

# 放疗联合免疫治疗驱动基因阴性非小细胞肺癌: 进展与挑战

杜 佳, 李梦侠, 陈 川

(陆军军医大学大坪医院肿瘤科, 重庆 400042)

**【摘要】**非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的类型, 约占原发肺癌病例的85%。而驱动基因阴性 NSCLC 常面临治疗选择有限的困境。近年来, 放疗与免疫治疗的联合成为驱动基因阴性 NSCLC 新的治疗策略之一, 显示出改善生存率和提高疗效的潜力。本文综述了放疗联合免疫治疗的生物学机制以及在驱动基因阴性 NSCLC 中的临床应用, 并探讨了其面临的挑战, 以期为临床实践提供参考。

**【关键词】**非小细胞肺癌; 驱动基因阴性; 放射治疗; 免疫治疗; 研究进展

**【中图分类号】**R734.2

**【文献标志码】**A

## Radiotherapy combined with immunotherapy in treatment of driver gene-negative non-small cell lung cancer: updates and challenges

Du Jia, Li Mengxia, Chen Chuan

(Department of Oncology, Daping Hospital, Army Medical University)

**【Abstract】**Non-small cell lung cancer(NSCLC), as the most common type of lung cancer, accounts for approximately 85% of primary lung cancer cases, while there are often limited treatment options for driver gene-negative NSCLC. In recent years, the combination of radiotherapy and immunotherapy has emerged as a novel treatment strategy for driver gene-negative NSCLC, demonstrating the potential to improve survival rates and treatment outcomes. This article reviews the biological mechanisms of radiotherapy combined with immunotherapy and the clinical application of this method in driver gene-negative NSCLC and discusses related challenges, in order to provide a reference for clinical practice.

**【Key words】**non-small cell lung cancer; driver gene-negative; radiotherapy; immunotherapy; research advances

最新癌症统计数据显示, 2022 年全球肺癌新发病例约 248.1 万例, 死亡病例约 181.7 万例<sup>[1]</sup>。中国肺癌的发病率和死亡率均居首位<sup>[2]</sup>, 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌主要的病理类型, 约占肺癌的 85%, 而大约 40%~50% NSCLC 患者驱动基因为阴性。针对驱动基因阴性的 NSCLC, 多项大型随机对照临床试验证实免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)与化疗或抗血管生成药物的联合治疗可显著提高该类患者的生存, ICIs 已被各指南推荐为 NSCLC 的标准治疗。放射治疗(radiation therapy, RT)是 NSCLC 主要治疗手段之一, 约 77% 的肺癌患者需接受放射治疗。相关临床前和临床研究均提示放疗联合免疫治疗可显著改善 NSCLC 患者生存, 而放免联合治疗在驱动基因阴性 NSCLC 中的应用逐渐成为研究热点。合适

的放疗方式和剂量分割模式以及放免联合时序等, 成为优化治疗方案的关键。本文结合现有文献, 对放疗联合免疫治疗的生物学机制及在驱动基因阴性 NSCLC 中的临床应用和面临的挑战做一探讨, 以期为临床实践提供参考。

### 1 放疗联合免疫治疗的生物学机制

#### 1.1 放疗对肿瘤免疫微环境的调控

放疗可通过高能射线破坏肿瘤细胞 DNA, 从而引发复杂的生物学效应。这一过程可诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡, 释放大量肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAAs)以及高迁移率族蛋白 B1、热休克蛋白、三磷酸腺苷、游离 DNA、组蛋白等损伤相关分子模式, 这些物质被抗原呈递细胞摄取并呈递给 T 细胞, 从而启动 T 细胞介导的特异性抗肿瘤免疫反应<sup>[3]</sup>。此外, 针对肿瘤特异性抗原的活化 T 细胞浸润到原发肿瘤和未接受放疗照射的转移病灶中, 也可引发远位效应杀伤肿瘤细胞。

除以上作用机制外, 放疗还能改变肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)。①电离辐射诱导的双链 DNA 和线

作者简介: 杜 佳, Email: xiaodu7890@163.com,

研究方向: DNA 损伤修复研究。

通信作者: 陈 川, Email: sinkriver@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 82072599)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250717.0941.006>

(2025-07-17)

粒体 DNA 释放可激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素(interferon, IFN)基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路,从而诱导干扰素 $\alpha$ 激活,增强树突状细胞(dendritic cells, DCs)的呈递能力<sup>[4]</sup>。②放疗能刺激肿瘤细胞及基质细胞释放 C-X-C 基序趋化因子配体 9(C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL9)、C-X-C 基序趋化因子配体 10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)、C-C 基序趋化因子配体 5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)等趋化因子和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ )、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)、白细胞介素 2(interleukin 2, IL-2)等炎性因子,增加肿瘤内自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)、DC 细胞、T 细胞浸润,增强抗肿瘤免疫。③放疗亦可通过增强肿瘤细胞糖酵解作用诱导乳酸生成并分泌到 TME,乳酸再通过抑制 NK 细胞分裂、增强程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达及激活调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)发挥免疫抑制作用。④放疗还可通过促进脂质过氧化诱导肿瘤细胞发生铁死亡。铁死亡不仅促使肿瘤相关巨噬细胞转化为 M1 型,还促进肿瘤内 T 细胞浸润和活化。⑤放疗不仅能诱导肿瘤细胞表面主要组织相容性复合体 I 类蛋白(major histocompatibility complex I, MHC-I)表达上调,还能调节细胞表面抗原呈递过程,增强免疫细胞对肿瘤的敏感性,从而激发抗肿瘤免疫反应。

## 1.2 免疫治疗的作用机制

免疫治疗,即免疫检查点抑制剂通过阻断免疫抑制信号恢复 T 细胞的抗肿瘤活性。细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA4)和程序性细胞死亡 1(programmed cell death 1, PD-1)是最受关注的 T 细胞免疫检查点分子,其作用机制与 CTLA-4/B7-1/2 和 PD-1/PD-L1 通路有关。近年来随着免疫治疗的发展,ICIs 特别是 PD-1/PD-L1 抑制剂已开启了肿瘤免疫治疗新篇章。KEYNOTE-024 研究首次发现免疫单药在 PD-L1 TPS $\geq$ 50% 晚期 NSCLC 一线治疗中,无论无进展生存(progression free survival, PFS)还是客观缓解率(objective response rate, ORR)均显著优于含铂化疗,中位生存期(median overall survival, mOS)较含铂化疗组延长 2 倍(26.3 个月 vs. 13.4 个月)<sup>[5]</sup>。IMpower110 研究显示,不论组织学类型,在 PD-L1 高表达 EGFR/ALK 野生型初治 IV 期 NSCLC 患者中, Atezolizumab 组 mOS 较化疗组延长了 7.1 个月<sup>[6]</sup>。值得一提的是,PD-L1 低表达患者在 ICIs 单药治疗中获益有限,理论上免疫联合模式可通过释放 TAA、调节 TME 等方式提高抗肿瘤免疫反应。多项临床研究亦证实,无论 PD-L1 表达高低, ICIs (如 Pembrolizumab、Atezolizumab、Camrelizumab、Toripalimab 等)联合化疗较单纯化疗均能改善驱动基因阴性 NSCLC 的 PFS 和 OS。

## 1.3 放疗与免疫检查点抑制剂的协同作用

虽然 ICIs 在 NSCLC 的治疗上取得重大突破,但多数患者仍会出现疾病进展。CheckMate 017 及 CheckMate 057 研究发现约 2/3 起初对 Nivolumab 有效的 NSCLC 患者最终会产生获得性耐药<sup>[7]</sup>。ICIs 获得性耐药机制包括肿瘤细胞新抗原丢失、抗原递呈功能减弱、MHC-I 表达下调、免疫抑制性

TME、共抑制受体表达反馈性上调以及免疫抑制性细胞因子分泌增加,从而导致肿瘤免疫逃逸<sup>[8]</sup>。而放疗可通过诱导肿瘤细胞死亡、释放 TAA、增强抗原呈递能力及重塑 TME 等方式增强抗肿瘤免疫治疗及逆转免疫耐药。Deng L 等<sup>[9]</sup>就证实放疗联合治疗可通过激活细胞毒性 T 细胞及减少髓源性抑制细胞积聚抑制肿瘤细胞生长。此外,在小鼠 NSCLC 模型中,放疗联合治疗可通过 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润起到协同增强作用,而放疗联合治疗不仅可通过放疗激活的免疫系统杀伤肿瘤细胞,还可通过抑制 TME 中的免疫检查点来逆转免疫抑制性 TME,达到协同抗肿瘤的作用。

## 2 放疗联合免疫治疗在驱动基因阴性非小细胞肺癌中的临床应用

### 2.1 早期 NSCLC

对于不适合或拒绝手术的早期 NSCLC,体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)已成为标准治疗方案。1 项比较 SBRT 联合或不联合 ICIs 的随机 II 期临床研究入组未经治疗的 I A~I B 期(肿瘤大小 $\leq$ 4 cm)、II A 期(肿瘤大小 $\leq$ 5 cm, NOM0)或 II B 期(肿瘤大小 $>$ 5 cm 且 $\leq$ 7 cm, NOM0),或孤立实质性复发(肿瘤大小 $\leq$ 7 cm) NSCLC 患者, 1:1 随机接受 SBRT $\pm$ 4 周期 Nivolumab, 放疗剂量为 50 Gy/4 f 或 70 Gy/10 f。结果显示: ICIs-SBRT 组 vs. SBRT 组 4 年无事件生存率(event free survival, EFS)为 77% vs. 53% ( $P=0.006$ ), ICIs-SBRT 组整体复发率(12.1%)低于 SBRT(36.0%); ICIs-SBRT 组 3 级不良反应为 15%, 2 例患者发生 2 级治疗相关肺炎,无 $\geq$ 3 级肺炎发生<sup>[10]</sup>。SBRT 联合 ICIs 模式显示出相对较好的耐受性和安全性,为早期肺癌的治愈提供了全新的策略。

目前正在开展多项 III 期临床研究。其中,最受关注的 PACIFIC-4 研究探讨的是 Durvalumab 联合 SBRT 治疗未手术的 I/II 期淋巴结阴性 NSCLC。而 NCT04214262 研究则探讨 SBRT 前/后联合使用 Atezolizumab 对早期 NSCLC 患者 OS 影响。这些研究结果有望为 SBRT 联合 ICIs 模式在早期肺癌治疗中的应用提供更加有力的循证医学证据。

### 2.2 可切除 II A~III B 期 NSCLC

对于可切除 II A~III B 期 EGFR/ALK 野生型 NSCLC 患者,多个 III 期试验(如 CheckMate 816、KEYNOTE-671、AEGEAN、CheckMate 77T)结果表明,与单纯术前化疗相比,化疗联合 ICIs 可提高主要病理缓解率(major pathological response, MPR)和 EFS,但仍有提升的空间。SACTION01 研究<sup>[11]</sup>探索了新辅助 SBRT 序贯 Tislelizumab 联合化疗治疗可切除 II A~III A 期或潜在可切除 T3~T4N2 III B 期 NSCLC 的可行性、安全性和有效性。患者接受新辅助 SBRT(原发灶 24Gy/3F)后序贯 2 周期 ICIs 联合化疗,系统治疗结束 4~6 周后行根治性手术切除。入组 46 例患者,44 例(95.7%)患者接受了肿瘤完整切除,无 1 例全肺切除。治疗后 MPR 和病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)分别为 76.1% 和 52.2%, 18 个月 EFS 率和 OS 率分别为 79.6% 和 92.9%。安全性方面, 12 例患者(26.1%)发生了新辅助治疗相关的 3 级或以上不良事件

(adverse event, AE), 未观察到围术期死亡, 26.1% 患者发生了免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE)。结果表明, 新辅助 SBRT 序贯免疫治疗模式具有良好的耐受性, MPR 和 pCR 率显著提高。该研究的 III 期临床试验亦正进行中。

2024 年世界肺癌大会 (WCLC) 公布了 II 期 SAKK 16/18 研究中中期分析数据, Durvalumab 联合放化疗的新辅助方案在手术可行性方面与其他新辅助/围手术期免疫方案相近。3 个放疗剂量组间的安全性和术后疗效结果无明显差异。然而, 这些相关研究仍需进一步扩大规模, 在更大样本的受试者中探索其差异。

### 2.3 不可切除的局晚期 NSCLC

对于不可手术切除的 III 期 NSCLC 患者, 同步放化疗 (concurrent chemoradiotherapy, CCRT) 后序贯免疫巩固治疗已成为标准选择之一。PACIFIC 是探索 CCRT 序贯免疫治疗疗效的 1 项重要 III 期临床研究, 结果显示<sup>[12]</sup>, 与对照组比较, CCRT 序贯 Durvalumab 组 5 年 OS 率 42.9% (vs. 33.4%), 5 年 PFS 率 33.1% (vs. 19.0%)。此外, 国内 GEMSTONE-301 研究<sup>[13]</sup>也取得了类似的结果, 这项研究纳入了接受 CCRT 或序贯放化疗 (sequential chemoradiotherapy, SCRT) 后舒格利单抗巩固治疗的 III 期 NSCLC 患者, 与安慰剂组相比, ICI 巩固治疗组显著改善 PFS (9.0 个月 vs. 5.8 个月,  $P=0.0026$ )。这些研究为国内 III 期 NSCLC 患者 CCRT 或 SCRT 后免疫巩固治疗提供了循证医学证据。除以上研究以外, CA209-7AL- II 期研究<sup>[14]</sup>也评估了局晚期 NSCLC 患者接受化疗联合 Nivolumab 并序贯 Hypo-CCRT (54-64 Gy) 后 Nivolumab 巩固治疗的疗效及安全性。ICI 巩固组和观察组 mPFS 分别为 NR vs. 12.2 个月 ( $P=0.003$ ), 18 个月 PFS 率分别为 64.8% 和 42.3%, 2 组 ORR 相似。CA209-7AL 研究为不可切除局晚期 NSCLC 患者提供另一个治疗思路。

目前国内外还有多种放免联合模式的临床试验在同步进行中。包括: ① PACIFIC-2/CheckMate-73L 研究发现 III 期不可切除 NSCLC Durvalumab/Nivolumab 同步 CCRT 模式未提供更多治疗获益。而 KEYNOTE-799<sup>[15]</sup> 四年随访数据显示 Pembrolizumab 同步 CCRT 有持久抗肿瘤活性且耐受性良好。② 正在进行的 III 期研究 KEYLYNK-012 验证 Pembrolizumab 同步 CCRT 后 Pembrolizumab ± 奥拉帕利巩固治疗的获益。③ COAST 研究发现<sup>[16]</sup>, CCRT 后 Durvalumab 联合 anti-CD73 或 anti-NKG2A 巩固治疗的新联合策略生存获益可能优于 PACIFIC 模式。④ II 期 BTCRC-LUN 16-081 研究<sup>[17]</sup> 发现 CCRT 后免疫单药和双免联合治疗不可切除 NSCLC 患者 18 个月 PFS 率均获得改善 (62.3% vs. 67.0%), OS 呈获益趋势 (82.1% vs. 85.5%)。⑤ 2024 年 WCLC 公布了首个探索诱导化免+CCRT+免疫维持模式在不可切除 III 期 NSCLC 的 II 期临床研究<sup>[18]</sup>, 在 ITT 人群和符合方案人群中: 诱导化免治疗开始后 12 个月 PFS 率为 68.4% 和 78.1%, 患者入组后 12 个月 OS 率为 86.8% 和 90.6%。该研究提供了比 PACIFIC 试验更好的结果, 并支持在早期阶段应用诱导化免序贯 CCRT 后免疫维持治疗策略的价值。⑥ 几项 II 期临床研究 (PACIFIC-BRAZIL、NICOLAS) 发现诱导化疗 ± 免疫后 CCRT 同期联合

ICI 及 ICI 巩固治疗可改善患者 PFS/OS, 但不良反应发生率增加。综合以上相关研究发现, CCRT 期间加入 ICI 具有广阔的应用前景, 但也会增加免疫治疗相关性肺炎和其他严重 AE 的发生, 未来需继续关注联合治疗方案的最佳获益人群。

### 2.4 晚期或复发转移性 NSCLC

对于晚期或复发转移性驱动基因阴性 NSCLC 患者, 放疗联合免疫治疗也有相关研究报道。KEYNOTE-001 研究二次分析提示, 与单纯 Pembrolizumab 组相比, 接受 Pembrolizumab 治疗的同时接受过任何区域或颅外放疗的晚期 NSCLC 患者在 OS 和 PFS 方面均有显著改善。Theelen WSME 等<sup>[19]</sup> 对 PEMBRO-RT 和 MDACC 研究数据进行了合并分析, SBRT 联合 Pembrolizumab 可显著提高 ORR、PFS、OS, 而在传统放疗的亚组分析中, Pembrolizumab 联合 50Gy/4f RT 较 24Gy/3f 和 45Gy/15f RT 效果更好。该组合可被视为转移性 NSCLC 患者的一种治疗选择, 但还需前瞻性随机 III 期研究进一步验证。另一项多部位 SBRT 联合 Nivolumab 和 Ipilimumab 序贯或同期治疗 IV 期 NSCLC 的 I 期临床试验结果显示<sup>[20]</sup>: ORR 54.2%、mPFS 5.7 个月、mOS 34 个月; mPFS 和 ORR 在 PD-L1 ≥ 1% 的患者中更有优势, 并具有良好的耐受性, SBRT 同期双免治疗毒性并不比序贯双免治疗大。总之, 联合治疗疗效获益, 但仍需大型 III 期临床研究进一步验证。

针对驱动基因阴性的 NSCLC 脑转移 (NSCLC-BM) 的放免联合治疗亦有所探索。1 项纳入 19 项研究的 meta 分析结果显示<sup>[21]</sup>, 放免联合长期疗效优于单纯放疗, 联合治疗并未增加脑转移患者严重 AE 以及放射性神经坏死的发生, 同时脑转移患者 4 周内同步放免治疗疗效优于间隔 4 周以上序贯放免治疗。此外, 1 项单臂 II 期临床试验 (NCT04291092<sup>[22]</sup>) 纳入了 65 例驱动基因阴性 NSCLC-BM (转移病灶 ≥ 5 mm, 个数不限) 患者, 采用 SBRT 或全脑放射治疗, 联合 Camrelizumab+ 含铂双药治疗, 疾病控制后接受 ICI ± 培美曲塞维持治疗。在全分析集中, 主要终点 6 个月 PFS 率 71.7%, mPFS 10.7 个月, 颅内 mPFS 16.1 个月; mOS 20.9 个月。3 级神经毒性反应为 5%; 1 级或 2 级放射性坏死为 5%; 没有与治疗相关的死亡。除以上研究报道外, 也有相关研究显示放免联合会增加有症状放射性脑坏死的风险, 这可能与是否统一的标准定义同步颅内放免治疗有关。总之, 放免联合有望成为 NSCLC-BM 患者的潜在治疗选择, 但仍需更多大型的随机对照试验进一步证实。

## 3 放疗联合免疫治疗面临的挑战

### 3.1 患者选择与生物标志物

放免联合治疗对不同肿瘤患者的疗效不尽相同, 免疫治疗反应程度可能与某些临床因素有关, 包括患者年龄、基因状态、体能状态、合并症等。目前为止用于预测免疫治疗或联合治疗反应的可靠生物标志物或模型尚无统一标准。例如, PACIFIC 研究的事后亚组分析发现, 对于 EGFR 突变的不可切除 III 期 NSCLC 患者, ICI 组 PFS 和 OS 结局与安慰剂相似。PACIFIC-R 数据提示 EGFR 突变组  $rwPFS$  劣于野生型组。由此表明, 对于 EGFR 突变的局晚期 NSCLC 患者, 吼

固免疫治疗并不是优选方案。此外,Cortiula F等<sup>[23]</sup>分析了罕见基因突变(dGA)的不可切除的Ⅲ期NSCLC患者同步放疗后Durvalumab辅助治疗疗效。结果显示,与无巩固治疗组相比,dGA组(排除常见EGFR)、KRAS突变组、不常见dGA组的mPFS分别为12.3个月( $P=0.038$ )、12.3个月( $P=0.120$ )、12.9个月( $P=0.230$ );由此表明,在KRAS突变和dGA患者中ICIs巩固治疗表现出生存获益。因此,临床上建议所有不可切除的Ⅲ期NSCLC(非鳞癌)患者均有必要行分子检测,以便为未来靶向治疗和放免联合治疗提供可靠参考。

目前免疫治疗涉及的ICIs主要是PD-1/PD-L1抑制剂,评估患者体内PD-L1表达水平是预测ICIs疗效的重要指标。PD-L1高表达患者对ICIs反应更好,PD-L1低表达患者通常对RT反应更有效。SPRINT-Ⅱ期研究提示,PD-L1 TPS>50%的不可手术的局晚期NSCLC患者,诱导免疫治疗后RT(豁免化疗)有效性高,安全性良好,是一种有前景的治疗方案<sup>[24]</sup>。而Pembro-RT研究提示放免联合治疗的PFS及OS仅在PD-L1阴性的转移性NSCLC中有一定提高。这些研究表明PD-L1表达并非一个可靠或专属的放免治疗预测生物标志物。此外,PD-L1的表达水平受到多种因素的影响,如肿瘤异质性、检测方法和治疗手段等,这亦增加了PD-L1应用的复杂性和局限性。

肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)是另一个反映免疫治疗疗效的生物标志物。较高的TMB与ICIs疗效相关。尽管高TMB通常可预测抗肿瘤免疫治疗的反应,但每兆碱基10个突变的通用阈值可能不够,因为在TMB较低的肿瘤中也观察到了反应。与PD-L1相比,TMB尚未得到广泛应用。其原因可能与检测重复性差、检测成本等因素有关。因此,仅关注单一生物标志物的价值有限,综合考虑有助于治疗决策,如高TMB及PD-L1高表达患者可能对ICIs反应更好,低TMB且PD-L1低表达患者通常具有免疫抵抗。亦有研究显示,非整倍性与接受免疫巩固治疗的疗效显著相关,且可联合TMB进行预后分层,可以用来指导NSCLC放疗联合免疫巩固治疗的有效生物标志物<sup>[25]</sup>。

此外,肿瘤浸润淋巴细胞,尤其是CD8<sup>+</sup>T细胞,可能是ICIs的潜在生物标志物。中性粒细胞与血小板比例、淋巴细胞比率和NK细胞计数在内的全身性炎症指标可能是SBRT疗效的可靠预测因子。免疫功能状态与免疫放射治疗(radiotherapy combined with immunotherapy, iRT)的反应率相关。良好的免疫状态,尤其是淋巴细胞功能,能够在iRT后发挥持续的抗肿瘤作用。免疫功能障碍者(如淋巴细胞减少)从iRT中获益的可能性较小。近年来,涉及液体活检的生物标志物正日益受到关注,并与组织样本评估同时进行,如ctDNA、外周血蛋白标志物。PACIFIC研究发现19%患者接受放疗后达到临床完全缓解,而这部分患者无法通过传统影像学进行区分,免疫治疗早期ctDNA状态和动态监测或许可以提示免疫巩固治疗高响应获益人群<sup>[12]</sup>。鉴于免疫体系的复杂性及免疫反应相关的特定因素等,多组学方法也被更加重视。Saad MB等<sup>[26]</sup>利用机器构建放射组学模型以识别从免疫治疗中获益/不获益患者。在模型开发和验证过程中,根据该建议进行治疗的患者在2组中的EFS均有显著改

善。根据这一建议进行分层,接受I-SABR治疗的患者EFS比未接受ICIs的患者长1.4~1.6倍。I-SABR-SELECT为需进行I-SABR治疗的早期NSCLC患者提供了一种个体化的指导方法。目前基于人工智能增强分析方法的影像组学和数字病理学支持的“病理组学”正成为综合生物标志物开发的有前景的工具。

### 3.2 放射治疗靶区设计的个体化

3.2.1 放疗剂量与分割模式 理想的放疗剂量应能诱导肿瘤细胞凋亡,并激活免疫系统以产生持续抗肿瘤活性。目前普遍认为每次8~10 Gy辐射剂量是引起有效抗肿瘤反应的最佳剂量。高剂量放疗可诱导更多的双链断裂,从而增加肿瘤细胞死亡,释放TAA和细胞因子,促进细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞激活及浸润。然而,≥15Gy的高辐射剂量可增加脾脏中Treg细胞比例,从而抑制抗肿瘤免疫反应。低剂量照射(low dose irradiation, LDI)的提出有望解决这一局限性。Herrera FG等<sup>[27]</sup>指出,在存在免疫抑制通路的情况下使用LDI所有可测量肿瘤,能够有效诱导先天性和适应性抗肿瘤免疫反应,激活T细胞和NK细胞,减少肿瘤组织中Treg细胞的浸润。LDI的最佳剂量范围为0.5~2.5 Gy,每个周期照射1~3次,间隔时间不同。1项关于SBRT联合Ipilimumab治疗晚期转移性肿瘤的研究表明,与远离靶肿瘤的病灶相比,接受LDI(靠近靶肿瘤)的病灶更有可能产生反应。而另外1项Ⅱ期非随机研究结果也表明<sup>[28]</sup>,在免疫治疗同时接受高剂量RT和LDI的患者比未接受LDI的患者表现出更多的局部反应。LDI为解决高剂量RT在机制上的已知局限性提供了一种新兴的方法,作为个体化放免联合治疗模式的一部分,还需更广泛的基础及临床研究证实。

此外,Siva S等<sup>[29]</sup>发现,常规分割可能有助于促进放疗诱导的抗肿瘤免疫;单次高剂量(12 Gy)放疗不会耗尽已建立的免疫效应细胞,并且与免疫联合使用可更有效地杀灭肿瘤细胞。与传统常规分割相比,每次分割高剂量消融的放疗被认为是增强抗肿瘤免疫应答的更好治疗方案。另外1项临床研究显示,高剂量少分割SBRT(50 Gy/4 f)联合ICIs在多个疗效终点均优于常规放疗(45 Gy/15 f)。Zhou R等<sup>[30]</sup>在局部晚期NSCLC中采用大分割放疗(hypo-RT)和加量放疗(hypoboost)方法,并联合化疗及后续ICIs巩固治疗,结果发现,5 Gy单次剂量以达到总剂量60 Gy的方案耐受性良好,并在ORR和OS方面显示出良好的前景。另一项单臂Ⅰ期临床试验<sup>[31]</sup>纳入了Ⅱ~Ⅲ期初治NSCLC患者,且外周或中央型原发肿瘤直径≤7 cm(不包括中央肿瘤<2 cm且淋巴结受累),原发肿瘤SBRT(50~54 Gy/3~5 f)治疗后受累淋巴结放疗60 Gy/30 f,并同步化疗,后Durvalumab巩固治疗。结果显示,接受免疫巩固人群总体1年PFS为69.6%,mPFS 26.3个月,mOS 40.4个月。8%的患者因TRAE停止所有治疗,18%的患者发生了严重TRAE,其中包括肺部感染(5%)、肺炎(3%)。该治疗方案显示出有前景的疗效和安全性。同样,1项随机对照Ⅲ期临床研究<sup>[32]</sup>探讨了SBRT对比大分割放疗不可手术的Ⅰ期NSCLC的局部控制率(LC),SBRT组(外周型48 Gy/4 f、中央型60 Gy/8 f),CRT组(大分割常规放疗60 Gy/15 f),结果发现2组LC无差异,严重的毒性作用有限。这表

明仍需进一步的研究来探讨 SBRT 是否比 CRT 更有效地治疗中央型和外周型 NSCLC。

3.2.2 个体化靶区设计的技术手段 放疗技术的进步也为 NSCLC 患者带来了更精准的治疗方案。Corrigan KL 等<sup>[33]</sup>采用根治性质子束放疗同步化疗后辅助 ICI 治疗不可手术的局部晚期 NSCLC, 结果与 PACIFIC 研究类似, 相对于单纯化疗联合质子放疗, 增加辅助免疫治疗可带来生存获益。辅助免疫治疗毒性反应可接受, 2 组之间的肺部和心脏毒性相似。该研究结果为质子放疗同步化疗后辅助免疫治疗不可手术局晚期 NSCLC 患者提供了一个新策略。此外, RTEP7-IFCT-1402-Ⅱ 期研究阐述了 [<sup>18</sup>F]PET/CT 引导下的自适应放疗 (adaptive radiotherapy, ART) 在局晚期 NSCLC 患者中的潜在价值, 根据病灶摄取情况调整放疗剂量 (病灶高摄取者接受 74 Gy 放疗; 无高摄取者接受 66 Gy 放疗)<sup>[34]</sup>。结果显示, ART 组 15 个月 LC 率高于传统 66 Gy 标准治疗组 (77.6% vs. 71.2%)。另外, 系统性纵隔淋巴结分期可弥补 PET 隐匿性淋巴结转移, 这也为局晚期 NSCLC 患者的临床决策与放疗计划的优化提供了新的方向。

### 3.3 放免联合治疗疗效评价标准

与传统治疗相比, ICI 治疗后可能出现延迟应答、假性进展、超进展等非典型反应。新的实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST), 如免疫相关疗效评价标准、免疫相关实体瘤的疗效评价标准 (immune-related response evaluation criteria in solid tumors, iRECIST) 等应用于免疫治疗, 但基于传统影像学的 RECIST 仍存在局限性。国家癌症中心的 1 项研究显示, 氟脱氧葡萄糖正电子发射断层显像与 X 线计算机断层摄影融合技术 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, FDG PET/CT) 代谢参数与 Sintilimab 新辅助治疗 NSCLC 术后病理缓解率具有显著相关性。而新疗法研究和创新的标准协议 (standard protocol for research and innovation in new therapies, SPRINT) 研究探索性分析也提示, 在 ICI 诱导后通过 PET/CT 观察到的反应有助于评估该治疗方法的疗效, 有反应者 1 年 PFS 率显著优于无反应者 (100% vs. 61%,  $P=0.007$ )。这一结果表明了 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在肿瘤免疫治疗疗效评价和预测方面的价值。此外, 新型放射性药物可提供一种非侵入性方法来确定有关免疫微环境的实时信息, 并有助于更好地预测肿瘤对免疫治疗的反应。Pouw JEE 等<sup>[35]</sup>通过全身免疫正电子发射断层扫描 (immuno-PET) 成像, 对接受放化疗的 NSCLC 患者体内肿瘤及健康器官对抗 PD-L1 抗体 [<sup>89</sup>Zr]Zr-durvalumab 摄取的变化进行探索性研究。该研究未发现在治疗 1 周和治疗结束时肿瘤中 [<sup>89</sup>Zr]Zr durvalumab 的摄取量增加, 骨髓和脾脏的变化可能与放化疗对免疫细胞的诱导有关。除此之外, 针对 CTLA-4、吡咯啉 2,3-双加氧酶 1、淋巴细胞活化基因 3 等其他免疫检查点的放射性药物正在进行临床试验。还有研究表明, 通过动态对比增强磁共振成像 (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) 测定的原发性肺肿瘤的 Ktans 值可成为接受基于免疫疗法的多模式治疗的不可切除 III 期 NSCLC 患者对诱导免疫治疗的早期反应和生存结果的重要

预测因素<sup>[36]</sup>。Ktans 值升高与治疗反应增强呈正相关。总之, 目前针对放免联合治疗疗效评估尚无统一标准, 建议在 iRECIST 和实体瘤免疫治疗 PET 评价标准 (iPERCIST) 基础上, 结合临床症状、肿瘤标志物、ctDNA 等多种方式进行评价, 必要时活检进一步评估。

### 3.4 放免联合治疗的安全性

放疗可导致心肺肝等照射部位或邻近器官损伤, 如放射性肺炎 (radiation pneumonitis, RP)、放射性食管炎等。ICI 治疗导致的 irAEs 包括免疫相关性肺炎、结肠炎、肝炎以及免疫相关的内分泌失调和皮肤毒性等。然而, 值得注意的是, 放疗和 ICI 均可导致肺部炎症, 两者联合使用可能会增加这种风险。PACIFIC 研究<sup>[12]</sup>数据显示 Durvalumab 组和安慰剂组 3 级及以上 AE 发生率分别为 30.5% 和 26.1%, 最常见 AE 为非感染性肺炎 (4.8% vs. 2.6%)、放射性肺炎 (1.3% vs. 1.3%) 以及感染性肺炎 (1.1% vs. 1.3%)。2 组因 AE 导致患者停止试验方案治疗分别为 15.4% 和 9.8%, 严重不良事件 (serious adverse event, SAE) 发生率分别为 29.1% 和 23.1%, 因 AE 导致的死亡率分别为 4.4% 和 6.4%, 任何级别或原因的特殊关注 AE 发生率为 66.7% 和 49.1%。结果表明, CCRT 后免疫巩固治疗 AE 发生率略高, 但并未显著增加不良事件。同样, PEMBRO-RT 研究也显示 SBRT 联合 ICI 组 3~5 级肺炎发生率高于单纯免疫治疗组 (11% vs. 5.3%), 虽然两组 3~5 级免疫相关性肺炎无明显差别 (0% vs. 5%), 但总体安全性仍需关注。1 项回顾性研究显示, 在放免联合治疗晚期 NSCLC 患者中, 放疗组任何级别肺炎和 3~5 级肺炎的发生率分别为 18.7% 和 2.6%, 非放疗组分别为 15.2% 和 1.5% ( $P=0.135$ )。这些结果表明放疗并未增加肺炎的发生率, 当然这些结论仍需进一步验证。

放免联合治疗发生的肺炎是导致治疗中断的主要原因, 确定发生肺炎的生物标志物很重要。① PACIFIC-KR 安全性分析发现<sup>[37]</sup>: 在接受 Durvalumab 巩固治疗前出现高 NLR、高 PLR、高 dMLR 和低 dNLR 的患者更可能出现需要激素治疗的 RP, 而高 dMLR 也是 irAEs ( $P=0.011$ ) 发生的最显著危险因素。由此表明, 基于血液的生物标志物可以在 ICI 巩固治疗开始之前预测更高级别的 RP 和 irAEs。② 另一项回顾性研究发现<sup>[38]</sup>, 在适形放射治疗后接受 ICI 治疗的患者中, ANA 阳性患者发生 3 级或更高级别肺炎的可能性更大。ANA 阳性可能是自身免疫激活的易感因素, 能增加辐射毒性, 建议在 ICI 巩固治疗期间密切监测。③ Yoneyama M 等<sup>[39]</sup>基于人工智能的定量计算机断层扫描图像分析软件 (artificial intelligence-based quantitative computed tomography image analysis software, AIQCT) 评估高分辨率计算机断层扫描图像, 以期建立 SBRT 治疗后引起的症状性放射性肺炎 (symptomatic radiation pneumonia, SRP) 的预测模型。207 例患者中有 26 例发生了 SRP, 有 SRP 和无 SRP 患者之间 Ret+HC 体积 ( $P=0.040$ )、Br 体积 ( $P=0.040$ )、NL 平均值 ( $P=0.006$ ) 在组间差异有统计学意义。该研究 AIQCT 确定了与 SRP 相关的 CT 特征并提出了一种基于人工智能检测“NL-Dmean 和 Br 体积”的 SRP 预测模型。

### 3.5 放疗后免疫治疗介入时机及放免联合顺序

研究表明,放疗后免疫用药时机会影响联合治疗疗效。PACIFIC 研究的探索性分析表明,在 CCRT 后 14 d 内进行的免疫疗法比 14~42 d 后进行的免疫疗法具有更长的 OS 获益。TORIG1937 研究显示局部晚期 NSCLC 同步放化疗后马上使用 Durvalumab 有效性和安全性均良好,1 年的 PFS 率为 75%<sup>[40]</sup>。而 PEMBRO-RT 研究提示 SBRT 后 1 周内使用 Pembrolizumab 治疗晚期 NSCLC 的 ORR 显著提升,且没有增加 AE 发生率。

目前局晚期不可切除 NSCLC 的标准治疗为 PACIFIC 或 GEMSTONE-301 模式。优化 PACIFIC 治疗模式一直是探索的热点。APOLO 研究采用诱导化疗后 CCRT 及免疫维持模式,该治疗模式的 12 个月 PFS 率优于 PACIFIC 研究模式<sup>[18]</sup>。另一项研究发现,对于初始不可切除的 II 期(T 长径 $\geq 5$  cm 或 LN 短径 $\geq 2$  cm)NSCLC 在接受 2 周期诱导化疗后 GTV<sub>p</sub>、GTV<sub>n</sub>、CTV、PTV、双肺 MLD、Lung V5、V20、V30 均显著减少 ( $P < 0.001$ ),对于大块患者,可缩小肿瘤体积,具有明显的剂量优势,可有效保护正常肺组织<sup>[41]</sup>。免疫治疗前移有望为不可切除 NSCLC 患者提供另一个治疗选择。此外,CCRT 同步免疫治疗亦有相关研究报道。2025 年欧洲肺癌大会公布了 KEYNOTE-799 研究 5 年随访数据<sup>[15]</sup>,该研究疗效数据与 PACIFIC 研究结果具有可比性。尽管肺炎发生率略高于预期,但 3~5 级肺炎发生率差异无统计学意义,TRAEs 整体可控。然而,鉴于 PACIFIC-2 的阴性结果,同步免疫放化疗的策略仍存在不确定性,尚需 III 期临床试验进一步验证其获益风险比。

## 4 结 论

随着对放疗联合免疫治疗作用机制的深入认识,放免联合治疗在驱动基因阴性的 NSCLC 中展现出巨大潜力。CCRT 后巩固免疫治疗已成局晚期 NSCLC 标准治疗模式。优化 PACIFIC 治疗模式仍是 NSCLC 领域探索的热点。免疫前移或放免同步的多项临床研究均显示较好的临床获益,但也面临多项挑战,包括患者筛选、有效生物标志物识别、放疗剂量及方式、个体化靶区设计、放免联合时序、联合治疗安全性等。未来仍需大量的基础研究和临床研究来进一步探索放免联合机制、优化联合治疗模式等,以期驱动基因阴性 NSCLC 患者提供更加有效的治疗策略。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 杜佳:文献整理及分析、论文撰写;李梦侠:写作指导;陈川:论文修改及校对

## 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 BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] Shang SJ, Liu J, Verma V, et al. Combined treatment of non-small

cell lung cancer using radiotherapy and immunotherapy: challenges and updates[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(11): 1086-1099.

[4] Kwon J, Bakhom SF. The cytosolic DNA-sensing cGAS-STING pathway in cancer[J]. Cancer Discov, 2020, 10(1): 26-39.

[5] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(7): 537-546.

[6] Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated overall survival analysis from IMpower110: atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naïve programmed death-ligand 1-selected NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(11): 1872-1882.

[7] Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(7): 723-733.

[8] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 223-249.

[9] Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice[J]. J Clin Invest, 2014, 124(2): 687-695.

[10] 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.

[11] Zhao ZR, Liu SL, Zhou T, et al. Stereotactic body radiotherapy with sequential tislelizumab and chemotherapy as neoadjuvant therapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer in China (SACTION01): a single-arm, single-centre, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2024, 12(12): 988-996.

[12] Spigel DR, Faires-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.

[13] 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.

[14] Liu H, Qiu B, Zhao YY, et al. A phase II randomized trial evaluating consolidative nivolumab in locally advanced non-small cell lung cancer post neoadjuvant chemotherapy plus nivolumab and concurrent chemoradiotherapy (GASTO-1091)[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 Suppl): 8008.

[15] Reck M, Lee K H, 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): 124-125.

[16] Herbst RS, Majem M, Barlesi F, et al. COAST: an open-label, phase II, multidrug platform study of durvalumab alone or in combination with oleclumab or monalizumab in patients with unresectable, stage III non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(29): 3383-3393.

- [17] Durm GA, Mamdani H, Althouse SK, et al. Consolidation nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: BTCRC LUN 16-081[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 8509.
- [18] Provencio M, Campos B, Guirado M, et al. OA12.05 APOLO: phase II trial of induction chemo-immunotherapy plus chemoradiotherapy and maintenance immunotherapy in stage III NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(10): S37.
- [19] Theelen WSME, Chen DW, 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.
- [20] Bestvina CM, Pointer KB, Karrison T, et al. A phase I trial of concurrent or sequential ipilimumab, nivolumab, and stereotactic body radiotherapy in patients with stage IV NSCLC study[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(1): 130-140.
- [21] 陈梦丹, 王华英, 俞万钧. 非编码 RNA 在非小细胞肺癌放射抗性中的作用[J]. *新医学*, 2025, 56(5): 519-527.
- Chen MD, Wang HY, Yu WJ. Function of non-coding RNA in radioresistance in non-small cell lung cancer[J]. *J New Med*, 2025, 56(5): 519-527.
- [22] Xu YJ, Chen KY, Xu YJ, et al. Brain radiotherapy combined with camrelizumab and platinum-doublet chemotherapy for previously untreated advanced non-small-cell lung cancer with brain metastases (C-Brain): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(1): 74-84.
- [23] Cortiula F, De Ruyscher D, Steens M, et al. Adjuvant durvalumab after concurrent chemoradiotherapy for patients with unresectable stage III NSCLC harbouring uncommon genomic alterations[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 184: 172-178.
- [24] Ohri N, Jolly S, Cooper BT, et al. Selective personalized RadioImmunotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer trial (SPRINT)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(5): 562-570.
- [25] Alessi JV, Price A, Richards AL, et al. Multi-institutional analysis of aneuploidy and outcomes to chemoradiation and durvalumab in stage III non-small cell lung cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(11): e007618.
- [26] Saad MB, Showkatian E, Al-Tashi Q, et al. I-SABR-SELECT: a radiomics-based model for personalized immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2024, 120(2): S42-S43.
- [27] Herrera FG, Romero P, Coukos G. Lighting up the tumor fire with low-dose irradiation[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(3): 173-179.
- [28] Patel RR, He KW, Barsoumian HB, et al. High-dose irradiation in combination with non-ablative low-dose radiation to treat metastatic disease after progression on immunotherapy: Results of a phase II trial[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 162: 60-67.
- [29] Siva S, MacManus MP, Martin RF, et al. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(1): 82-90.
- [30] Zhou R, Liu FJ, Zhang HM, et al. Fraction dose escalation of hypofractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy and subsequent consolidation immunotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I study[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(13): 2719-2728.
- [31] Heinzerling JH, Mileham KF, Robinson MM, et al. Primary lung tumour stereotactic body radiotherapy followed by concurrent mediastinal chemoradiotherapy and adjuvant immunotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(1): 85-97.
- [32] Swaminath A, Parpia S, Wierzbicki M, et al. Stereotactic vs hypofractionated radiotherapy for inoperable stage I non-small cell lung cancer: the LUSTRE phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(11): 1571-1575.
- [33] Corrigan KL, Xu T, Sasaki Y, et al. Survival outcomes and toxicity of adjuvant immunotherapy after definitive concurrent chemotherapy with proton beam radiation therapy for patients with inoperable locally advanced non-small cell lung carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2024, 193: 110121.
- [34] Vera P, Thureau S, Le Timier F, et al. Adaptive radiotherapy (up to 74 Gy) or standard radiotherapy (66 Gy) for patients with stage III non-small-cell lung cancer, according to [<sup>18</sup>F] FDG-PET tumour residual uptake at 42 Gy (RTEP7-IFCT-1402): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(9): 1176-1187.
- [35] Pouw JEE, Hashemi SMS, Huisman MC, et al. First exploration of the on-treatment changes in tumor and organ uptake of a radiolabeled anti PD-L1 antibody during chemoradiotherapy in patients with non-small cell lung cancer using whole body PET[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(2): e007659.
- [36] Wang DQ, Liu SR, Fu J, et al. Correlation of K<sup>trans</sup> derived from dynamic contrast-enhanced MRI with treatment response and survival in locally advanced NSCLC patients undergoing induction immunotherapy and concurrent chemoradiotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(6): e008574.
- [37] Park CK, Oh HJ, Kim YC, et al. Korean real-world data on patients with unresectable stage III NSCLC treated with durvalumab after chemoradiotherapy: Pacific-KR[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(8): 1042-1054.
- [38] Tsukaguchi A, Tamiya A, Fukuda S, et al. Safety and efficacy of durvalumab after chemoradiotherapy in antinuclear antibody-positive patients with non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2024, 44(10): 4517-4524.
- [39] Yoneyama M, Matsuo Y, Kishi N, et al. Quantitative analysis of interstitial lung abnormalities on computed tomography to predict symptomatic radiation pneumonitis after lung stereotactic body radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2024, 198: 110408.
- [40] Nakamichi S, Kubota K, Misumi T, et al. Phase II study of durvalumab immediately after completion of chemoradiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: TORG1937 (DATE study)[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(6): 1104-1110.
- [41] Wang Y, Zhang T, Wang JY, et al. Induction immune checkpoint inhibitors and chemotherapy before definitive chemoradiation therapy for patients with bulky unresectable stage III non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 116(3): 590-600.

(收稿: 2025-02-01; 修回: 2025-06-16; 录用: 2025-06-18)

(责任编辑: 李青颖)

本文引用格式:

杜佳, 李梦侠, 陈川. 放疗联合免疫治疗驱动基因阴性非小细胞肺癌: 进展与挑战[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(1): 66-72.