3.3%(0.9%,8.3%) for N=91	2.8%(0.8%,7.1%) for N=107
108	4 or less	3.7%(1.3%,8.3%) for N=108	—

Abbreviations; CI=confidence interval
 Decision rule for stopping the trial is not applicable due to insufficient sample size if only 36-39 participants are available. Monitoring points will be based on number of the participants in APaT population.
 Initial interim analysis will be performed for each cohort, respectively. Once the combination rule is met, two cohorts will be pooled for evaluation at the bound specified.
 Design assumes overall Type I error of 5%(1-sided) at true rate of 10% and 83% power at true rate of 3%.
^a: 90% CIs based on Clopper-Pearson(exact) method are provided

Appendix table 2 Decision rules for stopping the trial due to a oow ORR^[8]

Monitoring points (# Participants)	# Participants with response to conclude ORR <50%	Boundary ORR(90%CIs ^a) for the corresponding sample size	Boundary ORR(90%CIs ^a) for the corresponding sample size
36-37	10 or less	27.8%(15.9%,42.6%) for N=36	27.0%(15.5%,41.5%) for N=37
38-39	11 or less	28.9%(17.2%,43.3%) for N=38	28.2%(16.7%,42.3%) for N=39
40-41	12 or less	30.0%(18.3%,44.0%) for N=40	29.3%(17.8%,43.1%) for N=41
42-44	13 or less	31.0%(19.4%,44.6%) for N=42	29.5%(18.5%,42.8%) for N=44
45-46	14 or less	31.1%(19.9%,44.3%) for N=45	30.4%(19.4%,43.4%) for N=46
47-48	15 or less	31.9%(20.8%,44.8%) for N=47	31.3%(20.4%,44.0%) for N=48
49-51	16 or less	32.7%(21.7%,45.3%) for N=49	31.4%(20.8%,43.7%) for N=51
52-53	17 or less	32.7%(22.0%,4.9%) for N=52	32.1%(21.6%,44.1%) for N=53
54-56	18 or less	33.3%(22.8%,45.3%) for N=54	32.1%(21.9%,43.9%) for N=56
57-58	19 or less	33.3%(23.1%,45.0%) for N=57	32.8%(22.6%,44.3%) for N=58
59-60	20 or less	33.9%(23.7%,45.3%) for N=59	33.3%(23.3%,44.7%) for N=60
61-63	21 or less	34.4%(24.4%,45.7%) for N=61	33.3%(23.5%,44.3%) for N=63
64-65	22 or less	34.4%(24.5%,45.3%) for N=64	33.8%(24.1%,44.7%) for N=65
66-67	23 or less	34.8%(25.1%,45.6%) for N=66	34.3%(24.7%,45.0%) for N=67
68-70	24 or less	35.3%(25.7%,45.9%) for N=68	34.3%(24.9%,44.7%) for N=70
71-72	25 or less	35.2%(25.8%,45.6%) for N=71	34.7%(25.4%,45.0%) for N=72
73-74	26 or less	35.6%(26.3%,45.8%) for N=73	35.1%(25.9%,45.3%) for N=74
75-77	27 or less	36.0%(26.8%,46.1%) for N=75	35.1%(26.0%,45.0%) for N=77
78-79	28 or less	35.9%(26.9%,45.8%) for N=78	35.4%(26.5%,45.2%) for N=79
80-82	29 or less	36.3%(27.3%,46.0%) for N=80	35.4%(26.6%,45.0%) for N=82
83-84	30 or less	36.1%(27.4%,45.7%) for N=83	35.7%(27.0%,45.2%) for N=84
85-86	31 or less	36.5%(27.8%,45.9%) for N=85	36.0%(27.4%,45.4%) for N=86
87-89	32 or less	36.8%(28.2%,46.1%) for N=87	36.0%(27.5%,45.1%) for N=89
90-91	33 or less	36.7%(28.2%,45.8%) for N=90	36.3%(27.9%,45.4%) for N=91
92-93	34 or less	37.0%(28.6%,46.0%) for N=92	36.6%(28.2%,45.6%) for N=93
94-96	35 or less	37.2%(28.9%,46.2%) for N=94	36.5%(28.3%,45.3%) for N=96
97-98	36 or less	37.1%(28.9%,45.9%) for N=97	36.7%(28.6%,45.5%) for N=98
99-100	37 or less	37.4%(29.2%,46.1%) for N=99	37.0%(28.9%,45.7%) for N=100
101-103	38 or less	37.6%(29.6%,46.2%) for N=101	36.9%(29.0%,45.4%) for N=103
104-105	39 or less	37.5%(29.6%,46.0%) for N=104	37.1%(29.3%,45.6%) for N=105
106-107	40 or less	37.7%(29.9%,46.1%) for N=106	37.4%(29.6%,45.7%) for N=107
108	41 or less	38.0%(30.1%,46.3%) for N=108	—

Abbreviations; CI=confidence interval
 Monitoring points will be based on number of the participants in APaT population who either discontinue or have at least 2 tumor imaging during the study.
 Sequential monitoring procedure will be performed for each cohort, respectively. Once the combination rule is met, two cohorts will be pooled for evaluation at the bound specified.
 Design assumes overall Type I error of 5%(1-sided) at true rate of 50%, and 84% power at true rate of 35%.
^a: 90% CIs based on Clopper-Pearson(exact) method are provided

Appendix table 3 Decision rules for stopping the trial for high percentage of participants with grade 3 or higher pneumonitis^[8]

Monitoring points (# Participants)	# Participants with grade 3 or higher pneumonitis to conclude rate >3%	Boundary rates(90%CI ^a) for the corresponding sample size	Boundary rates(90%CI ^a) for the corresponding sample size
36-46	5 or higher	13.9%(5.6%,27.0%) for N=36	10.9%(4.4%,21.5%) for N=46
47-63	6 or higher	12.8%(5.7%,23.7%) for N=47	9.5%(4.2%,17.9%) for N=63
64-80	7 or higher	10.9%(5.3%,19.6%) for N=64	8.8%(4.2%,15.8%) for N=80
81-97	8 or higher	9.9%(5.0%,17.1%) N=81	8.2%(4.2%,14.4%) for N=97
98-108	9 or higher	9.2%(4.9%,15.5%) for N=98	8.3%(4.4%,14.1%) for N=108

Abbreviations; CI=confidence interval

Monitoring points will be based on number of the participants in APaT population.

Sequential monitoring procedure will be performed for each cohort, respectively. Once the combination rule is met, 2 cohorts will be pooled for evaluation at the bound specified.

Design assumes overall Type I error of 5%(1-sided) at true rate of 3% and 83% power at true rate of 10%.

^a: 90% CI^s based on Clopper-Pearson(exact) method are provided

Appendix table 4 Decision rules for stopping the trial due to a high ORR^[8]

Monitoring points (# Participants)	#Participants with response to conclude >35%	Boundary ORR(90%CI ^a) for the corresponding sample Size	Boundary ORR(90%CI ^a) for the corresponding sample size
36-38	21 or higher	58.3%(43.3%,72.3%) for N=36	55.3%(40.7%,69.1%) for N=38
39-40	22 or higher	56.4%(42.1%,70.0%) for N=39	55.0%(40.9%,68.5%) for N=40
41-43	23 or higher	56.1%(42.1%,69.4%) for N=41	53.5%(39.9%,66.7%) for N=43
44-45	24 or higher	54.5%(41.1%,67.5%) for N=44	53.3%(40.1%,66.2%) for N=45
46-47	25 or higher	54.3%(41.3%,67.0%) for N=46	53.2%(40.3%,65.8%) for N=47
48-50	26 or higher	54.2%(41.4%,66.6%) for N=48	52.0%(39.5%,64.3%) for N=50
51-52	27 or higher	52.9%(40.6%,65.0%) for N=51	51.9%(39.7%,64.0%) for N=52
53-54	28 or higher	52.8%(40.7%,64.7%) for N=53	51.9%(39.9%,63.7%) for N=54
55-57	29 or higher	52.7%(40.9%,64.4%) for N=55	50.9%(39.3%,62.4%) for N=57
58-59	30 or higher	51.7%(40.2%,63.1%) for N=58	50.8%(39.5%,62.2%) for N=59
60-61	31 or higher	51.7%(40.3%,62.9%) for N=60	50.8%(39.6%,62.0%) for N=61
62-64	32 or higher	51.6%(40.5%,62.6%) for N=62	50.0%(39.1%,60.9%) for N=64
65-66	33 or higher	50.8%(39.9%,61.5%) for N=65	50.0%(39.3%,60.7%) for N=66
67-68	34 or higher	50.7%(40.1%,61.4%) for N=67	50.0%(39.4%,60.6%) for N=68
69-71	35 or higher	50.7%(40.2%,61.2%) for N=69	49.3%(39.0%,59.6%) for N=71
72-73	36 or higher	50.0%(39.8%,60.2%) for N=72	49.3%(39.2%,59.5%) for N=73
74-76	37 or higher	50.0%(39.9%,60.1%) for N=74	48.7%(38.8%,58.7%) for N=76
77-78	38 or higher	49.4%(39.5%,59.3%) for N=77	48.7%(38.9%,58.6%) for N=78
79-80	39 or higher	49.4%(39.6%,59.1%) for N=79	48.8%(39.1%,58.5%) for N=80
81-83	40 or higher	49.4%(39.8%,59.0%) for N=81	48.2%(38.7%,57.8%) for N=83
84-85	41 or higher	48.8%(39.4%,58.3%) for N=84	48.2%(38.9%,57.7%) for N=85
86-87	42 or higher	48.8%(39.5%,58.2%) for N=86	48.3%(39.0%,57.6%) for N=87
88-90	43 or higher	48.9%(39.7%,58.1%) for N=88	47.8%(38.7%,56.9%) for N=90
91-92	44 or higher	48.4%(39.3%,57.5%) for N=91	47.8%(38.9%,56.9%) for N=92
93-94	45 or higher	48.4%(39.5%,57.4%) for N=93	47.9%(39.0%,56.8%) for N=94
95-97	46 or higher	48.4%(39.6%,57.3%) for N=95	47.4%(38.7%,56.2%) for N=97
98-99	47 or higher	48.0%(39.3%,56.7%) for N=98	47.5%(38.9%,56.2%) for N=99
100-102	48 or higher	48.0%(39.4%,56.7%) for N=100	47.1%(38.6%,55.7%) for N=102
103-104	49 or higher	47.6%(39.1%,56.1%) for N=103	47.1%(38.7%,55.6%) for N=104
105-106	50 or higher	47.6%(39.3%,56.1%) for N=105	47.2%(38.9%,55.6%) for N=106
107-108	51 or higher	47.7%(39.4%,56.0%) for N=107	47.2%(39.0%,55.6%) for N=108

Abbreviations; CI=confidence interval

Monitoring points will be based on number of the participants in APaT population who either discontinue or have at least 2 tumor imaging during the study.

Sequential monitoring procedure will be performed for each cohort, respectively. Once the combination rule is met, two cohorts will be pooled for evaluation at the bound specified.

Design assumes overall Type I error of 5%(1-sided) at true rate of 35%, and 84% power at true rate of 50%. Trial is not necessary to stop if the ORR is greater than upper bound.

^a: 90% CI^s based on Clopper-Pearson(exact) method are provided