

· 述 评 ·

雄关漫道，创新不辍：浅谈 TRAILBLAZER 研究

杨 帆

(北京大学人民医院胸外科, 北京 100044)

[关键词] 非小细胞肺癌; III期; 治疗策略

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.202407064

Despite the Challenges Ahead, It Is Always Exploring: Discussion From TRAILBLAZER Study // YANG Fan**Key words:** non-small cell lung cancer; stage III; treatment strategy**Author's address:** Department of Thoracic Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

一项概念验证性的 II 期研究, 能被 *Cancer Cell* 作为论著发表, 本身就是对该研究学术价值的“背书”。细观 TRAILBLAZER 研究^[1], 确也够得上年度大赏, 因为故事聚齐了 III 期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)领域中最吸引眼球的对手戏: 手术 vs. 非手术, 可切除 vs. 不可切除, 诱导治疗 vs. 巩固治疗; 而且故事的背景发生在当下最摩登的免疫治疗时代, 并且是略显超现实主义的程序性死亡配体 1/转化生长因子- β 2(programmed death ligand 1/transforming growth factor- β 2, PD-L1/TGF β 2)双抗的首次新辅助应用。

具有里程碑意义的研究理应放进历史与发展的潮流中来理解。所以在这里, 我浅谈一下关于该研究在过去、现在和未来肺癌治疗中的个人感受。

过去, 指 III 期 NSCLC 诊疗的历史遗留问题。上述三个对手戏(手术 vs. 非手术, 可切除 vs. 不可切除, 诱导治疗 vs. 巩固治疗)的本质是关于 III A-N2 期 NSCLC 治疗模式的争议^[2], 而这个问题具有明显的历史局限性。上个世纪 90 年代, 由于分期手段过时、手术技术陈旧、手术并发症率较高, 并且术后 5 年生存率徘徊在 20% 左右, 外科治疗的数据并不明显高于当时放化疗的数据, 因此, 人们对于 III A-N2 期 NSCLC 的外科治疗手段疗效比较失望。新辅助治疗的出现一度给外科带来期望, 但随后的几

项随机对照研究, 包括新辅助化疗+手术、新辅助放疗+手术、根治性放疗, 任何一种策略均没有显示出明显的生存优势。其中, INT-0139(RTOG-9309)研究样本量最大, 作为北美的 priority 研究并耗时 10 年^[3], 由于统计学效能的不足, 并且全肺切除死亡率远高于预期, 尽管外科手术的无进展生存(progression-free survival, PFS)获益, 但总生存(overall survival, OS)与显著差异失之交臂。所以历史数据把手术与非手术放在决策天平的两端摇摆, 不同的解读视角和倾向带来了 10 余年的争论。直到 2017 年 PACIFIC 研究^[4]的出世, 再一次倾斜了天平。PACIFIC 研究入组患者是“不可切除”III 期(AJCC 7th)NSCLC, 包括部分不可切除的 N2 患者, 但美国综合肿瘤网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南第一时间把同步放疗(concurrent chemoradiotherapy, cCRT)+PD-L1 免疫巩固治疗作为 I 级推荐^[5]的时候却覆盖了可切除在内的所有 N2 患者。然而, NCCN 的下属机构中, 外科届对于手术的态度总是积极的, 这可从 NCCN 指南外科原则部分报告的 2010 年及 2021 年(此时尚未有免疫新辅助治疗获批)投票结果中可见一斑。PACIFIC 研究发表的次年, 程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)新辅助治疗开篇之作 CheckMate 159 研究^[6]发表, 以及紧随其后的一系列单臂免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)(\pm 化疗)新辅助治疗结果的报道, 将 III A-N2 期 NSCLC 最佳治疗模式的争论带入了免疫时代。

现在, 指我们怎么看待免疫时代 III 期 NSCLC 研究林林总总的研究数据。首先, 该类研究是否针对相同的患者群体; 其次, 该类研究是否具有相同的研究起点。在 III 期 NSCLC 的临床研究中, 如何筛选受试人群将会最终影响临床结果的现实应用价值。以 PACIFIC 研究为例, 由于随机化入组发生

在 cCRT 后, 纳入的是 cCRT 没有进展的 III 期不可切除(AJCC 7th)患者, 这使得大约 27% 的真正难治性肺癌患者人群没有纳入该研究。那么, 对 cCRT 后免疫巩固治疗有 responder 的结论能否扩大到整体人群呢? 大概不行。因为 PACIFIC-2 研究^[7]选择 cCRT 前随机纳入 III 期不可切除(AJCC 8th)患者, 反而得到了阴性结果。究其原因, 毒性是一方面, 更主要的原因大概是 non-responder 的纳入。反观外科研究, 所有患者悉数纳入, 并且新辅助治疗阶段的任一进展情况皆作为事件统计进入无事件生存(event-free survival, EFS)发生数中。因此, 基于不同研究的不同纳入标准, 不可统一泛化所有的研究结果。另外, 研究起点同样对结果有影响。还是上面的例子, 外科研究把治疗前作为生存指标的时间记录起点; PACIFIC 研究的生存指标记录起点在 cCRT 未进展后, 接受免疫巩固治疗前; GEMSTONE-301^[8]则在 cCRT 或序贯放化疗后, 接受免疫巩固治疗前。延后的时间起点, 会降低生存时间的统计数值, 如果存在相似的生存获益情况, 则与生存数据相关的风险比(hazard ratio, HR)容易被高估。所以, 如果忽视入组患者人群的差异以及随机化入组起点的差异而去单一地解读研究结果, 那么很容易被研究数据所欺骗。同样道理, 回到 TRAILBLAZER 研究, 我们也不能单纯关注那些成功转化而接受手术的患者, 因为他们是 good responder, 如同上学时班里的好学生, 代表不了整体教学水平的进步。反而, 我们真正需要认真思考的是采用转化治疗策略后整体生存是否真正获益, 特别是把 cCRT+免疫巩固治疗的方式, 改变为新辅助免疫联合化疗(转化失败后)+放疗的策略后, 对于这些患者是否公平。当实现整体人群获益, 或者虽少数人群获益, 但至少是整体人群不吃亏, 才可以算是治疗策略的真正胜利, 这需要未来的研究来验证。

未来, 如果要通过临床试验对本研究的结论进行验证, 那么试验设计需要注意什么? 以下代表我的个人想法: (1)研究的试验组与对照组的对比应是新辅助治疗转化不可切除的策略与不可切除的标准策略的对比, 而不能是转化后的手术队列与非手术队列的对比, 因为两组中的手术组是选出的 good responder; 同理, 也不能用新策略组的非手术队列与标准治疗组对比; 试验结论仍然需要基于意向性治疗(intended-to-treat, ITT)原则纳入全人群。(2)两组的药物暴露时间具有可比性, 即新策略下

手术和非手术队列的免疫维持时间, 与标准策略下免疫治疗时间相当。(3)由于围手术期免疫治疗后, 以及放化疗+免疫巩固治疗后的复发模式, 以及后续治疗最佳选择仍在探索中, 不能主观臆断为相似, 所以这项研究应该把 OS 作为主要终点(之一)。(4)最重要也是最难的, 是关于可切除性/不可切除的判断标准, 这是至今都没有公认的标准, 而对于此类研究的设计, 这恰恰又是学术价值的关键。因为, 判断标准被接受的广泛程度及其可重复性, 决定了该研究结论被学术界认可的程度和所适用的范围。基于该结论, 一个有着具体客观标准的外科共识, 是值得外科界努力的工作。同时多学科会诊(multidisciplinary team meeting, MDT)团队的组建和水准, 对于研究数据的影响也是非常关键的, 如何做到多中心研究在 MDT 决策上避免倚倚过大是一个很有挑战的事情。

天造万物、阴阳有道, 对于驱动基因阳性局部晚期肺癌的新型临床试验又当如何设计? 吴一龙教授结合微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)技术在 EGFR 突变患者中设计了不可切转化可切新模式, III 期、随机对照研究 APPROACH (CTONG2101)应运而生。在局部晚期肺癌人群还有很多治疗模式需要进一步探索, 未来值得期待。

[参 考 文 献]

- [1] ZHOU Q, PAN Y, YANG X N, et al. Neoadjuvant SHR-1701 with or without chemotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a proof-of-concept, phase 2 trial[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(7): 1258-1267.e2. doi: 10.1016/j.ccell.2024.05.024.
- [2] PUTORA P M, LESKOW P, MCDONALD F, et al. International guidelines on stage III N₂ nonsmall cell lung cancer: surgery or radiotherapy?[J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6(1): 00159-2019. doi: 10.1183/23120541.00159-2019.
- [3] ALBAIN K S, SWANN R S, RUSCH V W, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9687): 379-386. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60737-6.
- [4] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Non-small cell lung cancer guidelines, 2018, version 1[EB/OL]. [2024-07-19]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=>

- 1&id=1450.
- [6] FORDE P M, CHAFT J E, SMITH K N, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1976–1986. doi: [10.1056/NEJMoa1716078](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716078).
- [7] BRADLEY J D, SUGAWARA S, LEE K H H, et al. LBA1 Durvalumab in combination with chemoradiotherapy for patients with unresectable stage III NSCLC: final results from PACIFIC-2[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(S3): 102986. doi: [10.1016/j.esmoop.2024.102986](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102986).
- [8] ZHOU Q, CHEN M, JIANG O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 209–219. doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00630-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00630-6).

[收稿日期] 2024-07-19



《循证医学》关于论文采用不同文种进行再次发表的规定

根据国际惯例, 参考国际医学期刊编辑委员会制订的《向生物医学期刊投稿的统一要求》, 和我国实际情况, 《循证医学》杂志允许并接受我刊论文采用不同语种在高质量英文期刊进行再次发表。但必须满足以下所有条件:

1. 再次发表的论文必须完全忠实本刊首次发表的原文, 真实反映原有的资料及观点, 作者的顺序不能改动。
2. 作者须征得我刊的同意, 并提供准备再次发表的期刊无异议的书面说明。并且, 作者需向再次发表的期刊提供我刊再次发表该论文的同意书, 论文首次发表的时间和论文复印件、单行本或原稿。
3. 尊重本刊首次发表的权益, 再次发表至少在本刊首次发表 1 周之后。
4. 在再次发表的论文首页应用脚注形式说明首次发表的信息, 要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过, 并标引首次发表的文献。如: “本文首次发表在《循证医学》,2023,23(3):129–139”, 英文为 “This article was originally published in Chinese in the *Journal of Evidence-based Medicine*,2023,23(3):129–139. doi:10.12019/j.issn.1671–5144.2023.03.001”。

《循证医学》编辑部