

MRI 引导的体部立体定向放疗对比 CT 引导的体部立体定向放疗治疗前列腺癌：MIRAGE 随机临床研究解读

沈金闻¹, 莫 淼²

(1. 浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 浙江省放射肿瘤学重点实验室, 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 200032)

摘要: MIRAGE 是一项前瞻性、随机对照、单中心 III 期优效性研究, 该研究旨在确定 MRI 引导下的计划靶区外扩边界缩减能否显著降低前列腺癌体部立体定向放疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT) 患者中度毒性反应发生率, 次要研究终点包括急性 2 度及以上胃肠道毒性反应以及患者报告生活质量评分的动态变化。因期中分析显示主要研究终点已提前达到预设统计检验水准, 故研究提前中止招募, 最终纳入 156 例患者 (CT 引导组 77 例, MRI 引导组 79 例)。分析结果显示, MRI 引导组的急性 2 度及以上泌尿生殖毒性反应发生率显著低于 CT 引导组 (24.4% vs 43.4%, $P=0.01$)。此外, 急性 2 度及以上胃肠道毒性反应发生率以及部分患者报告生活质量结局指标也显示 MRI 引导组优于 CT 引导组。因此, MRI 引导相比较于 CT 引导的前列腺 SBRT, 能显著降低患者中度急性毒性反应和提高患者报告生活质量, 但能否持续获益仍需长期随访结果来确认。

关键词: 前列腺癌; 体部立体定向放射治疗; 急性毒性反应; 患者报告生活质量评分
中图分类号: R737.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)10-0890-08
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.10.B013

Magnetic Resonance Imaging-Guided vs Computed Tomography-Guided Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer: Interpretation of the MIRAGE Randomized Clinical Trial

SHEN Jinwen¹, MO Miao²

(1. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Institute of Medicine (HIM), Chinese Academy of Sciences, Zhejiang Key Laboratory of Radiation Oncology, Hangzhou 310022, China; 2. Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: MIRAGE is a prospective, randomized, controlled, single-center phase III superiority study designed to determine whether reducing the PTV margin guided by MRI can significantly reduce the incidence of moderate toxicity in patients undergoing prostate stereotactic body radiotherapy (SBRT). The primary endpoint of the study was acute genitourinary toxicity of grade 2 or higher, and the secondary endpoints included acute gastrointestinal toxicity of grade 2 or higher and dynamic changes in patient-reported quality of life scores. Due to the interim analysis showing that the number of enrolled patients had reached the statistical analysis requirements, the study was closed to accrual early. A total of 156 patients (77 in the CT-guided group and 79 in the MRI-guided group) were included in the study. The results showed that the incidence of acute grade 2 or higher genitourinary toxicity in the MRI-guided group was significantly lower than that in the CT-guided group (24.4% vs 43.4%, $P=0.01$). In addition, the incidence of acute gastrointestinal toxicity of grade 2 or higher and some patients' reported quality of life outcomes also showed that the MRI-guided group was superior to the CT-guided group. Therefore, MRI-guided prostate SBRT can significantly reduce moderate acute toxicity compared to CT-guided. However, long-term follow-up outcomes are still needed to determine whether the long-term toxicity can be reduced and whether the long-term efficacy is consistent.

Subject words: prostate cancer; stereotactic body radiotherapy; acute toxicity; patient reported quality of life score

通信作者: 沈金闻, E-mail: shenjw@zjcc.org.cn
收稿日期: 2023-10-08

MIRAGE 研究是一项前瞻性、随机对照、单中心 III 期优效性研究^[1],旨在确定 MRI 引导下的计划靶区(planning target volume,PTV)外扩边界缩减能否显著降低前列腺癌患者立体定向放疗(stereotactic radiotherapy,SBRT)中度毒性反应发生率。该研究的初步结果发表在 2023 年的 *JAMA Oncology* 上,是目前国际上发表的第一项头对头比较 MRI 引导 SBRT 和 CT 引导 SBRT 的 III 期临床研究。

1 研究背景

越来越多的临床研究数据显示^[2-3],SBRT(一种单次大剂量的精准放疗技术,通常分割次数 ≤ 5 次)是治愈局限期前列腺癌的一种可选择的治疗手段。传统上,SBRT 通过 CT 引导技术进行位置验证,虽然通常情况下治疗耐受性尚可,但近期及远期的尿道、胃肠道及性功能等方面的毒性反应仍给患者带来了一定的身体及精神负担。

MRI 引导的直线加速器已在市场上投入使用。MRI 引导相比较于 CT 引导,具有以下优势^[4]:①MRI 引导直线加速器能直接追踪前列腺运动,而不需要借助侵入性操作放置的标记物来指代前列腺。机载 MRI 扫描获得的图像软组织对比优异,也能改善放疗前配准的精确度。②因为前列腺靶区勾画更多借助定位 MRI 扫描图像,如果验证图像也为 MRI 图像,则 MRI-MRI 直接融合配准可以避免 CT 与 MRI 图像配准所产生的误差。总之,MRI 引导的上述优势为放疗医师减少 PTV 外扩边界提供了必要的保证。PTV 的高剂量区域通常与膀胱、直肠和其他邻近结构有部分重叠,从而导致患者的放疗后毒性反应。

截至目前,MRI 引导的理论优势尚未在随机临床试验中进行过严格的验证。鉴于 MRI 引导的放射治疗所需医疗资源的增加,必须确保它能为患者带来切实的益处。因此,研究者进行了 CT 引导的 SBRT 和 MRI 引导的 SBRT 治疗局限期前列腺癌的 III 期随机临床试验(MIRAGE),该研究旨在证明 MRI 引导下前列腺癌 SBRT,通过积极降低 PTV 外扩边界,可减少放疗后的急性毒性反应。

2 研究设计

2.1 研究对象

本研究入组标准:①组织学确诊的临床局限性

前列腺癌;②除前列腺和/或精囊腺外没有其他部位的肿瘤证据(即没有可疑的盆腔淋巴结或盆腔外转移性疾病);③根据风险分组,按照 NCCN 的建议进行分期检查;④年龄 ≥ 18 岁;⑤理解书面知情同意书并愿意签署的能力。

排除标准:①病理为前列腺神经内分泌癌或小细胞癌;②有任何远处转移证据;③先前接受过前列腺的全腺体冷冻外科、高强度聚焦超声或近距离放射治疗;④先前接受过盆腔放射治疗;⑤克罗恩病、溃疡性结肠炎或共济失调毛细血管扩张症病史;⑥有 MRI 检查禁忌的患者。

2.2 随机方法

使用计算机生成的随机列表,将符合条件的患者随机分配(1:1)接受 CT 引导的 SBRT 组或 MRI 引导的 SBRT 组。根据国际前列腺症状评分(IPSS)的基线值(≤ 15 或 >15)和由诊断 MRI 确定的前列腺体积(≤ 50 mL 或 >50 mL)进行分层随机。无论患者还是主治医师对于分配情况都是非盲的。

2.3 治疗方法

2.3.1 放射治疗

MRI 引导 SBRT 采用的是 MRIdian LINAC (ViewRay 公司),而 CT 引导 SBRT 则使采用 True-Beam(瓦里安医疗系统公司)或 Novalis Tx(Brainlab AG 和瓦里安医疗公司)。所有患者均接受了 CT 模拟定位扫描。对于接受 CT 引导 SBRT 的患者,在扫描当天经会阴植入前列腺标记物;对于接受 MRI 引导 SBRT 的患者,无需植入标记物,而是使用具有稳态进动序列的快速成像技术进行自由呼吸下的 0.35T MRI 模拟扫描。对于两组患者,模拟定位过程和每次治疗前都需要充盈膀胱和排空直肠。对于所有患者,使用融合的 1.5T 至 3T 诊断 MRI 来辅助靶区勾画。

所有患者的临床靶区(clinical target volume,CTV)均定义为前列腺和精囊腺近端 1 cm。将 CTV 等中心外扩 4 mm(CT 引导组)或等中心外扩 2 mm(MRI 引导组)以形成 PTV。CT 引导组中 4 mm 的外扩是基于先前对外扩边界分析,该外扩边界是在 CT 引导的 SBRT 背景下考虑运动和摆位不确定性所必需的。PTV 的处方剂量为 40 Gy,分 5 次照射,95%的 PTV 在遵守危及器官限量的情况下接受了该剂量照射。预防性淋巴引流区照射(25 Gy/5 f)、对

前列腺内大体病灶同时进行推量照射(42 Gy/5 f)以及对高级功能成像中怀疑是转移性盆腔淋巴结进行推量照射(35 Gy/5 f)是允许的,上述治疗策略均根据研究者判断进行;也允许研究者使用或不使用非甾体抗雄激素或第二代内分泌治疗药物进行雄激素剥夺治疗。

CT 引导下的 SBRT 采用容积调强放疗技术(volumetric modulated arc therapy, VMAT), 而 MRI 引导下的 SBRT 则采用静态(step-and-shoot)调强放疗技术。采用隔日照射。对于 CT 引导的 SBRT, 在每次照射之前进行锥形束 CT (cone beam CT, CBCT) 扫描以评估解剖特征, 然后进行平面成像以与植入标记物进行位置配准; 因治疗总时间小于 4 min, 所以治疗开始后不再进行分次内位置验证。而对于 MRI 引导的 SBRT, 前列腺在每次照射前与稳态进动 MRI 的快速成像进行对齐。在 SBRT 过程中, 在矢状位上获得 4 帧/秒的动态 MRI 二维影像。如果矢状位的二维影像中超过 10% 的前列腺移动到前列腺外 3 mm 的门控边界之外, 将自动中止射线出束。

2.3.2 内分泌治疗

内分泌治疗(hormonal therapy, HT)由主治医生自行决定。根据 NCCN 指南, 对于预后不良的中风险前列腺癌患者, 建议 HT 持续时间为 4~6 个月; 对于高危患者, 建议持续时间为 12~36 个月。HT 通常采用联合治疗, 由促黄体生成激素释放激素激动剂(如亮丙瑞林)或促性腺激素释放激素拮抗剂(如地加瑞克)和口服抗雄激素(如比卡鲁胺)组成。在联合治疗中, 抗雄激素通常给药 1~6 个月。对于高危患者, 医生也可酌情给予新型 HT 药物。

2.4 研究终点

主要研究终点是急性泌尿生殖系统(genitourinary, GU)2 度及以上毒性反应的发生率, 根据 CTCAE v4.03 量表进行评分。评估时间点为从 SBRT 开始到 SBRT 后 90 d 内。次要终点包括急性 CTCAE v4.03 胃肠道(gastrointestinal, GI)2 度及以上的毒性反应发生率, 以及 IPSS 和扩展性前列腺癌综合指数-26(EPIC-26)的变化。EPIC-26 各个模块的临床相关下降定义为放疗后尿失禁、尿刺激或梗阻、肠道和性功能这四个功能模块的评分较放疗前基线评分下降分别大于 18、14、12 和 24 分。IPSS 增加 15 分或以上被认为具有临床相关性。患者需要在放疗前(基

线)和放疗后的 1 个月以及 3 个月时, 填写 IPSS 和 EPIC-26 问卷, 作为患者报告毒性反应的结果。

2.5 统计分析

基于既往研究, 该研究最初假设 MRI 引导的 SBRT 治疗后急性毒性反应将从 29% 减少到 15% (降幅 14%)。由此估计, 基于单侧 $P=0.025$ 显著性水平的两样本 Z 检验, 300 例患者(每组 150 例)的总样本量可提供 83.7% 的检验效能识别 14% 的绝对风险下降值。

研究预设期中分析在 100 例患者完成 SBRT 达到 ≥ 90 d 时进行。期中分析的 α 控制采用 Pocock α 消耗函数, 在期中分析和最终分析之间对 α 进行划分, 期中分析设 $\alpha=0.03$, 最终分析设 $\alpha=0.019$ 。如果 ≥ 3 级 GU 或 GI $>20\%$, 则中止入组, 并仔细审查结果; 如果 ≥ 3 级 GU 或 GI $>30\%$, 则终止研究; 研究过程严格随访, 保证无失访(因其他原因死亡的情况除外)。

主要研究终点将采用频率和百分比进行描述, 并基于精确二项分布比例计算 95% 置信区间。采用 χ^2 检验确定 CT 和 MRI 引导下 2 度及以上的 GU 毒性反应的发生率是否存在显著差异; 而对于 2 度及以上的 GI 毒性反应, 考虑到事件发生率较低, 采用 Fisher 精确检验。以类似方法对两个终点进行 IPSS (≤ 15 vs >15) 和腺体体积 (≤ 50 mL vs >50 mL) 的亚组分析, 并计划进行交互检验, 双侧 $P<0.025$ 被认为差异有统计学意义。

作为事后探索性分析, 采用 Logistic 回归建立主要终点的多因素预测模型, 候选变量使用单因素分析的统计学显著性指标与临床专业经验相结合的方法选择, 计算调整比值比与受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积。采用惩罚回归方法 LASSO 模型进一步识别预测主要终点的变量子集。

使用 Mann-Whitney 检验比较患者报告结果的纵向变化(1 个月和 3 个月)的差异。使用 χ^2 检验比较 1 个月和 3 个月时患者报告结果评分与临床相关的评分降低(对 IPSS 而言为评分增加)的患者比例。用于主要终点分析的数据均为完整案例, 未进行缺失数据插补。所有统计分析均使用 SAS 9.4 版进行, 数据分析时间为 2021 年 1 月 15 日至 2022 年 5 月 15 日。

3 研究结果

3.1 患者基线特征及治疗相关数据

2020年5月至2021年10月,178例患者接受了随机分组,其中CT引导组88例,MRI引导组90例。两组各有11例患者实际接受SBRT以外的治疗,因此研究主要终点分析仅纳入156例随机接受了SBRT治疗的患者,CT引导组77例,MRI引导组79例,中位年龄均为71岁(Figure 1)。

在对前100例患者(CT引导组51例,MRI引导组49例)的主要研究终点进行评估后,2021年10月1日进行了预设的期中分析。与接受CT引导SBRT的患者相比,接受MRI引导SBRT的患者急性2度及以上GU毒性反应发生率显著降低(47.1% vs 22.4%, $P=0.01$)。因此,通过检验效能重估计,仅需154例患者即可保持89%的检验效能。截至当时已有156例患者接受了治疗,因此试验即刻终止招募。

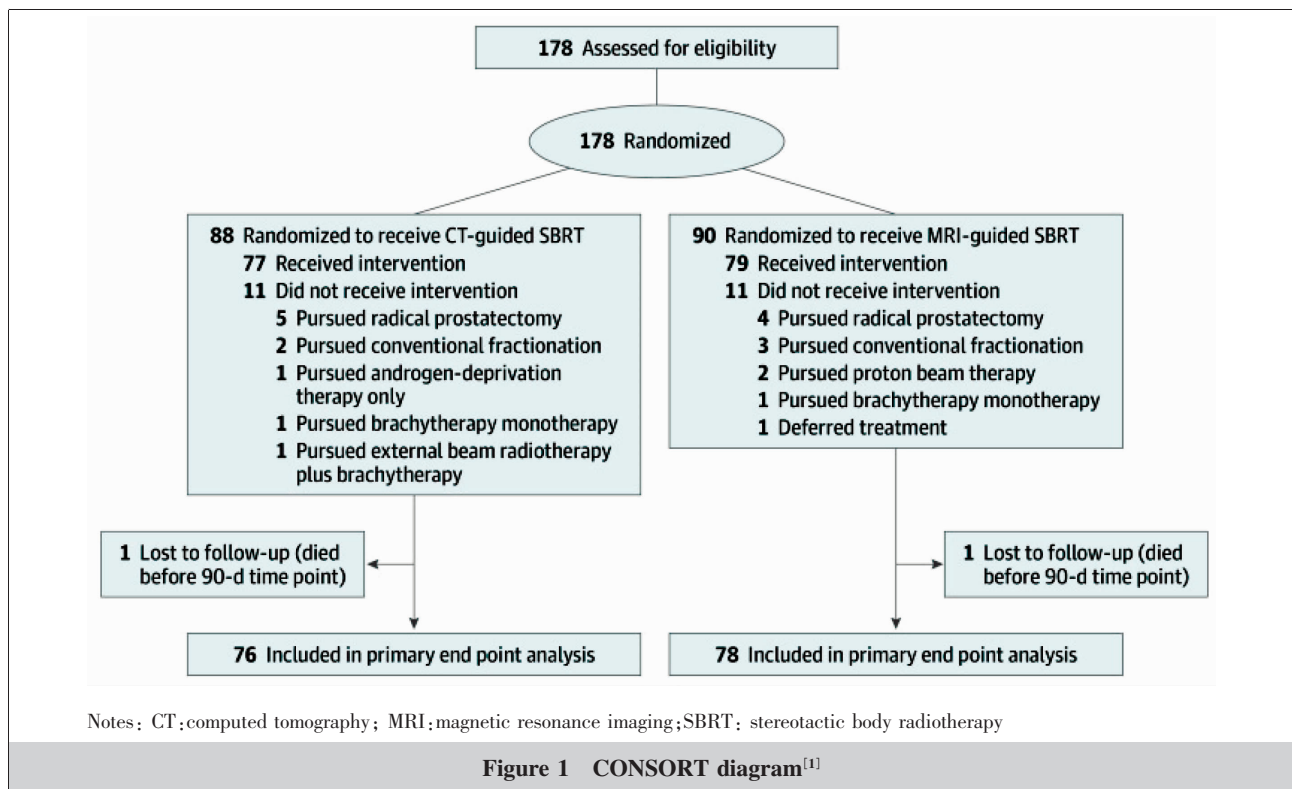
总的来说,在入组156例患者中,29例(19%)患者属于预后良好的中危患者,69例(44%)患者放置了直肠水凝胶垫片,37例(24%)患者接受了淋巴引流区照射,41例(26%)患者同时接受了对大体病灶的整合推量照射,106例(68%)患者接受了内分

泌治疗。在上述参数方面,两组间差异无统计学意义。MRI引导组的验证后中位出束时间为1 133 s,而CT引导组的中位出束时间为232 s。两组CTV差异无统计学意义。

3.2 医师报告的毒性反应

2例患者(CT引导组1例,MRI引导组1例)在SBRT后90 d内死于新冠肺炎相关并发症,因此最终纳入154例可分析患者(CT引导组76例,MRI引导组78例)进行了完整的病例分析。MRI引导组的急性2度及以上GU毒性反应的发生率,相比较于CT引导组显著降低(24.4% vs 43.4%, $P=0.01$)。敏感性分析则包括了在放疗后90 d内死亡的2例患者,尽管他们的毒性反应不同,但统计结果没有变化。

在一项事后探索性的多变量分析中,包括所有候选变量(如引导方式、年龄、基线IPSS、前列腺体积、直肠水凝胶垫片的使用、盆腔淋巴引流区放疗和对大体病灶整合推量照射),MRI引导仍然与2度或更大GU毒性反应风险降低存在60%相关($OR=0.4$, $P=0.02$)。MRI引导与CT引导相比,急性2度及以上GI毒性反应的发生率也显著降低(0 vs 10.5%, $P=0.003$)(Table 1)。由于2度及以上GI毒性作用的绝对事件率小于10,因此未进行多变量分析。



3.3 患者报告的毒性反应

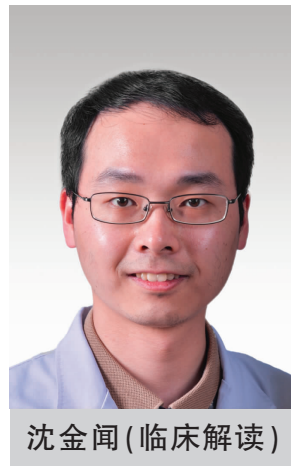
SBRT后1个月,CT引导组的EPIC-26尿失禁模块得分的下降幅度较MRI引导组更大(11.3 vs 6.2, $P=0.01$),但在3个月时两组间不再有显著性差异,尿刺激/梗阻模块评分以及总尿路模块评分没有显著性差异。在放疗后1个月或3个月时,尿失禁模块以及尿刺激/梗阻模块中发生临床相关变化的患者百分比,两组差异未达到统计学意义。放疗后1个月时,CT引导组的IPSS评分增加>15分的患者比例较MRI引导组显著增高(19.4% vs 6.8%, $P=0.01$),但在放疗后3个月时两组间差异无统计学意义(1.4% vs 4.1%, $P=0.30$)。IPSS总分和IPSS生活质量量表的变化幅度,两组间差异无统计学意义。与CT引导组相比,MRI引导组在放疗后1个月时的EPIC-26肠道模块评分的下降幅度也显著较小(4.1% vs 18.2%, $P<0.001$),但在放疗后3个月时两组差异无统计学意义。接受CT引导的患者中,有更

大比例的EPIC-26肠道模块评分出现临床相关(≥ 12 分)的下降(50.0% vs 25.0%, $P=0.001$)(Figure 2)。

4 临床解读

4.1 前列腺癌SBRT的毒性反应发生率与研究终点的选择

随着临床数据的不断积累,局限期前列腺癌SBRT已成为一项标准治疗选择。根据现有的多项临床研究结果,前列腺癌SBRT治疗后的5年无生化复发率因风险状况而异:95.0%~100.0%(低风险)、90.7%~100.0%(预后良好的中风险)和81.0%~93.1%(预后不良的中风险)^[5]。上述中低危患者的疗效数据不劣于目前主流的中等



沈金闻(临床解读)

Table 1 Incidence of acute highest-grade treatment-related toxic effects 3 months or less after SBRT^{a[1]}

Adverse event	CT-guided SBRT(n=76)				MRI-guided SBRT(n=78)				P value ^b
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade ≥ 2	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade ≥ 2	
Genitourinary									
Any ^c	34(44.7)	32(42.1)	1(1.3)	33(43.4)	39(50.0)	19(24.4)	0	19(24.4)	0.006
Cystitis	2(2.6)	2(2.6)	0	2(2.6)	0	0	0	0	0.12
Hematuria	1(1.3)	1(1.3)	0	1(1.3)	2(2.6)	1(1.3)	0	1(1.3)	0.50
Urinary frequency	32(42.1)	24(31.6)	0	24(31.6)	28(35.9)	12(15.4)	0	12(15.4)	0.01
Urinary incontinence	9(11.8)	3(3.9)	0	3(3.9)	4(5.1)	2(2.6)	0	2(2.6)	0.34
Urinary retention	10(13.2)	20(26.3)	1(1.3)	21(27.6)	7(9.0)	9(11.5)	0	9(11.5)	0.006
Urinary tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0.50
Urinary urgency	20(26.3)	9(11.8)	0	9(11.8)	19(24.4)	5(6.4)	0	5(6.4)	0.14
Dysuria	9(11.8)	5(6.6)	0	5(6.6)	1(1.3)	5(6.4)	0	5(6.4)	0.50
Gastrointestinal									
Any ^c	34(44.7)	8(10.5)	0	8(10.5)	23(29.5)	0	0	0	0.001
Colitis	1(1.3)	2(2.6)	0	2(2.6)	0	0	0	0	0.12
Constipation	3(3.9)	0	0	0	3(3.8)	0	0	0	0.50
Diarrhea	22(28.9)	5(6.6)	0	5(6.4)	15(19.2)	0	0	0	0.01
Nausea	0	0	0	0	0	0	0	0	0.50
Proctitis	15(19.7)	5(6.6)	0	5(6.4)	9(11.5)	0	0	0	0.01
GI hemorrhage	4(5.3)	3(3.9)	0	3(3.8)	1(1.3)	0	0	0	0.06
Rectal pain	2(2.6)	2(2.6)	0	2(2.6)	1(1.3)	0	0	0	0.12
Sexual									
Any ^c	2(2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0.50
Erectile dysfunction	2(2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0.50

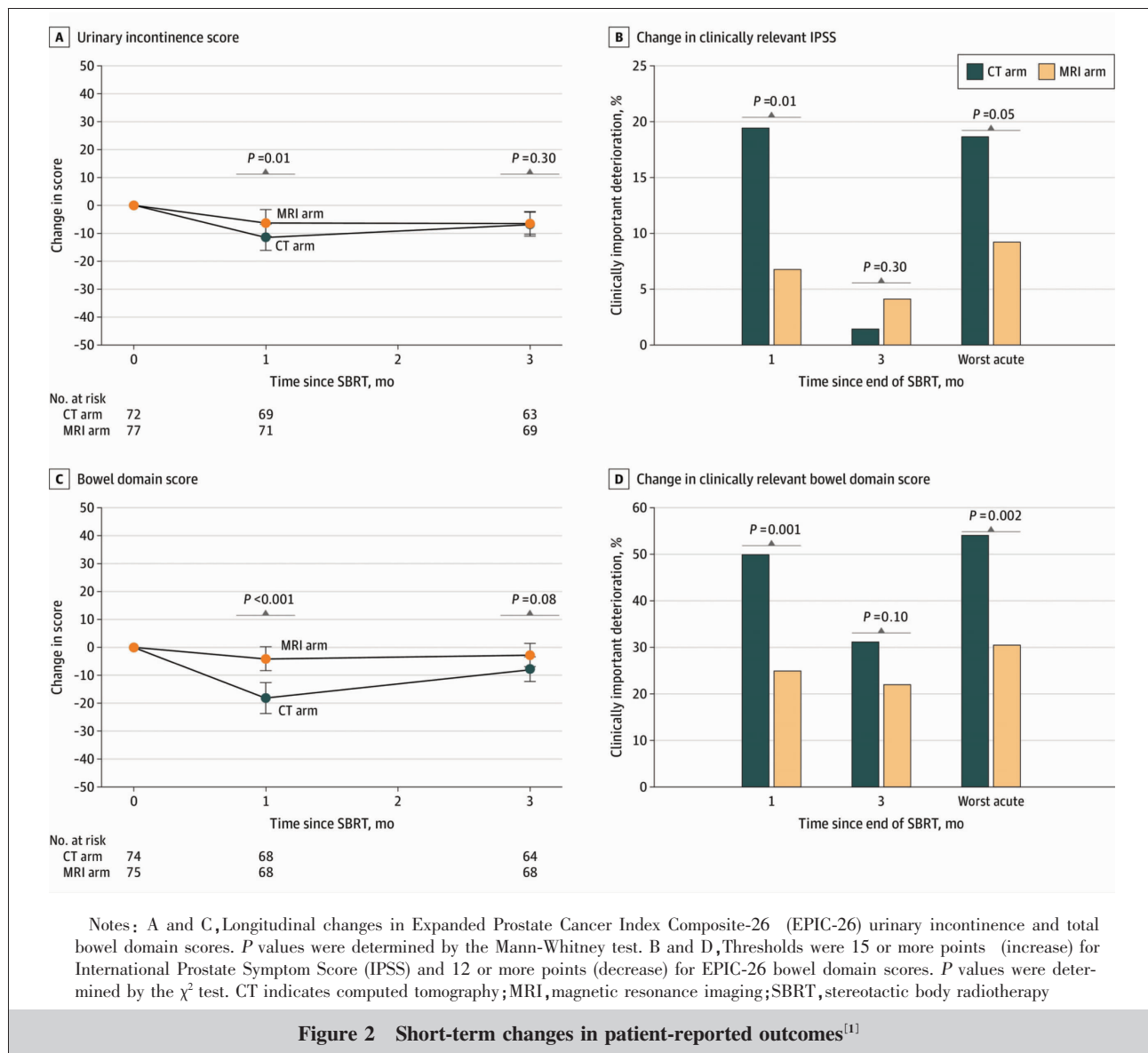
Notes: Abbreviations: CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; SBRT: stereotactic body radiotherapy.
a: Toxic effects were graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.
b: P values compare grade 2 or more toxic effects between the CT-guided and the MRI-guided SBRT arms, using χ^2 or Fisher exact test when appropriate. One-sided P values presented with a significance threshold of 0.025.
c: Any genitourinary, gastrointestinal, or sexual toxic effect indicates the highest-grade adverse event in that domain for all patients. Patients may have experienced more than 1 category of adverse event

剂量分割放疗。然而高危，特别是极高危患者的 SBRT 数据尚待积累。因此,NCCN 指南也推荐高危患者的 SBRT 尽量纳入临床研究中。

在疗效获得肯定的同时，治疗相关的毒性反应也愈来愈受到重视。根据放射生物学理论，大分割放疗对晚反应组织的损伤较常规分割更为明显。因此临床医生首先关注的是 3 度及以上晚期毒性反应发生率。一项大样本量的 SBRT 治疗长期随访结果显示,3 级及以上 GU 和 GI 毒性的 7 年累积发生率分别为 2.4%和 0.4%^[6],和目前主流的中等分割剂量研究的晚期毒性反应数据基本一致甚至更低。因此,本研究并未将 3 度及以上晚期毒性反应发生率作为研究主要终点，一是较低终点事件发生率的研究需

要更大的样本量，二是以晚期毒性反应作为终点事件则需要更长的随访时间。本研究选择了 2 度及以上急性毒性反应作为研究终点。

然而既往研究数据中严重毒性反应发生率往往较为稳定,但中度毒性反应发生率则差异较大。据报道，接受 SBRT 的局限期前列腺癌患者的急性 2 度及以上 GU 毒性发生率范围为 4%~26%，急性 2 度及以上 GI 毒性发生率范围为 1.0%~8.1%^[5]。在本研究中,也出现了 CT 引导组的急性中度 GU 毒性实际发生率与预估发生率偏离较大的情况(预估 29.0%,实际 43.4%),进而导致期中分析大幅修改样本量使得研究提前结束招募。虽然研究者认为本研究采用放疗剂量较其他研究更高是导致 CT 引导组急性毒



性反应加重的原因,但仍不排除诸如临床医师主观判断、对症支持治疗力度、患者文化背景等其他主客观原因。

另一点需要注意的是,本研究的毒性反应评估包含了医师评估和患者自评两个维度。虽然医师评估的急性2度及以上GU/GI毒性反应发生率,MRI引导组与CT引导组相比差异有极显著统计学意义,但患者自报的毒性反应及生活质量评分的差异则没有那么明显,同时差异主要体现在放疗后1个月。至放疗后3个月时,所有患者自报指标在两组间差异无统计学意义。这种医师报告和患者报告毒性反应的不一致性也值得临床医师在研究结果解读中予以重视。

4.2 前列腺癌 SBRT 的 CTV-PTV 外扩边界的确定

本研究中MRI引导SBRT之所以能有效降低急性毒性反应,起决定性作用的是CTV-PTV外扩边界从4 mm降低至2 mm。伴随PTV外扩边界的下调,PTV体积也明显降低,中位PTV体积从102.1 mL下降至70.5 mL,使得诸如膀胱、直肠等重要危及器官的高量受照体积明显下降。

PTV外扩边界的设定会随着放疗技术的进步而不断调整。目前基于前列腺标记物植入以及分次间图像引导技术,PTV外扩边界设为4 mm是基于多项研究数据的验证^[7-9],目前已成为行业内共识^[9]。同时最新研究也表明,当采用实时图像监测+门控技术以及限制前列腺运动的直肠内球囊等技术手段,即使是CT引导的SBRT,PTV外扩边界也可缩小至2 mm^[10]。

目前MRI引导下的PTV外扩边界的设定尚待进一步的长期疗效数据支持。一些MRI引导的前列腺SBRT将PTV外扩边界设为3 mm^[11]。值得注意的是,本研究中实时影像中的前列腺偏出CTV靶区外3 mm范围的面积(本研究的实时影像是二维图像,只显示矢状位)超过10%,加速器才停止出束,即本研究门控边界设为3 mm,大于PTV外扩边界2 mm。这种门控边界大于PTV外扩边界,从而导致前列腺脱靶体积不可精确评估的情况也值得重视。

近期发表的一项meta分析结论^[12]和本研究结论一致,MRI引导前列腺SBRT相较于CT引导能显著降低急性2度及以上的GU和GI毒性反应。但该meta分析指出急性毒性反应的下降似乎并非由于

MRI引导下PTV外扩边界缩小导致(MRI引导组和CT引导组的外扩边界差异无统计学意义),而自适应计划的运用是急性毒性反应降低的可能原因。

5 统计学解读

在肿瘤临床研究中,常见的主要研究终

点可分为直接获益终点与替代终点两大类。前者包括生命的延长即总生存期(overall survival, OS)和生活质量的提高;后者是当研究者不方便收集或测量患者直接获益终点时,通过某些替代指标来预测患者的直接获益,包括无病生存期、无进展生存期、客观缓解率等。而本研究选择了不良反应(安全性)作为主要终点,其默认的前提假设是生存获益疗效是相当的。

本研究按照惯例设定意向性分析集(ITT集)为主要分析人群,但该ITT集相比原始意义的ITT有所不同,剔除了实际未选择SBRT治疗的22人,两组各11人,且这些患者更换了其他的治疗方式在两组分布相似。鉴于剔除的人数一样且原因相似,可以认为该剔除操作对原始的疗效与安全性结果影响均较小,可近似ITT分析。

本研究除了以医生评估的安全性结果作为主要研究终点,还纳入了患者自报结局(patient reported outcome, PRO)作为次要终点。近年来,PRO在肿瘤临床研究中越来越多见,有时甚至可以作为主要研究终点,例如在2023年ASCO GU大会上报道的PACE-A研究就是这样一个案例。这项研究首次提供了比较SBRT和外科手术的随机对照数据,并提供了PRO数据以帮助临床决策。与手术相比,接受SBRT的患者具有更好的尿失禁和性功能评分;临床医生报告的胃肠道毒性较低,但随访2年时,SBRT组患者的胃肠道不良事件更多。

在前列腺癌放疗研究领域,除了安全性与PRO,还存在以疗效为主要终点的研究,这样的研究多采用非劣效设计,比如2023 ASCO GU大会上更



莫 森(统计解读)

新报道长期随访结果的 CHHiP 研究。这项研究的主要终点是生化失败或临床失败,5 年随访结果已表明中等分割模式 60 Gy/20 f 并不亚于常规分割模式 74 Gy/37 f。然而,在治疗数年后仍有复发风险的患者群体中,仍需评估长期疗效和副作用。中位随访 12 年的结果表明,60 Gy/20 f 组患者的肿瘤学结局仍不逊于 74 Gy/37 f 组,所有治疗组的晚期合并症发生率均很低,该结果支持了适度中等分割模式放疗的长期安全性。非劣效研究与优效性研究最直观的区别在于,优效性研究一般直接观察 P 值是否有统计学意义来确定结果研究结果为阴性或阳性;而非劣效研究主要取决于 95% 置信区间上限,如果两组比较的 HR 的 95% 置信区间上限落在预设非劣 HR 界值 (margin) 的左边,则认为达到了非劣效,否则为未达到;更有甚者,如果两组比较的 HR 的 95% 置信区间下限落在预设非劣 HR 界值 (margin) 的右边,则明确为非预期的劣效结果;相反的,如果两组比较的 HR 的 95% 置信区间上限落在 HR=1 的左边,即 95% 置信区间与 1 不重叠,则可以推断为不仅达到了非劣效,同时还达到了优效结果。但值得注意的是,如果一项优效研究未达到预期结果,反过来推断非劣效则是不合理的,因为相似条件下非劣效设计比优效设计需要更大的样本量才能提高足够的检验效能。

综上所述,本研究采用毒性反应作为主要研究终点,严格随访避免脱落,研究执行质量较高。通过预设期中分析,防止过高毒性反应带来伦理问题,通过前期数据重新估计样本量,缩减了样本,大大提高了研究效率。PRO 对于放疗毒性反应的评估非常重要,越来越受到广大研究者重视。当疗效提升达到瓶颈,且预期毒性反应和生活质量更优时,可以考虑针对疗效开展非劣效设计。

6 小 结

MIRAGE 研究是目前国际上第一项头对头比较 MRI 引导 SBRT 和 CT 引导 SBRT 治疗局限期前列腺癌的 III 期随机对照研究。该研究的短期随访数据显示,MRI 引导 SBRT 可通过 PTV 外扩边界的减少,来降低中度急性 GU 和 GI 毒性反应。但我们仍需关注该研究长期随访的远期毒性反应数据以及疗效数据。

参考文献:

- [1] Kishan AU, Ma TM, Lamb JM, et al. Magnetic resonance imaging-guided vs computed tomography-guided stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: the MIRAGE randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(3): 365–373.
- [2] Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. PACE Trial Investigators. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1531–1543.
- [3] Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 385–395.
- [4] Hall WA, Paulson E, Li XA, et al. Magnetic resonance linear accelerator technology and adaptive radiation therapy: an overview for clinicians [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 34–56.
- [5] Parikh NR, Kishan AU. Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer [J]. *Am J Mens Health*, 2020, 14(3): 1557988320927241.
- [6] Kishan AU, Dang A, Katz AJ, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(2): e188006.
- [7] Levin-Epstein R, Qiao-Guan G, Juarez JE, et al. Clinical assessment of prostate displacement and planning target volume margins for stereotactic body radiotherapy of prostate cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 539.
- [8] McNeice JM, Sanilkumar N, Alexander SE, et al. Prostate stereotactic body radiotherapy: quantifying intra-fraction motion and calculating margins using the new BIR geometric uncertainties in daily online IGRT recommendations[J]. *Br J Radiol*, 2023, 96(1146): 20220852.
- [9] Ma TM, Ladbury C, Tran M, et al. Stereotactic body radiation therapy: a radiosurgery society guide to the treatment of localized prostate cancer illustrated by challenging cases[J]. *Pract Radiat Oncol*. 2023 Sep 1; S1879–8500 (23) 00237-0. doi:10.1016/j.prro.2023.08.011 [Online ahead of print]
- [10] Goddard L, Jeong K, Tang J, et al. Reducing PTV margins for prostate SBRT with motion compensation and gating techniques[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2023, 24(4): e13861.
- [11] Bruynzeel AME, Tetar SU, Oei SS, et al. A prospective single-arm phase 2 study of stereotactic magnetic resonance guided adaptive radiation therapy for prostate cancer: early toxicity results [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(5): 1086–1094.
- [12] Leeman JE, Shin KY, Chen YH, et al. Acute toxicity comparison of magnetic resonance-guided adaptive versus fiducial or computed tomography-guided non-adaptive prostate stereotactic body radiotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer*, 2023, 129(19): 3044–3052.