

PD-1 抑制剂联合立体定向放疗治疗早期非小细胞肺癌——立体定向放疗联合免疫治疗模式研究解读

付相君, 楼丽姝, 方 敏

(浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要: 立体定向放疗 (stereotactic ablative radiotherapy, SABR) 是无法手术的早期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的标准治疗方法, 但治疗后局部复发或远处转移, 或两者同时发生的情况很常见。该研究旨在探索免疫联合 SABR (I-SABR) 对比 SABR 治疗早期或孤立肺实质复发性淋巴结阴性 NSCLC 的疗效与安全性。2017 年 6 月至 2022 年 3 月, 研究共入组美国德克萨斯州 3 家中心的 156 例未经治疗 NSCLC 患者, 其中 141 例接受分配的治疗。入组患者随机 1:1 分为 SABR 治疗组 (n=78) 和 I-SABR 治疗组 (n=78)。入组条件为年龄 18 岁及以上; 病理证实为未经治疗的 I A~I B 期 (肿瘤大小 ≤ 4 cm, N_0M_0); II A 期 (肿瘤大小 ≤ 5 cm, N_0M_0) 或 II B 期 (肿瘤大小 > 5 cm 且 ≤ 7 cm, N_0M_0); 以及孤立的实质性复发 (肿瘤大小 ≤ 7 cm) 的 NSCLC 患者。主要研究终点是无事件生存率, 次要研究终点包括总生存率和治疗相关毒性等。中位随访时间 33 个月 (95%CI: 28.7~38.1), 结果显示, I-SABR 显著提高了 4 年无事件生存率 [77% (95%CI: 66%~91%) vs 53% (95%CI: 42%~67%)] [符合方案集 (per-protocol, PP), HR=0.38, 95%CI: 0.19~0.75, $P=0.005$ 6; 意向性 (intention-to-treat, ITT) 人群, HR=0.42, 95%CI: 0.22~0.80, $P=0.008$ 0]。SABR 组没有发生 3 级及以上的不良事件; I-SABR 组中, 10 例患者 (15%) 出现了与纳武利尤单抗有关的 3 级免疫不良反应, 没有 3 级及以上的毒性发生。因此, 与单纯 SABR 相比, I-SABR 显著提高了早期或孤立肺实质复发性淋巴结阴性 NSCLC 患者的 4 年无事件生存率, 毒性可耐受。

主题词: 非小细胞肺癌; 立体定向放疗; 免疫治疗; 无事件生存率; 临床研究

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)02-0166-10

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.02.B012

PD-1 Inhibitor with or without Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Interpretation of an Open-Label, Randomized Controlled Phase 2 Trial

FU Xiangjun, LOU Lishu, FANG Min

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Institute of Medicine (HIM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) is the standard treatment for medically inoperable early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC), but regional or distant relapses, or both, are common. The study compared the efficacy and safety of SABR alone versus I-SABR for early-stage or isolated parenchymal recurrent node-negative NSCLC. From June 2017 to March 2022, 156 participants were enrolled, and 141 participants received treatment as per the protocol and were treated at three different hospitals in TX, USA. Participants randomly assigned to one of two groups (ITT population; n=78 in each group). People aged 18 years or older with histologically proven treatment-naïve stage I A~I B (tumor size ≤ 4 cm, N_0M_0), stage II A (tumour size ≤ 5 cm, N_0M_0), or stage II B (tumor size > 5 cm and ≤ 7 cm, N_0M_0) or isolated parenchymal recurrences (tumor size ≤ 7 cm) NSCLC were included in this trial. The primary endpoint was 4-year event-free survival (local, regional, or distant recurrence; second primary lung cancer; or death). Secondary endpoints included overall survival and treatment-related toxicity. The median follow-up time was 33 months (95%CI: 28.7~38.1). I-SABR significantly improved 4-year event-free survival [77% (66%~91%) vs 53% (95%CI: 42%~67%); per-protocol population, HR=0.38, 95%CI: 0.19~0.75, $P=0.005$ 6; ITT population, HR=0.42; 95%CI: 0.22~0.80, $P=0.008$ 0]. There was no grade 3 or higher adverse events associated with SABR. In the I-SABR group, ten participants (15%) had grade 3 immunological adverse events related to nivolumab; none had grade 3 pneumonitis or grade 4 or higher toxicity. Compared with SABR alone, I-SABR significantly improved event-free survival at 4 years in people with early-stage treatment-naïve or lung parenchymal recurrent node-negative NSCLC, with tolerable toxicity.

Subject words: non-small cell lung cancer; stereotactic ablative radiotherapy; immunotherapy; event-free survival rate; clinical trial

通信作者: 方 敏, E-mail: fangmin@zjcc.org.cn

收稿日期: 2024-01-30; 修回日期: 2024-02-04

立体定向放射治疗 (stereotactic ablative radiotherapy, SABR) 被视为不可手术的早期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的标准治疗方法,但局部或远处的复发很常见。PACIFIC 研究显示Ⅲ期 NSCLC 同步放化疗后进行免疫巩固治疗可降低局部复发并改善生存,但免疫治疗在Ⅰ期和Ⅱ期 NSCLC 中的疗效尚不明确。因此,一项由美国 MD 安德森癌症中心张玉蛟教授牵头的临床随机对照Ⅱ期研究,对比了 SABR 与 SABR 联合免疫治疗 (I-SABR) 在早期 NSCLC 患者中的应用效果^[1]。研究结果显示与单独使用 SABR 相比,I-SABR 显著改善了早期未接受治疗或肺实质复发性淋巴结阴性 NSCLC 患者的 4 年无事件生存率,且毒性可耐受。I-SABR 可作为早期 NSCLC 或肺实质复发的治疗选择,并为该人群的Ⅲ期临床试验提供了重要的基础。

1 研究背景与目的

对于ⅠA 期 (<3 cm) NSCLC 患者,SABR 可以实现与手术相似的总生存期^[2-3]。无法手术的早期 NSCLC, SABR 与传统分割放疗相比,其临床结果有所改善^[4]。并且 SABR 对肺实质复发患者也显示出良好的疗效^[5]。因此,SABR 现已成为无法手术、拒绝手术或孤立性肺实质复发患者的首选治疗手段^[2-5]。

尽管取得了一定疗效,早期 NSCLC SABR 后复发的发生率仍高达 42%^[6]。对于肿瘤较大^[7]或 SABR 后局部复发的患者,其复发的风险仍较高^[8]。尽管 SABR 后照射野的局部控制率可超过 90%,但大多数复发是照射野外的局部复发或远处复发^[9-10],化疗并未改善Ⅰ期的远处复发和生存结果^[11-12],这表明全身治疗仍需改进。

有新证据表明,放射治疗与免疫治疗可能具有协同效应,特别是以高生物有效剂量(≥ 100 Gy)分次(1~10 次)进行放射治疗时,放疗可以通过促进肿瘤相关抗原的释放、增加 PD-L1 的表达更好地激活肿瘤定向 T 淋巴细胞以增强局部肿瘤消融,从而更好地消除隐匿性微转移性疾病^[13-14]。

与传统化疗相比,PD-L1 免疫疗法联合或不联合化疗可改善Ⅳ期 NSCLC 患者的总生存期^[15]。新辅助化疗和免疫治疗以及辅助免疫治疗已显示出改善Ⅱ~Ⅲ期 NSCLC 的无事件生存率^[16-19]和总生存率

的潜力。对于接受根治性放化疗的Ⅲ期 NSCLC 患者,巩固免疫疗法可显著改善无进展生存期和总生存期^[20]。

为了减少 SABR 治疗初治早期或孤立性实质复发淋巴结阴性 NSCLC 的复发并改善预后,并验证 I-SABR 的理论优势,研究者设计了 SABR 对比 I-SABR 治疗早期或孤立性实质复发性淋巴结阴性 NSCLC 的Ⅱ期随机试验。

2 研究设计

2.1 研究设计及对象

这项研究是一项随机对照的Ⅱ期临床试验,旨在比较 SABR 与 I-SABR 对早期 NSCLC 的疗效。研究在美国得克萨斯州的三家医院进行,研究采用开放标签设计,将符合条件的患者按 1:1 随机分配到接受 SABR 治疗或接受 SABR 联合纳武利尤单抗(480 mg,每 4 周 1 次,第一次放疗同时或在之后 36 h 内给予)的治疗组。

该研究招募患者的纳入标准:年龄在 18 岁及以上;病理证实为未经治疗的ⅠA~ⅠB 期(肿瘤大小 ≤ 4 cm, N_0M_0);ⅡA 期(肿瘤大小 ≤ 5 cm, N_0M_0)或ⅡB 期(肿瘤大小 > 5 cm 且 ≤ 7 cm, N_0M_0);以及孤立的实质性复发(肿瘤大小 ≤ 7 cm) NSCLC 患者。主要排除标准:肿瘤 ≥ 7 cm;位置(如涉及有风险的纵隔器官)不适合 SABR;之前接受过免疫检查点抑制剂治疗;方案指定检查中发现的淋巴结或转移性疾病;任何额外计划的预先局部治疗或全身治疗;未满足 SABR 剂量体积限制最低要求的参与者以及免疫治疗相关禁忌证。

2.2 随机化方法

采用最小化随机方法进行 1:1 分组,分层因素包括:ECOG 评分(0~1 vs 2)、肿瘤大小(≤ 3 cm vs $> 3 \sim 5$ cm vs $> 5 \sim 7$ cm)、肿瘤类型(鳞癌 vs 非鳞癌)和肺癌病史(原发 vs 复发)。为保证以上潜在预后因素的组间均衡分布,方案设置最小化概率参数为 0.90。

2.3 结局指标

主要终点是 4 年无事件生存 (4-year event-free survival, EFS) 率,事件定义为局部复发(同一肺叶内任何地方的局部复发或新发)、区域复发(任何胸腔内淋巴结)、远处转移(所有胸腔外区域以及任何单

独肺叶的肺部疾病),二次原发或任何原因导致的死亡。次要终点为总生存期(overall survival, OS)、SABR 及免疫相关毒性、潜在预测标志物及其免疫学作用机制。

2.4 样本量估计

本研究是优效性试验,其关键统计学假设为 I-SABR 组疗效优于 SABR 组。样本量估计基于关键效应指标,即 EFS。预期 SABR 组 4 年 EFS 率为 54%,I-SABR 组 4 年 EFS 率为 77%,对应 HR=0.424,检验水准 α 设置为双侧 0.05,检验效能设置为 85%。预计在达到 50%事件数时进行一次期中分析,设置期中分析及最终分析的有效性终止 Z 统计量界值为-2.538 和-1.662,无效性终止 Z 统计量界值为-0.21 和-1.662,经样本量估计得到需要最终事件数为 41 例。在此基础上,预期入组周期为 40 个月,额外随访 20 个月,进一步估计得到需要纳入 140 例患者,研究最终入组 156 例患者。

2.5 统计分析

研究设立 1 次期中分析,在发生 1/2 事件时进行,采用 O'Brien-Fleming 法进行 α 分配,期中分析的名义水准为 0.006,最终分析为 0.048。期中分析 Log-rank 检验单侧 $P=0.303$,大于 0.006(有效终止界值),小于 0.417(无效终止界值),因此未能提前终止,数据安全委员会批准该研究按计划继续进行。

该研究为确保患者的安全,设置停药边界来监测与 SABR 或免疫相关的不良反应发生率。停药边界选择的标准是 3 级及以上肺炎发生率大于 14%,则停止用药。

本研究所有统计分析均使用 SAS 9.4 和 R 4.2.2 版统计软件完成。采用卡方检验(对于分类变量)或 Wilcoxon 秩和检验(对于连续变量)来评估组间基线特征的差异(Table 1)。生存曲线采用 Kaplan-Meier 方法估计,并采用 Log-rank 检验。同时使用单因素和多因素 Cox 比例风险模型来确定 I-SABR 在校正或不校正协变量情况下对 EFS 率的影响。分析同时在符合方案人群(per-protocol,PP)和意向性分析人群(intention-to-treat,ITT)中进行,并进行探索性亚组分析。

Table 1 Baseline characteristics of the per-protocol trial population^[1]

Index	SABR (n=75)	I-SABR (n=66)
Gender		
Female	41 (55%)	46 (70%)
Male	34 (45%)	20 (30%)
Race		
White	64 (85%)	62 (94%)
Any other race	11 (15%)	4 (6%)
Age (years old)	72 (66~78)	72 (66~75)
Smoking status		
Never	7 (9%)	7 (11%)
Current or previous	68 (91%)	59 (89%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status score		
0~1	68 (91%)	62 (94%)
2	7 (9%)	4 (6%)
Tumour histology		
Non-squamous carcinoma	61 (81%)	55 (83%)
Squamous cell carcinoma	14 (19%)	11 (17%)
Tumour size (cm)		
Median	1.7 (1.3~2.2)	2.0 (1.4~2.6)
≤2 cm	51 (68%)	35 (53%)
>2 to ≤3 cm	16 (21%)	22 (33%)
>3 to ≤5 cm	8 (11%)	9 (14%)
Volume of gross tumour volume (mL)	4.2 (2.4~9.1)	6.4 (2.5~15.1)
Lung cancer history		
Newly diagnosed	63 (84%)	50 (76%)
Recurrent	12 (16%)	16 (24%)
Single lesion	74 (99%)	62 (94%)
Two lesions	1 (1%)	4 (6%)
SABR regimen		
50 Gy in four fractions	63 (84%)	59 (89%)
70 Gy in ten fractions	12 (16%)	7 (11%)
Number of nivolumab cycles		
Median	NA	4 (4~4)
≤2	NA	11 (17%)
>2	NA	55 (83%)
PD-L1 status		
<1%	34 (45%)	27 (41%)
≥1%	16 (21%)	15 (23%)
Unknown	25 (33%)	24 (36%)
Epidermal growth factor receptor status		
Wild type	22 (29%)	25 (38%)
Mutated	3 (4%)	1 (2%)
Unknown	50 (67%)	40 (61%)
Underwent endobronchial ultrasound		
Yes	50 (67%)	43 (65%)
No	25 (33%)	23 (35%)
Received brain MRI		
Yes	40 (53%)	34 (52%)
No	35 (47%)	32 (48%)

Notes: Data are n(%) or median (IQR). NA: not applicable; I-SABR: stereotactic ablative radiotherapy with immunotherapy; SABR: stereotactic ablative radiotherapy

3 研究结果

2017年6月30日至2022年3月22日期间,156例符合条件的患者被随机分配到SABR组($n=78$)或I-SABR组($n=78$),其中141例患者接受了指定的治疗(Figure 1)。受试者的中位随访时间为33个月(95%CI:28.7~38.1),I-SABR将SABR组的4年EFS率从53%(95%CI:42%~67%)提高至77%(95%CI:66%~91%)(PP人群HR=0.38,95%CI:0.19~0.75, $P=0.0056$;ITT人群HR=0.42,95%CI:0.22~0.80, $P=0.0080$),SABR联合免疫治疗可显著改善患者生存(Figure 2)。

亚组分析显示,I-SABR的EFS较SABR更长,尤其是对于年龄 ≤ 72 岁(中位年龄)、ECOG评分0~1、新诊断疾病、鳞状细胞及肿瘤 ≤ 2 cm的受试者(Figure 3)。

未发生与SABR相关的3级或更高级别的不良事件。在I-SABR组中,有10例受试者(15%)出现了与纳武利尤单抗相关的3级免疫不良事件,其中最常见的是疲劳($P=0.0003$);I-SABR组无3级及以上的肺炎事件。两组均未报告4级及以上毒性的病例(Table 2)。



付相君(临床解读)

4 临床解读

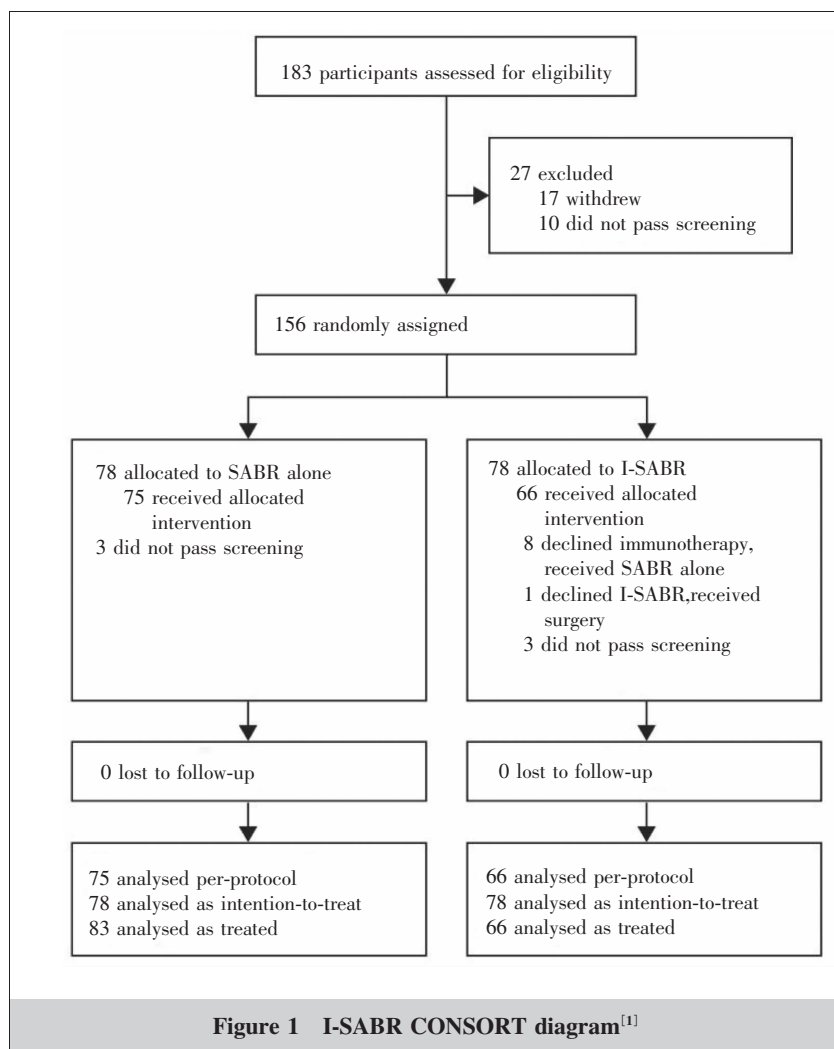
4.1 早期肺癌患者可从I-SABR治疗模式中获益

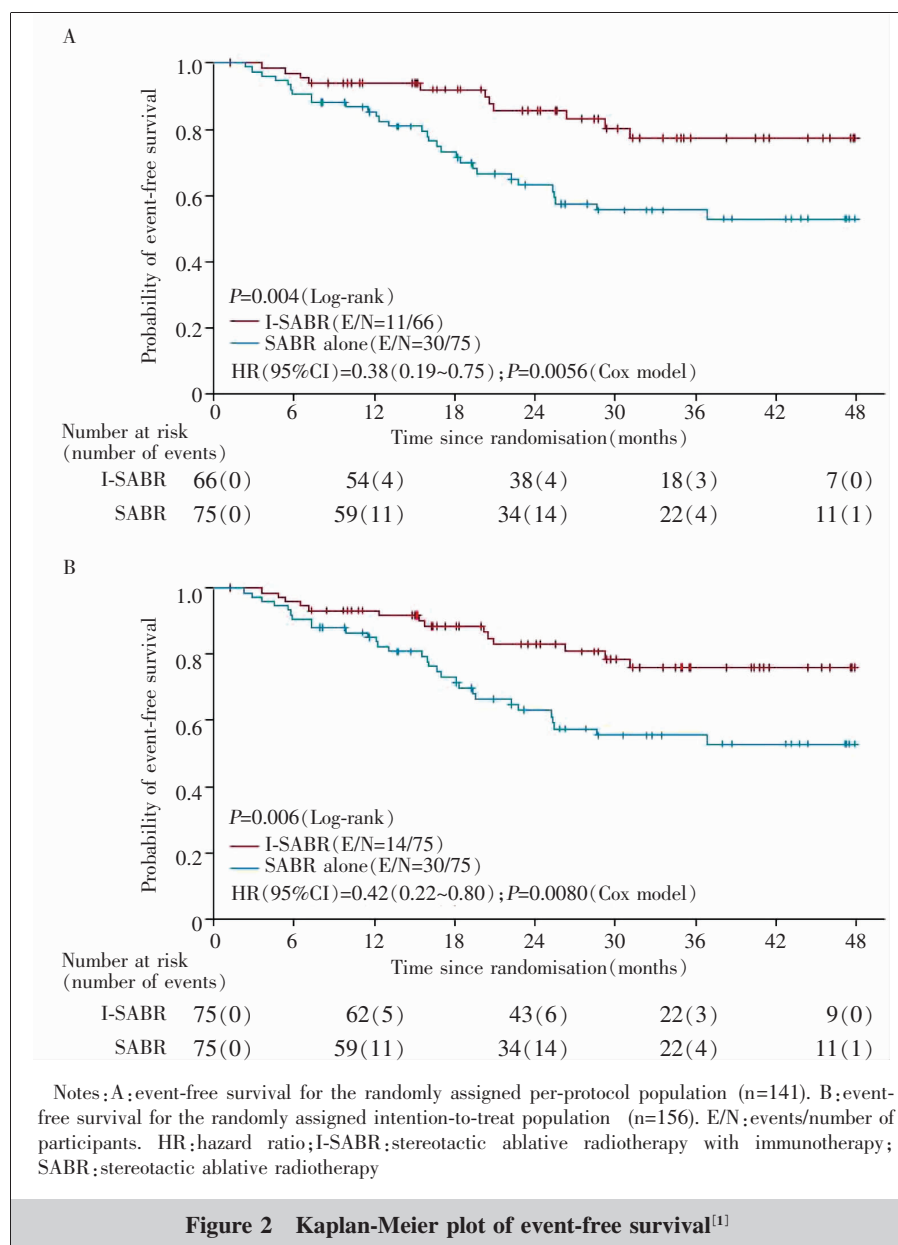
这项研究首次提供了临床证据,证明纳武利尤

单抗与SABR联合可有效治疗早期肺癌。与单纯SABR组对比,联合4个周期的纳武利尤单抗可显著降低患者的复发与死亡,为新诊断的早期或孤立的实质复发性淋巴结阴性的NSCLC患者提供了新的治疗思路。

该研究在设计上,入组病理证实为未经治疗的IA~IIB期(肿瘤大小 ≤ 7 cm, N_0M_0)以及孤立的实质性复发(肿瘤大小 ≤ 7 cm)淋巴结阴性NSCLC患者,非常巧妙地将孤立性肺实质复发的患者也纳入该研究,符合目前临床诊疗规范。

本研究在免疫治疗与SABR治疗的时间窗进行了严格的规定(放疗后36 h之内使用免疫治疗),目前针对SABR与免疫治疗的协同效应,均建议SABR后免疫治疗尽早开始,以达到更好的免疫激活的效应。同样,两者的协同使用,是否会增加毒副反应,也是临床非常关心的问题,尤其是肺炎。在该研究中,I-SABR组,无3级及以上的肺炎事件,安全性良好。





4.2 对于 PD-L1 阴性患者的思考

在既往Ⅳ期 NSCLC 研究中,PD-L1 表达阴性患者对于 PD-1/PD-L1 抑制剂效果欠佳。在该研究中,PD-L1 阴性的患者也能从 I-SABR 中获益,提示 SABR 可能诱导部分人群 PD-L1 表达上调,因此 SABR 联合免疫治疗能让 PD-L1 阴性的人群从免疫治疗中获益。我们在 SABR 联合 Durvalumab 的新辅助治疗研究^[21]以及Ⅳ期肺癌 SABR 联合 Pembrolizumab 研究^[22-23]中也观察到了相同的现象。研究提示对于 PD-L1 阴性的患者,联合 SABR 提高治疗疗效是一种可行的策略。

4.3 与同期研究比较

该研究比较了 SABR 与 I-SABR 在早期 NSCLC 患者中的应用。在该项研究中,尽管只使用了 3 个月的免疫巩固治疗,无事件生存下降约 60% (HR=0.38)。与其他肺癌的免疫治疗研究对比,如术后辅助免疫治疗 Impower010^[18] (HR=0.79)、KeyNote-091^[19] (HR=0.76)、新辅助免疫治疗 CheckMate 816^[17] (HR=0.63) 和 PACIFIC 研究 (HR=0.79), 这项研究的 HR 是最小的,这可能与 SABR 强效激活免疫有关^[13-14]。另外, SABR 治疗周期在 10 d 内,相比较于传统放疗的 30 次,可以更大程度地降低对淋巴细胞的损伤,提高 CD8⁺ T 细胞对于肿瘤免疫治疗的应答^[24]。且放疗与免疫治疗的时机选择不同,与 PACIFIC 研究放疗后几周再行免疫治疗不同,该研究免疫治疗是在放疗期间进行。这些都为今后的研究以及Ⅳ期肺癌的治疗提供更加有意义的参考。

5 统计学解读

5.1 为何选用最小化随机方法?

最小化随机是最常用的动态随机方法,主要原理是新入组受试对象要综合考虑已入组受试对象基线影响因素的分布情况,分别分析其进入各处理组时,重要混杂因素或预后因素分布不均衡造成的影响,使受试者对象有更大的概率进入目标组,以减小各处理组间混杂因素或预后因素的不均。该研究利用最小化随机使受试者以 90% 的概率进入到目标组,与其他随机化方法相比,该方法能更有效地均衡组间重要预后因素的分布,且不会降低检验效能。虽然 SABR 被认为是研究人群的标准治疗方法,但患

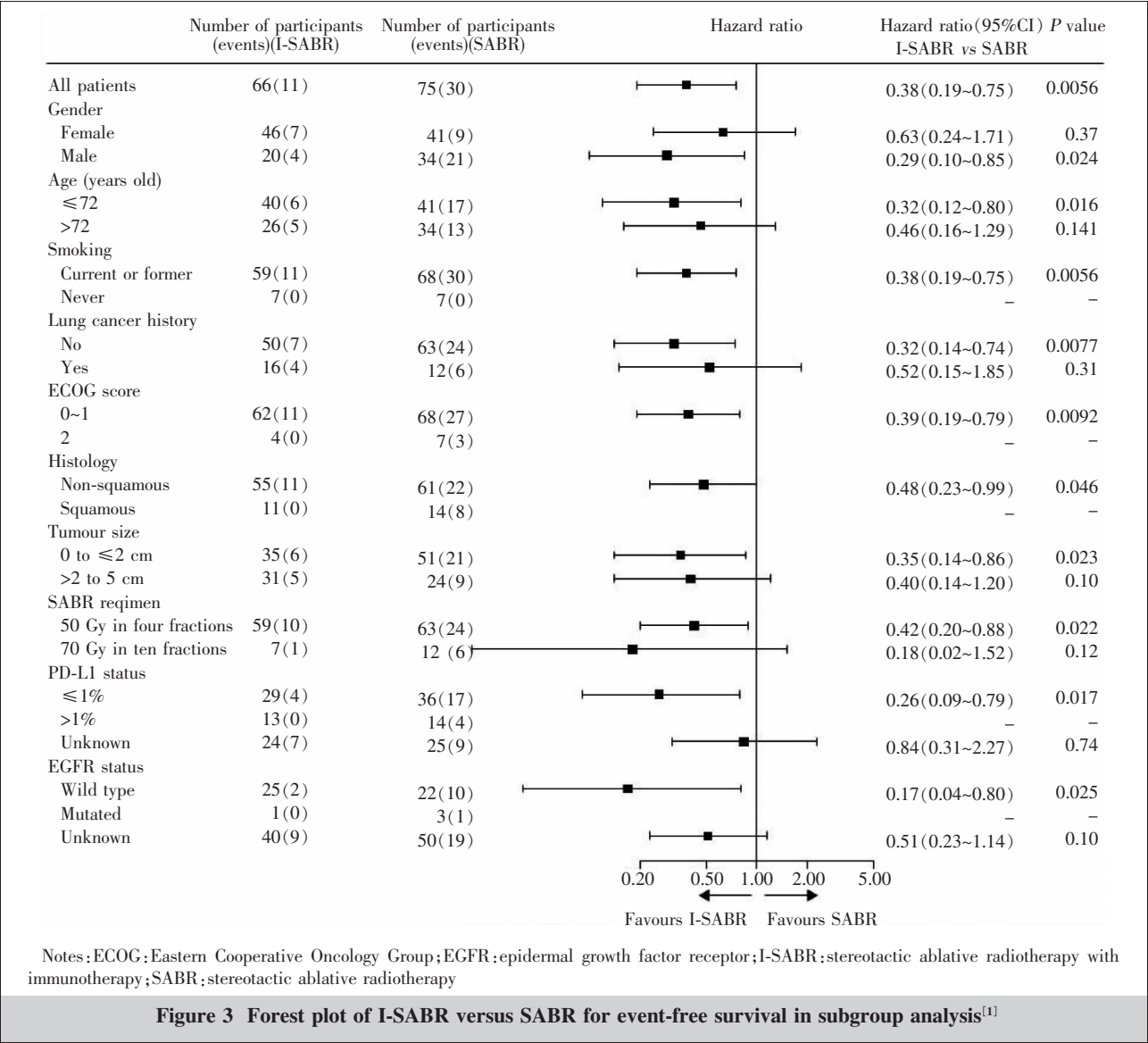
者在肿瘤大小、既往治疗和组织学等方面存在异质性,因此研究者将 ECOG 评分、肿瘤大小、肿瘤类型、肺癌病史设为最小化分组的分层因素。与分层随机相比,预后因素较多(如 3 个以上)时,最小化法的均衡能力明显较高,甚至可以同时考虑 10~20 个预后因素。

但是该方法也有一些缺点,例如相对复杂,依赖于计算机,不过随着计算机技术的发展,中央随机化系统已解决该难题。另外,最小化随机并不是严格意义上的随机,所以统计分析时

应针对受控因素进行敏感性分析,指南建议将分组中使用的因素作为协变量进行分析。该研究统计分析时已将最小化分层因素作为协变量纳入模型,试验组仍优于对照组($HR=0.364$, $P=0.0054$),且各分组因素组间均衡(各协变量 P 值均大于 0.05)(Table 3)。该随机方法最重要的不足是,对未知的协变量无法很好地控制,例如该研究并不能很好地控制可能与预后相关的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)突变及 PD-L1 表达状态在两组间均衡,不能确



楼丽姝(统计学解读)



保组间差异完全由治疗方式不同引起。

5.2 不同研究设计分析数据集的选择

该研究数据分析同时在 PP 集 (HR=0.38, P=0.005 6)、ITT 集 (HR=0.42, P=0.008 0) 中进行 (Figure 2), 并在接受治疗分析集 (HR=0.43, P=0.010 0) 中进行敏感性分析, 在各数据集中试验组指标结果均优于对照组, 有效论证了治疗方式的组间差异。

ITT 集指的是按照意向性治疗原则分析的数据集, 一般包括所有进行随机化的受试者, 本研究 ITT 集包含 156 例进行随机化的患者 (78 例 vs 78 例)。PP 集为完成了预先确定的治疗量, 主要指标可以测定, 没有重大的对方案的违背的人群, 本研究 PP 集

Table 2 Grade 2 or higher adverse events possibly, probably, or definitively related to therapy^[1]

Index	Grade 2		Grade 3	
	SABR	I-SABR	SABR	I-SABR
Acute kidney injury	-	-	-	1
Adrenal insufficiency	-	-	-	1
Anorexia	1	-	-	-
Arthralgia	-	2	-	-
Blurred vision	-	1	-	-
Conjunctivitis	-	-	-	1
Diarrhoea	-	1	-	-
Dyspnoea	-	-	-	1
Fatigue	1	7	-	2
Hyperthyroidism	-	1	-	1
Hypoxia	-	-	-	1
Hepatitis (acute)	-	-	-	1
Myalgia	-	1	-	-
Oral mucositis	-	1	-	-
Oral dysesthesia	-	1	-	-
Pneumonia (infectious)	-	-	-	1
Pneumonitis	1	2	-	-
Pruritus	-	2	-	-
Rash	-	2	-	1
Xerophthalmia	-	1	-	-
Xerostomia	-	1	-	-

Notes: Data are number of events. No grade 4~5 adverse events occurred.
I-SABR: stereotactic ablative radiotherapy with immunotherapy;
SABR: stereotactic ablative radiotherapy

在 ITT 集基础上剔除 6 例未通过筛选、8 例免疫治疗失败、1 例拒绝 I-SABR 治疗的患者 (75 例 vs 66 例) (Figure 1)。一般来说, 主要变量的结果对不同分析集不敏感是有利的, 所以在选择分析数据集时应遵循保守性原则。由于一些试验质量问题多倾向于疗效不佳, 如依从性差、脱落率高、主要终点错误分类等, 可能会掩盖试验组和对照组之间的治疗差异, 两组实际观察到的差异由 Δ 缩小到 Δ' (Figure 4)^[25]。

优效性设计中, 如果 Δ' 被检验出差异有统计学意义, 那么实际差异 Δ 必然有统计学差异; 等效/非劣效设计中, 由于组间差异缩小后更有利于支持非劣效结论, 相比实际差异 Δ , 缩小的 Δ' 被检验出差

异无统计学意义时存在假阳性的可能性 (Figure 5)。依据保守性原则, 优效性试验中 ITT 为主要分析集, PP 为支持性分析集; 等效/非劣效试验中, ITT 集并不保守, 应同时分析 ITT 和 PP 集, 如果结果不

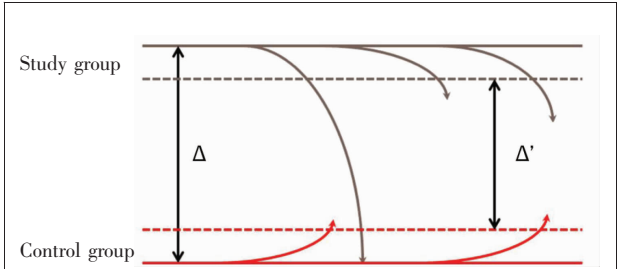


Figure 4 Differences between intention-to-treat and per-protocol analysis^[25]

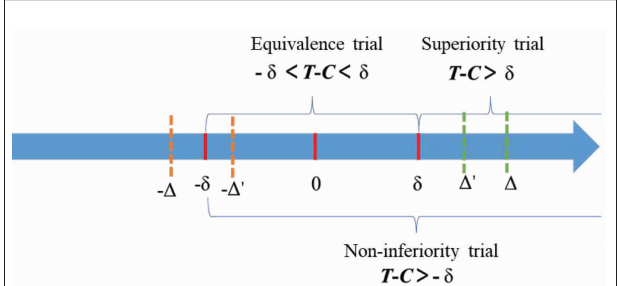


Figure 5 Differences in intention-to-treat analysis between different clinical trials

Table 3 Analyses following adjustment for 4 prespecified stratification factors^[1]

Parameter	Comparison	Hazard ratio	95% hazard ratio confidence interval	P value
Group	I-SABR vs SABR	0.364	0.178~0.741	0.0054
ECOG	2 vs 0/1	0.861	0.260~2.853	0.8070
Tumor size	(2,3] cm vs (0,2] cm	0.941	0.432~2.049	0.8776
Tumor size	(3,5] cm vs (0,2] cm	1.247	0.472~3.293	0.6562
Lung cancer history	Yes vs No	1.556	0.745~3.251	0.2395
Histology	Squamous vs Non squamous	1.018	0.464~2.235	0.9638

一致,需进一步分析原因,只有两种数据集的分析结果都一致时,才能对试验进行结论性的推断。在确证性试验中,建议同时用 ITT 集及 PP 集进行分析,并对它们之间的任何差异进行详细讨论和解释。

5.3 如何正确看待亚组分析的结果

亚组分析是根据受试者某个基线特征定义的亚组进行统计分析,其主要价值为当总人群结果为阳性时,确定亚组一致性及获益更大的人群;当总人群结果阴性时,探索可能获益的人群,为下一步研究提供假设。该研究全人群结果阳性,进行亚组分析,但由于此分析是出于探索性目的进行的,并未在方案分析中预先指定,结果解读需要格外谨慎。虽然事后亚组分析显示,ECOG 评分 0~1、肿瘤 ≥ 2 cm、72 岁或以下的男性原发鳞癌患者试验组疗效明显优于对照组(Figure 3),但由于事后分析可能破坏预先设定的随机分组,从而引入偏倚使结论不够稳健甚至错误,其分析结果并不能作为确证性结论用以判断疗效,而只能作为探索性分析为进一步研究提供线索,并需要确证性研究进行确认。确证性亚组分析需在研究目的中声明,并在方案中明确定义亚组人群,根据亚组在随机化时进行分层,考虑多重比较的 I 类错误校正,指定相应的原假设和统计分析策略;样本量估计时亦考虑了亚组的检验效能。

CheckMate 012^[26]研究表明,与 *EGFR* 突变阴性患者相比,*EGFR* 突变阳性的患者使用纳武利尤单抗的疗效较差,但本事亚组分析未体现出 *EGFR* 基因分型之间的异质性。这是由于此亚组未在方案中事先定义,基因检测也并非强制要求,所以 *EGFR* 突变阳性患者事件数过少,没有足够的检验效能来支撑亚组分析的结果。此外,从本研究亚组分析森林图(Figure 3)中可见,该分析分别检验各个亚组的差异是否有统计学意义,以此来推断治疗措施是否有效,这是亚组分析中最常见但易误导读者的评价方法。单从某一亚组疗效的 *P* 值是否有统计学意义推断治疗效果是不正确的,因为这样会导致假阳性率增高。正确的做法是采用交互分析,来判断各亚组组间差异是否有统计学意义,但其弊端是可能降低把握度。

5.4 统计学局限性

除上述提到的亚组分析没有足够的检验效能支撑亚组结果解释,该研究还存在一些统计学局限性,

如本研究样本量较少且为开放研究,没有盲态的独立中心影像学审查机构,结果可能存在偏倚。另外,该研究 OS 数据还未成熟,由于存在替代指标获益,但不能最终转换为 OS 获益的情况,所以该研究还需继续随访。

6 小 结

该研究为首个评估免疫治疗与 SABR 联合用于早期或复发性 NSCLC 的临床研究。考虑到靶向治疗和免疫治疗在早期 NSCLC 中作为毒性更小、且更有效的治疗方法逐渐崭露头角,这项研究为早期 NSCLC 患者和接受 SABR 治疗的孤立性肺癌复发患者提供了一种新的治疗选择,但还需要一些目前正在进行的 III 期试验进一步证实。

参考文献:

- [1] CHANG J Y, LIN S H, DONG W, et al. Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10405): 871–881.
- [2] CHANG J Y, SENAN S, PAUL M A, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 630–637.
- [3] CHANG J Y, MEHRAN R J, FENG L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22: 1448–1457.
- [4] BALL D, MAI G T, VINOD S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20: 494–503.
- [5] SUN B, BROOKS E D, KOMAKI R, et al. Long-term outcomes of salvage stereotactic ablative radiotherapy for isolated lung recurrence of non-small cell lung cancer: a phase II clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12: 983–992.
- [6] TIMMERMAN R D, HU C, MICHALSKI J M, et al. Long-term results of stereotactic body radiation therapy in medi-

- cally inoperable stage I non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol,2018,4:1287-1288.
- [7] VERMA V,SHOSTROM V K,KUMAR S S,et al. Multi-institutional experience of stereotactic body radiotherapy for large (≥ 5 centimeters) non-small cell lung tumors[J]. Cancer,2017,123:688-696.
 - [8] TRAKUL N,HARRIS J P,LE Q T,et al. Stereotactic ablative radiotherapy for reirradiation of locally recurrent lung tumors[J]. J Thorac Oncol,2012,7:1462-1465.
 - [9] SENTHI S,LAGERWAARD F J,HAASBEEK C J A,et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis[J]. Lancet Oncol,2012,13:802-809.
 - [10] SUN B,BROOKS E D,KOMAKI R U,et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: results of a phase 2 clinical trial[J]. Cancer,2017,123:3031-3039.
 - [11] DOUILLARD J Y,ROSELL R,DE LENA M,et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol,2006,7:719-727.
 - [12] BUTTS C A,DING K,SEYMOUR L,et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage I B and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10[J]. J Clin Oncol,2010,28:29-34.
 - [13] VANPOUILLE-BOX C,ALARD A,ARYANKALAYIL M J,et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity[J]. Nat Commun,2017, 8: 15618.
 - [14] BERNSTEIN M B,KRISHNAN S,HODGE J W,et al. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach?[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016,13:516-524.
 - [15] MOK T S K,WU Y L,KUDABA I,et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated,PD-L1-expressing,locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised,open-label, controlled,phase 3 trials[J]. Lancet,2019,393:1819-1830.
 - [16] FORDE P M,SPICER J,LU S,et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer[J]. N Engl J Med,2022,386:1973-1985.
 - [17] WAKELEE H,LIBERMAN M,KATO T,et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med,2023,389(6):491-503.
 - [18] FELIP E,ALTORKI N,ZHOU C,et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised,multicentre,open-label,phase 3 trial[J]. Lancet, 2021,398:1344-1357.
 - [19] O'BRIEN M,PAZ-ARES L,MARREAUD S,et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised,triple-blind,phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2022,23:1274-1286.
 - [20] SPIGEL D R,FAIVRE-FINN C,GRAY J E,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,2022,40:1301-1311.
 - [21] ALTORKI N K,MCGRAW T E,BORCZUK A C,et al. Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre,randomised phase 2 trial[J]. Lancet Oncol,2021,22:824-835.
 - [22] WELSH J,MENON H,CHEN D,et al. Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial [J]. J Immunother Cancer,2020,8:e001001.
 - [23] THEELEN WSME,CHEN D,VERMA V,et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. Lancet Respir Med,2021,9:467-475.
 - [24] RAHIM M K,OKHOLM T L H,JONES K B,et al. Dynamic CD8+ T cell responses to cancer immunotherapy in human regional lymph nodes are disrupted in metastatic lymph nodes[J]. Cell,2023,186:1127-1143.
 - [25] 莫森,王靖雯,张剑. 激素受体阳性、人表皮生长因子受体阴性、腋窝淋巴结阴性、Oncotype DX21 基因评分中等风险的早期乳腺癌患者单纯内分泌治疗与化疗联合内分泌治疗的比较——TAILORx 研究解读 [J]. 中国癌症杂志,2018,28(8):634-640.

MO M,WANG J W,ZHANG J. Comparison between endocrine therapy alone and chemotherapy combined with endocrine therapy in early breast cancer patients with hormone receptor positive,human epidermal growth factor receptor negative,axillary lymph node negative,Oncotype DX21 gene score and moderate risk: interpretation of

TAILORx study[J]. China Oncology, 2018, 28(8):634-640.
[26] HELLMANN M D, RIZVI N A, GOLDMAN J W, et al.
Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for ad-

vanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(1):31-41.



方 敏

简 评

SABR 是无法手术的早期 NSCLC 的标准治疗方法,但治疗后局部复发或远处转移,或两者同时发生的情况很常见。为了减少 SABR 治疗初治早期或孤立性实质复发淋巴结阴性 NSCLC 的复发并改善预后,并验证 SABR 联合免疫治疗的理论优势,研究者设计了 SABR 对比 I-SABR 治疗早期或孤立性实质复发性淋巴结阴性 NSCLC 的 II 期随机试验。研究结果表明, I-SABR 对比单纯 SABR 显著提高了早期 NSCLC 患者的 4 年无事件生存率(53% vs 77%),且安全性良好。该研究是首个针对早期或复发性 NSCLC 利用 SABR 联合免疫治疗的随机对照 II 期临床研究,再一次为 SABR 联合免疫治疗提供了强有力的证据。然而针对该项研究,在后续的研究设计及临床诊疗过程中,有几个问题仍需要考虑:

(1)免疫治疗的维持时间:在该研究中,研究设计采用 4 个周期免疫维持治疗时间,而在晚期 NSCLC 新辅助免疫治疗后的巩固治疗,以及术后免疫辅助治疗的维持时间均在 1 年及以上。因此,在早期 NSCLC,免疫治疗与 SABR 联合后的维持时间,目前尚无统一定论,还需后续更多的研究来证实。

(2)针对 PD-L1 阴性患者的考虑:从晚期 NSCLC 的经验中,PD-L1 阳性者从免疫治疗中获益更多。而在该研究中,PD-L1 阴性患者在联合 SABR 后生存明显改善。这可能也给晚期 NSCLC PD-L1 阴性患者提供新的治疗思路。

(3)研究入组人群未排除 *EGFR* 敏感突变, PACIFIC 研究提示 *EGFR* 突变 III 期肺癌患者免疫巩固治疗获益有限,该结论是否也适用于早期 NSCLC,还需更多的研究证据支持。

总体而言,该项研究为早期 NSCLC 联合免疫治疗提供了强有力的证据支撑,为后续的研究设计及临床诊疗提供了新的思路。