



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.003

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.003

· 综述与讲座 ·

新免疫时代非小细胞肺癌放射治疗 进展与思考

陈谦 皮国良

【摘要】 近年来,肿瘤免疫治疗显著改变了非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗,为患者的长期生存带来了希望。但单药免疫治疗的总体应答率有限,多数患者面临耐药困境。放射治疗(简称放疗)作为传统的局部治疗手段,其在肿瘤治疗中的角色也在改变。除直接杀伤肿瘤细胞外,放疗可诱导免疫原性细胞死亡、激活环磷酸鸟苷-腺苷合酶-干扰素基因刺激因子(cGAS-STING)信号通路、重塑肿瘤免疫微环境,与免疫治疗产生协同作用。据此,本文旨在梳理免疫时代下,放疗在NSCLC治疗中的新进展。从放疗的免疫调节机制出发,分析在不同分期NSCLC中放疗联合免疫治疗(简称放免联合治疗)的临床研究数据,探讨联合治疗顺序、剂量分割、靶区选择的优化策略,进而为NSCLC患者的放免联合治疗提供理论依据和参考。

【关键词】 非小细胞肺癌; 放射治疗; 免疫治疗**【中图分类号】** R734.2**【文献标识码】** A

基金项目:湖北省肿瘤医院人才项目(2025HBCHHRC007)

作者单位:430079 武汉,湖北省肿瘤医院放疗中心

通讯作者:皮国良, E-mail: piguoliang_2004@163.com

- [32] Huang Y, Liu Z, He L, et al. An Effective Malignancy Prediction Model for Incidentally Detected Pulmonary Subsolid Nodules Based on Current and Prior CT Scans[J]. Clin Lung Cancer, 2023, 24(8): e287-e295.
- [33] Zhang L, Wang X, Chen Y, et al. Radiomics model for distinguishing adenocarcinomas from granulomas on lung CT[J]. Eur Radiol Exp, 2024, 8(1): 8.
- [34] Liu H, Cao H, Song Y, et al. A radiomics model for predicting the malignancy of pulmonary ground-glass nodules: a multicenter study[J]. Eur Radiol, 2022, 32(6): 4009-4019.
- [35] Wang X, Li W, Zhang L, et al. Multi-timepoint CT-based radiomics for predicting invasiveness of pulmonary ground-glass nodules[J]. Eur J Radiol Open, 2024, 13: 100550.
- [36] Guo L, Wang J, Li W, et al. Predicting the growth of persistent pulmonary ground-glass nodules using a radiomics nomogram[J]. Front Oncol, 2022, 12: 875432.
- [37] Li N, Wang S, Zhang Y, et al. Dynamic risk assessment model for pulmonary ground-glass nodules based on longitudinal CT data[J]. Br J Radiol, 2024, 97(1153): 20230567.
- [38] Wang C, Zhang Y, He L, et al. Deep learning for automatic detection and classification of pulmonary ground-glass nodules[J]. Med Image Anal, 2022, 82: 102575.
- [39] Kim H, Park CM, Lee SM, et al. A deep learning system for predicting the growth of persistent pulmonary ground-glass nodules[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 6789.
- [40] Fu F, Li R, Zhou J, et al. Artificial intelligence in lung nodule management: a systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2023, 115(9): 1023-1034.
- [41] Sun Y, Zhao L, Wang J, et al. Liquid biopsy in early lung cancer: current evidence and future perspectives[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2024, 195: 104267.
- [42] Zhou Q, Li W, Zhang P, et al. Circulating tumor DNA in ground-glass nodules: a prospective study[J]. Lung Cancer, 2024, 195: 107382.
- [43] Li X, Zhang Y, Wang J, et al. A panel of seven autoantibodies for the diagnosis of ground-glass nodule lung adenocarcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(5): 1245-1254.
- [44] Chen Y, Li R, Wang S, et al. Exosomal miRNA signatures for distinguishing invasive from preinvasive ground-glass nodules[J]. Mol Oncol, 2022, 16(18): 3325-3337.
- [45] Shi H, Liu L, He Y, et al. Expert consensus on the management of pulmonary subsolid nodules (2023 edition)[J]. Chin J Radiol, 2023, 57(4): 337-345.
- [46] Park S, Lee SM, Do KH, et al. External validation of an AI system for pulmonary nodule detection in a multicenter screening cohort[J]. J Am Med Inform Assoc, 2023, 30(5): 891-899.
- [47] Xie Y, Zhang L, Wang J, et al. Long-term follow-up of ground-glass nodules: implications for management strategies[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(4): 518-527.
- [48] Liu R, Li W, Zhang Y, et al. Management of multiple ground-glass nodules: a review of current evidence and future directions[J]. Lung Cancer, 2023, 176: 68-76.
- [49] Yang X, Zhang Y, Zhao L, et al. Deep learning radiomics for predicting invasiveness of pulmonary adenocarcinomas presenting as ground-glass nodules[J]. J Digit Imaging, 2023, 36(2): 545-555.
- [50] Fan L, Wang J, Zhang Y, et al. Sublobar resection for ground-glass nodules: a propensity score-matched analysis[J]. Ann Thorac Surg, 2023, 115(2): 420-428.
- [51] Zhang Y, Li R, Wang S, et al. VATS versus robotic-assisted thoracic surgery for early-stage lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2022, 61(5): 1013-1021.
- [52] Shi WJ, Zhao W. Biomarkers or factors for predicting the efficacy and adverse effects of immune checkpoint inhibitors in lung cancer: achievements and prospective[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(20): 2466-2475.
- [53] Zhao W, Liu H, Leader JK, et al. Computerized identification of the vasculature surrounding a pulmonary nodule[J]. Comput Med Imaging Graph, 2019, 74: 1-9.

(收稿日期: 2025-11-09)

(本文编辑: 高婷)

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1-2],其中约 85% 属于非小细胞肺癌(NSCLC),尽管诊疗技术不断进步,但多数患者就诊时已属中晚期,预后不佳,5 年生存率仅 20% 左右。手术、放射治疗(简称放疗)和化疗是 NSCLC 的三种重要治疗手段,其中,放疗作为局部治疗,在早期不可手术患者的根治、局部晚期患者的综合治疗及晚期患者的姑息治疗中均占有至关重要的地位。

近些年来,免疫治疗在恶性肿瘤治疗领域取得了突破性进展,带来了新的革命。以针对程序性死亡受体(PD)-1 及其配体(PD-L1)的免疫检查点抑制剂(ICIs)为代表,其通过解除肿瘤细胞对 T 淋巴细胞的抑制,恢复免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤功能来治疗肿瘤^[3]。多项临床研究数据显示,免疫治疗的出现显著改善了晚期 NSCLC 患者的生存预后^[4-5]。尽管如此,大多数患者并未从 ICIs 治疗中获益,且部分患者应答一段时间后仍会复发^[6],单药 ICIs 治疗的有效率仅在 20% 左右^[7],促使研究者不断探索如何提升免疫治疗的疗效。

据此,放疗的价值被重新审视。1953 年,科学家 Mole 首次提出“远隔效应”的概念,即局部肿瘤病灶受照射后可观察到未经照射的远处病灶缩小或消失的现象^[8],但这种效应在临床上较为罕见。直至 2012 年,Postow 等^[9]报道了首例放疗联合 ICIs 治疗黑色素瘤产生远隔效应患者,第一次将该现象与免疫调节联系起来。既往研究表明放疗联合 ICIs 可增加抗原呈递,促进抗肿瘤细胞的成熟,防止 Treg 等引起的免疫耐受,激发全身性的抗肿瘤免疫反应^[10]。这为放疗与免疫治疗的联合奠定了坚实的理论基础,宣告了放疗联合免疫治疗(简称放免联合治疗)时代的到来。

本文将在系统回顾目前肿瘤免疫治疗新背景的基础上,综述 NSCLC 放疗的重大进展,从基础到临床,深入探讨放免联合治疗的应用现状、优化策略与未来挑战。

一、放疗的免疫调节机制

既往认为,放疗主要通过破坏肿瘤细胞 DNA 双链直接发挥杀伤肿瘤细胞的作用。近年的研究发现,放疗也可通过激活免疫系统,改善肿瘤微环境(TME)等,间接产生积极有效的抗肿瘤免疫应答^[11]。这一观念转变的核心在于以下几个主要机制:

1. 诱导免疫原性细胞死亡

电离辐射引发的免疫原性细胞死亡(ICD)是放疗发挥抗肿瘤免疫反应的始动环节。放射治疗后肿瘤细胞释放出损伤相关分子模式(DAMPs),趋化因子和肿瘤相关抗原。趋化因子将巨噬细胞和未成熟的树突状

细胞(DC)吸引至肿瘤细胞周围。DAMPs 与 DC 上的相应受体结合并激活。被招募的 DC 可以吞噬和处理肿瘤抗原,然后迁移至肿瘤引流淋巴结。在那里,DC 产生 IL-6、IL-1 β 、干扰素(IFN)- γ 等细胞因子,促进 T 细胞向 CD8⁺ T 淋巴细胞分化,进而杀死肿瘤^[12]。

2. 激活环磷酸鸟苷-腺苷合酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)信号通路

放疗可导致肿瘤细胞核双链 DNA(dsDNA)的释放,增加线粒体外膜的通透性,使细胞质中线粒体 DNA(mtDNA)暴露。cGAS 可被 dsDNA 和 mtDNA 激活,并通过第二信使 cGAMP 产生信号级联反应,激活 STING,产生 I 型 IFN^[13]。I 型 IFN 可激活 DC,增强其抗原呈递作用,并促进 CD8⁺ T 淋巴细胞的活化、增殖。目前,STING 已成为抗肿瘤免疫治疗的潜在药物靶点,且在动物模型中已经初步证实 STING 激动剂具有潜在疗效,未来或能成为协同放疗的新型抗肿瘤免疫新靶点^[14]。

3. 重塑 TME

TME 是一个动态且复杂的系统,免疫抑制 TME 是免疫治疗失败的主要原因之一。放疗能够动态地改变 TME 的组成和功能,将其从“冷”肿瘤向“热”肿瘤转变^[15]。一方面,放疗可通过上调肿瘤细胞表面的组织相容性复合体(MHC) I 类分子和多种黏附分子的表达,增加 CD8⁺ 及 CD4⁺ T 淋巴细胞浸润,提高宿主免疫系统对肿瘤细胞的识别杀伤功能^[16]。另一方面,放疗能够改变 TME 中的细胞组成:如减少调节性 T 细胞(Treg)和骨髓源性抑制细胞(MDSCs)的浸润,招募并激活细胞毒性 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)和 M1 型巨噬细胞等^[17]。这种 TME 的重塑,为 T 细胞发挥肿瘤杀伤作用创造了有利的环境。

二、放免联合治疗的临床研究进展

基于上述理论基础,放免联合治疗在 NSCLC 治疗的各个阶段展开了广泛的临床探索,并取得了令人鼓舞的研究成果。

1. 早期 NSCLC

对于无法手术或拒绝手术的早期 NSCLC 患者,立体定向放疗(SBRT)已成为首选治疗方案,局部控制率可超过 90%^[18]。长期随访发现 SBRT 后仍有不少患者出现复发转移,远处转移为其主要的治疗失败模式,5 年远处转移率高达 20% 以上^[19]。为进一步改善早期 NSCLC 患者的生存,研究者尝试将 SBRT 与免疫治疗联合,旨在利用 SBRT 杀死肿瘤细胞,释放肿瘤相关抗原,激活免疫反应。

一项随机 II 期临床研究率先探索了 SBRT 联合或

不联合纳武利尤单抗在早期或孤立性肺实质复发淋巴结阴性 NSCLC 患者中的价值^[20]。该研究显示,与单纯 SBRT 组相比,SBRT 联合免疫治疗显著提高了早期 NSCLC 患者的 4 年无事件生存率(EFS),从 53% 显著改善至 77%,且未发现与 SBRT 相关的 3 级或更高级别的不良反应事件;此外,SBRT 联合免疫治疗的 EFS 获益在 PD-L1 表达阳性的 NSCLC 患者中更为显著,但在 PD-L1 表达阴性的患者中也观察到了明显的差异^[20]。但首个评估 SBRT 联合免疫治疗早期 NSCLC 的Ⅲ期临床试验数据结果却不尽如人意,SWOG/NRG S1914 的研究结果显示联合治疗并未能改善患者 2 年总生存(OS)率,反而增加了 3 级及以上不良反应的发生风险^[21]。KEYNOTE-867 研究的中期分析同样显示帕博利珠单抗联合 SBRT 并未改善早期 NSCLC 患者的 EFS 或 OS,现已终止^[22]。目前评估 SBRT 联合度伐利尤单抗的 PACIFIC-4 研究仍在进行中,期待其结果的公布^[23]。

2. 局部晚期不可切除 NSCLC

对于局部晚期不可切除 NSCLC 患者,PACIFIC 研究确立了目前的标准治疗模式,即同步放化疗(CCRT)后序贯度伐利尤单抗免疫巩固治疗^[24]。与安慰剂相比,度伐利尤单抗巩固治疗显著延长了患者的中位无进展生存期(PFS)和 OS,患者的 5 年 OS 率从对照组的 33.4% 提升至 42.9%。PACIFIC 模式的成功,证明了在放化疗创造的免疫激活基础上,通过免疫巩固治疗维持和放大免疫效应的可行性。

如何进一步优化 PACIFIC 模式,使Ⅲ期不可切除 NSCLC 患者进一步获益仍需不断探索。对于Ⅲ期不可切除表皮生长因子受体(EGFR)突变的 NSCLC 患者,LAURA 研究首次证实了在根治性放化疗后,使用三代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)——奥希替尼靶向巩固的优势,成为了这类患者新的标准治疗方案。结果显示,与安慰剂组相比,奥希替尼靶向巩固组患者的中位 PFS 显著改善,分别为 39.1 个月对比 5.6 个月,且疾病进展或死亡风险降低 84%^[25]。最新公布的 OS 数据提示,与安慰剂组相比,奥希替尼组有更好的 OS 获益趋势,最终 OS 仍需等待数据进一步成熟^[26]。

针对免疫治疗介入的时机问题,Ⅱ期临床研究 KEYNOTE-799 尝试将免疫治疗前移,与 CCRT 同步应用,评估其在局部晚期不可手术 NSCLC 患者中的疗效与安全性。该研究将入组患者分为队列 A(鳞状或非鳞状)及队列 B(仅非鳞状),2025 年欧洲肺癌大会公布了最终分析数据,两队列客观缓解率(ORR)均超过 70%;然而,安全性方面,治疗相关 3~5 级不良反应发

生率在队列 A 及队列 B 中分别高达 65.2%、51.0%,此外 3 级以上肺炎发生率分别为 8.0%、6.9%^[27]。Ⅲ期 PACIFIC-2 研究则评估了 CCRT 期间联合使用度伐利尤单抗,随后进行度伐利尤单抗巩固治疗对比单独 CCRT 在不可切除Ⅲ期 NSCLC 中的疗效和安全性。放化疗期间同步使用度伐利尤单抗并未能进一步改善 PFS 或 OS^[28]。

上述研究均在 PACIFIC 基础上展开,但 PACIFIC 研究仅针对 CCRT 患者,在真实世界中许多患者因年龄、基础疾病、体能状态等原因被认为不适合 CCRT,而被建议选择序贯放化疗(SCRT)。GEMSTONE-301 研究证实,在同步或序贯放化疗后使用国产 PD-L1 抑制剂舒格利单抗,同样能带来显著的 PFS 获益。SCRT 联合舒格利单抗与单纯 SCRT 组相比,PFS 获益明显,中位 PFS 分别为 8.1 个月对比 4.1 个月($HR = 0.57$)。提示舒格利单抗免疫巩固治疗可更好地改善 SCRT 疗效,丰富了Ⅲ期 NSCLC 的治疗选择^[29]。

此外,PACIFIC 模式是 CCRT 后巩固免疫单药,能否在 PACIFIC 基础上行双免联合巩固以克服免疫单药耐药,进一步提升疗效同样值得探究。COAST 研究初步显示了度伐利尤单抗联合抗 CD73 单克隆抗体 Oleclumab 或抗 NKG2A 单克隆抗体 Monalizumab 的潜力。结果显示,与度伐利尤单抗巩固相比,联合治疗组的 ORR 均有增加(23.9%、35.0%、40.3%),且 PFS(7.3 个月、21.1 个月、19.8 个月)和 OS[40.9 个月、未达到(NR)、NR]均延长。各组之间的安全性相似,3 级及以上不良事件发生率分别为 34.8%、33.9%、32.8%^[30]。提示双免联合较免疫单药为局部晚期不可切除 NSCLC 患者提供临床获益,且安全性相似。Ⅲ期临床试验 PACIFIC-9 研究正在进一步验证该人群中度伐利尤单抗、联合 Oleclumab 或联合 Monalizumab 方案的疗效^[31]。

3. 晚期或转移性 NSCLC

对于晚期 NSCLC 患者,放疗的传统角色是姑息减症。而在免疫治疗时代,放疗可发挥其免疫调节能力,实现放疗增敏。Ⅱ期 PEMBRO-RT 研究和Ⅰ/Ⅱ期 MDACC 研究评估了帕博利珠单抗联合 SBRT 与帕博利珠单抗单药在晚期 NSCLC 患者中的疗效。虽然两项研究的主要终点均显示联合治疗组有潜在的生存获益,但因样本量较少,差异均无统计学意义^[32-33]。尽管如此,在对这两项研究进行汇总分析时发现,联合治疗组相比免疫单药组,最佳射野外(远隔)应答率(ARR)显著提高,分别为 65.3% 对比 43.4%,中位 PFS 及中位 OS 也获得具有统计学意义的改善^[33]。值得注意的是,PEMBRO-RT 研究提出在 PD-L1 表达阴

性的患者亚组中,联合治疗的生存获益更为明显。而汇总分析发现,PD-L1 水平与预后没有相关性。上述研究需通过针对性的大样本随机试验来进一步验证。此外,在寡转移性 NSCLC 患者的巩固治疗中,加入针对所有转移灶的立体定向消融放疗(SABR)已被证明优于维持化疗^[34]。而在免疫治疗时代,局部巩固放疗与 ICI 的联合能否进一步延长生存,也需进一步深入探讨。

中枢神经系统转移显著影响晚期 NSCLC 患者的生活质量和预后。多项回顾性研究证明放免联合治疗较单纯免疫治疗基线脑转移的 NSCLC 患者表现出良好的疗效及可接受的毒性^[35-36]。但近期研究提示放免联合治疗较单纯放疗可能会增加 NSCLC 脑转移患者放射性脑损伤的发生率^[37],这种现象的潜在机制需要进一步研究。针对放疗及免疫治疗时序方面,回顾性分析发现前期行脑转移瘤放疗的患者较免疫治疗后放疗患者生存结局更好^[38-39],但仍需前瞻性随机对照研究进一步探索。一项单中心回顾性分析表明,在 NSCLC 骨转移患者中,对骨转移病灶进行放疗可能会提高患者 ICI 的疗效,中位 OS 分别为 16 个月对比 3 个月^[40]。血清乳酸脱氢酶水平及中性粒细胞与淋巴细胞比值或许可以预测接受免疫治疗的晚期 NSCLC 骨转移患者的预后^[41]。但一项前瞻性观察性研究则提示骨转移瘤姑息性放疗并未能改善转移性 NSCLC 患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的 PFS^[42]。针对肝转移 NSCLC 患者的 II 期临床试验 HAMMER 正在进行中,其探索了在转移性 NSCLC 患者中,肝脏 SABR 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂 +/ - 铂类化疗是否可以改善患者的中位 PFS,期待结果的公布^[43]。

三、放免联合治疗的策略优化

放免联合治疗的疗效受治疗顺序、剂量、靶区、个体体质等多种因素的影响。如何优化联合策略,实现增效减毒需综合考量。

1. 联合治疗顺序的考量

放疗能快速杀伤肿瘤细胞,释放大量肿瘤抗原,重塑 TME,将“冷”肿瘤变为“热”肿瘤。ICI 则可以解除 T 细胞抑制,高效地对肿瘤细胞发动攻击^[44]。一项 Meta 分析表明,在放疗后给予 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效优于同步或免疫在前的模式^[45]。安全性方面,放疗优先与放免同步在肺炎发生率上无显著差异,而免疫治疗优先的方案可能导致较高的肺炎发生率^[46]。据此,目前序贯模式是更安全有效的治疗选择。但基于肿瘤异质性、免疫药物种类、个体差异等因素,目前尚不能完全确定 ICI 和放疗联合的最佳顺序,有待未

来更多个体化研究。

2. 放疗剂量与分割模式的选择

目前认为,大分割放疗(HFRT)相比常规分割更有利于激发有效的抗肿瘤免疫反应。大分割放疗能促进 T 细胞的增殖活化,在激活免疫应答中更具潜力^[47]。动物实验发现,HFRT 可诱导肺癌小鼠外周血中 CD8⁺ T 细胞水平在放疗后 48 小时至 3 周内明显增加,尤其是 6.2 Gy × 2 F 的分割方式^[48]。SBRT 对早期肺癌患者全身免疫状态影响的前瞻性研究同样发现:SBRT 后 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞水平显著增加,而 Treg 细胞、MDSCs 水平则呈下降趋势;进一步分析发现,单次剂量 ≤ 10 Gy 照射后 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞水平显著增加,而单次剂量 > 10 Gy 照射者则未发现相应变化^[49]。临床数据中,放免联合治疗转移性 NSCLC 的汇总分析显示,接受 SBRT 的患者 ARR 高于接受常规分割放疗的患者^[50]。

此外,低剂量放疗(LDRT)作为一种新兴治疗策略同样受到了广泛关注。LDRT 通常是指单次剂量 ≤ 2 Gy,总剂量 ≤ 10 Gy 的放疗,其虽不足以像根治性的 SBRT 一样杀死癌细胞,却能有效调节 TME。临床前研究中,研究者用大分割放疗(12 Gy × 3 F)处理肺癌小鼠原发灶、LDRT(1 Gy × 2 F)处理转移灶,发现 LDRT 可促进转移灶中 M1 型巨噬细胞极化,增加 NK 细胞浸润和降低转化生长因子-β 的水平来改善 ICI 的抗肿瘤结果^[51]。临床研究也提示了这种策略的可行性。四川大学华西医院的研究团队首次提出同时将 SBRT、LDRT 与信迪利单抗联合一线治疗驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者,结果显示 ORR 高达 60.7%^[52]。LDRT 联合免疫治疗的其他研究,也正在如火如荼的进行中,期待后续的研究结果^[53-54]。

3. 照射靶区与危及器官的保护

在免疫治疗时代,保护患者的免疫功能至关重要。放疗所致的淋巴细胞水平降低会影响实体肿瘤的生存结局^[55]。研究表明,与免疫联合时,SBRT 能较传统放疗更好地保护淋巴细胞,从而改善患者预后;且肺 V5 限量与传统放疗所致淋巴细胞减少相关,间接影响患者治疗疗效^[56]。因此,在联合免疫治疗时,应积极采用 SBRT、质子治疗等先进技术,更精确地覆盖靶区,最大限度地保护周围正常组织,尤其是对淋巴及髓性组织的保护。此外,靶区勾画方面,省略临床靶区(CTV)的勾画可减少正常组织的剂量。回顾性研究证实省略 CTV 对局部晚期 NSCLC 的可行性和初步疗效^[57]。II 期临床试验显示,在正电子发射型 CT(PET-CT)的指导下,省略 CTV 勾画可在不影响疗效的情况下降低 III 期 NSCLC 患者 3 级以上放射性肺炎及放射性食管

炎的发生率^[58],为免疫治疗时代探索省略 CTV 打下基础。

四、放免联合治疗的未来展望

尽管放免联合治疗展现出巨大潜力,但我们仍面临许多挑战。首先,目前尚缺乏能够预测联合治疗疗效的特异性生物标志物。在联合治疗的背景下,PD-L1 表达和肿瘤突变负荷对免疫单药的预测价值是否依然存在? 机体的免疫状态、TME 特征及放疗相关因素都可能成为重要预测指标^[56,59]。因此,构建整合多维信息的综合预测模型或成为未来联合治疗疗效评估的重要方向。其次,毒性反应也需重视。放射性肺炎和免疫相关性肺炎的叠加可能产生致死性风险^[60]。需要更精细的靶区勾画,更精准的剂量体积限制,早期识别高危人群,并制定规范化的分级处理流程。此外,除 PD-1/PD-L1 抑制剂外,放疗与其他免疫治疗[如 CTLA-4 抑制剂、双抗或多抗药物、抗体药物偶联物(ADC)类药物、肿瘤疫苗或溶瘤病毒等]的联合也值得探索^[61]。而随着影像技术与人工智能的进步,基于图像引导放疗发展的自适应放射治疗(ART)已进入临床。通过动态调整放疗计划,ART 能够更好地适应肿瘤和正常组织的变化。在 NSCLC 患者的回顾性分析中,ART 降低了放射性肺炎风险,同时提升了局部控制率^[62]。免疫治疗时代,如何将 ART 等放疗新技术与免疫治疗合理结合,以求更好的增强抗肿瘤免疫反应及保护机体免疫功能仍需进一步深入探索。

五、总结

在新免疫时代,放疗的角色已经发生了根本性的转变,从局部杀伤肿瘤,演进成为了免疫调节剂。其与 ICI 的联合在 NSCLC 治疗的各个阶段都展现出了超越传统治疗的巨大潜力,为改善患者的预后带来了新的希望。深入了解放疗的免疫调节机制,是优化联合治疗策略的基础。当前的研究着重探究了联合治疗顺序、剂量分割和靶区设计的优化。尽管在生物标志物、毒性管理等方面仍面临挑战,但随着基础研究的深入及放疗新技术的发展,放疗必将在 NSCLC 的免疫联合治疗中占据愈发重要的地位。未来,希望在基础及临床研究的协作下,为 NSCLC 患者制定出个体化的放射免疫治疗策略,实现高效低毒,为 NSCLC 患者带来更多临床获益。

参 考 文 献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

[3] Lin X, Kang K, Chen P, et al. Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 108.

[4] Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(10): 1395-1408.

[5] West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(7): 924-937.

[6] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy[J]. Cell, 2017, 168(4): 707-723.

[7] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2018-2028.

[8] Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? [J]. Br J Radiol, 1953, 26(305): 234-241.

[9] Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma[J]. N Engl J Med, 2012, 366(10): 925-931.

[10] Levy A, Chargari C, Marabelle A, et al. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy? [J]. Eur J Cancer, 2016, 62: 36-45.

[11] Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(4): 256-265.

[12] Zhu M, Yang M, Zhang J, et al. Immunogenic Cell Death Induction by Ionizing Radiation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 705361.

[13] Kho VM, Mekers VE, Span PN, et al. Radiotherapy and cGAS/STING signaling: Impact on MDSCs in the tumor microenvironment[J]. Cell Immunol, 2021, 362: 104298.

[14] Chin EN, Sulpizio A, Lairson LL. Targeting STING to promote antitumor immunity[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(3): 189-203.

[15] McLaughlin M, Patin EC, Pedersen M, et al. Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(4): 203-217.

[16] Jin WJ, Zangl LM, Hyun M, et al. ATM inhibition augments type I interferon response and antitumor T-cell immunity when combined with radiation therapy in murine tumor models[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(9): e007474.

[17] Liu S, Wang W, Hu S, et al. Radiotherapy remodels the tumor microenvironment for enhancing immunotherapeutic sensitivity[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 679.

[18] Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer: Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(9): 1263-1266.

[19] Timmerman RD, Hu C, Michalski JM, et al. Long-term Results of Stereotactic Body Radiation Therapy in Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(9): 1287-1288.

[20] Chang JY, Lin SH, 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.

[21] Simone CB, Daly ME, Redman MW, et al. SWOG/NRG S1914: Randomized phase III trial of induction/consolidation atezolizumab + SBRT versus SBRT alone in high risk, early-stage NSCLC[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16_suppl): 8003.

[22] Robinson CG, Xing L, Tanaka H, et al. Phase 3 study of durvalumab with SBRT for unresected stage I/II, lymph-node negative NSCLC (PACIFIC-4/RTOG3515)[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): TPS8607-TPS8607.

[23] Jabbour SK, Houghton B, Robinson AG, et al. Phase 3, randomized, placebo-controlled study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) with or without pembrolizumab in patients with unresected stage I or II non-small cell lung cancer (NSCLC): KEYNOTE-867[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): TPS8597-TPS8597.

- [24] 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.
- [25] Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391 (7): 585-597.
- [26] Ramalingam SS, Ozguroglu M, Ahn MJ, et al. LBA4: Osimertinib (osi) after definitive chemoradiotherapy (CRT) in patients (pts) with unresectable (UR) stage III EGFR-mutated (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated overall survival (OS) analysis from the LAURA study [J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20 (3): S123-S124.
- [27] Reck M, Lee KH, Frost N, et al. 1860: Pembrolizumab (pembro) plus concurrent chemoradiation therapy (cCRT) in unresectable locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Final analysis of KEYNOTE-799 [J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20 (3): S124-S125.
- [28] Bradley JD, Sugawara S, Lee KHH, et al. LBA1 Durvalumab in combination with chemoradiotherapy for patients with unresectable stage III NSCLC: Final results from PACIFIC-2 [J]. *ESMO Open*, 2024. [Epub ahead of print]
- [29] Wu YL, Zhou Q, Chen M, et al. OA02. 05 Sugemalimab vs Placebo after cCRT or sCRT in pts with Unresectable Stage III NSCLC: Final PFS Analysis of a Phase 3 Study [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17 (9): S7-S8.
- [30] Aggarwal C, Martinez-Marti A, Majem M, et al. Updated results from COAST, a phase 2 study of durvalumab (D) ± oleclumab (O) or monalizumab (M) in patients (pts) with stage III unresectable non-small cell lung cancer (uNSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 (16, suppl): 8046.
- [31] Barlesi F, Cho BC, Goldberg SB, et al. PACIFIC-9: Phase III trial of durvalumab + oleclumab or monalizumab in unresectable stage III non-small-cell lung cancer [J]. *Future Oncol*, 2024, 20 (29): 2137-2147.
- [32] Theelen W, Peulen HMU, Lalezari F, et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5 (9): 1276-1282.
- [33] 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 (2): e001001.
- [34] Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (1): e173501.
- [35] Lu R, Wang Z, Tian W, et al. A retrospective study of radiotherapy combined with immunotherapy for patients with baseline brain metastases from non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2025, 15 (1): 7036.
- [36] Lu S, Guo X, Yang Z, et al. Immunotherapy combined with cranial radiotherapy for driver-negative non-small-cell lung cancer brain metastases: a retrospective study [J]. *Future Oncol*, 2024. [Epub ahead of print]
- [37] Li S, Tang J, Chen R, et al. Immunotherapy may promote the occurrence of radiation-induced brain injury in NSCLC patients with brain metastases undergoing radiotherapy: a retrospective propensity score-matching and inverse probability of treatment weighting study [J]. *Clin Transl Oncol*, 2025, 27 (10): 3877-3885.
- [38] Bodensohn R, Kolorz A, Reis J, et al. Timing of stereotactic radiosurgery within the first-line systemic treatment in non-small cell lung cancer brain metastases: a retrospective single-center cohort study [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2024, 13 (7): 1635-1648.
- [39] Yu Y, Chen H, Tian Z, et al. Improved survival outcome with not-delayed radiotherapy and immediate PD-1/PD-L1 inhibitor for non-small-cell lung cancer patients with brain metastases [J]. *J Neurooncol*, 2023, 165 (1): 127-137.
- [40] Facilissimo I, Natoli G, Gaspari F, et al. The role of bone radiotherapy during immune checkpoint inhibitors treatment of non-small-cell lung cancer: a single-institution experience [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17: 17588359251332451.
- [41] Qiang H, Lei Y, Shen Y, et al. Pembrolizumab monotherapy or combination therapy for bone metastases in advanced non-small cell lung cancer: a real-world retrospective study [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11 (1): 87-99.
- [42] Dong H, Lan A, Gao J, et al. Prognostic significance of bone metastasis and clinical value of bone radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer receiving PD-1/PD-L1 inhibitors: results from a multicenter, prospective, observational study [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2024, 13 (10): 2603-2616.
- [43] Mcmillan MT, Reyngold M, Crane CH, et al. A phase II trial of hepatic ablation of metastases to modulate and enhance immunotherapy response in non-small cell lung cancer (HAMMER-NSCLC) [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25 (1): 1408.
- [44] Dovedi SJ, Cheadle EJ, Popple AL, et al. Fractionated Radiation Therapy Stimulates Antitumor Immunity Mediated by Both Resident and Infiltrating Polyclonal T-cell Populations when Combined with PD-1 Blockade [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (18): 5514-5526.
- [45] Geng Y, Zhang Q, Feng S, et al. Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2021, 10 (4): 1222-1239.
- [46] Mi S, Liang N, Zhang Y, et al. Effect of Sequence of Radiotherapy Combined With Immunotherapy on the Incidence of Pneumonitis in Patients With Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis [J]. *Clin Lung Cancer*, 2024, 25 (1): 18-28, e3.
- [47] Buchwald ZS, Wynne J, Nasti TH, et al. Radiation, Immune Checkpoint Blockade and the Abscopal Effect: A Critical Review on Timing, Dose and Fractionation [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 612.
- [48] Zhao X, Li J, Zheng L, et al. Immune Response on Optimal Timing and Fractionation Dose for Hypofractionated Radiotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 786864.
- [49] Gkika E, Firat E, Adebahr S, et al. Systemic immune modulation by stereotactic radiotherapy in early-stage lung cancer [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7 (1): 24.
- [50] Theelen W, 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 (5): 467-475.
- [51] Barsoumian HB, Ramapriyan R, Younes AI, et al. Low-dose radiation treatment enhances systemic antitumor immune responses by overcoming the inhibitory stroma [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (2): e000537.
- [52] Zhou X, Zhou L, Yao Z, et al. Safety and Tolerability of Low-Dose Radiation and Stereotactic Body Radiotherapy + Sintilimab for Treatment-Naive Stage IV PD-L1 + Non-Small Cell Lung Cancer Patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29 (20): 4098-4108.
- [53] Li J, Lu S, Tian Y, et al. Neoadjuvant low-dose radiotherapy plus durvalumab and chemotherapy for potentially resectable stage III NSCLC: A phase Ib dose-escalation study [J]. *Radiother Oncol*, 2024, 196: 110316.
- [54] Zhang R, Chen M, Yin N, et al. Low-dose radiation and stereotactic body radiotherapy with PD-1 inhibitor sintilimab and chemotherapy for first-line treatment of locally advanced or metastatic squamous lung cancer: protocol for a randomised phase II trial (IHC002 study) [J]. *BMJ Open*, 2025, 15 (8): e094859.
- [55] Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH, et al. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 123: 42-51.
- [56] Chen D, Patel RR, Verma V, et al. Interaction between lymphopenia, radiotherapy technique, dosimetry, and survival outcomes in lung cancer patients receiving combined immunotherapy and radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2021, 158: 332-334.
- [57] Zou L, Chu L, Xia F, et al. Is clinical target volume necessary? - a failure pattern analysis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy technique [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9 (5): 1986-1995.
- [58] Cui T, Zhang A, Cui J, et al. Feasibility of omitting the clinical target volume under PET-CT guidance in unresectable stage III non-small-cell lung cancer: A phase II clinical trial [J]. *Radiother Oncol*, 2023, 181: 109505.
- [59] Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 (5): 599-608.
- [60] Guberina N, Wirsdorfer F, Stuschke M, et al. Combined radiation- and immune checkpoint-inhibitor-induced pneumonitis-The challenge to predict and detect overlapping immune-related adverse effects from evolving laboratory biomarkers and clinical imaging [J]. *Neoplasia*, 2023, 39: 100892.
- [61] Ruckert M, Deloch L, Frey B, et al. Combinations of Radiotherapy with Vaccination and Immune Checkpoint Inhibition Differently Affect Primary and Abscopal Tumor Growth and the Tumor Microenvironment [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (4): 714.
- [62] Moller DS, Lutz CM, Khalil AA, et al. Survival benefits for non-small cell lung cancer patients treated with adaptive radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2022, 168: 234-240.

(收稿日期: 2025-10-26)

(本文编辑: 高婷)