

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.019

· 专家论坛 ·

免疫治疗时代ⅢA/B 期非小细胞肺癌的治疗：放疗视角

代莹¹, 倪建佼², 杨曦², 朱正飞²

1. 兴义市人民医院肿瘤科, 贵州 兴义 562400; 2. 复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海市放射肿瘤学重点实验室, 上海市放射治疗临床医学研究中心, 上海 200032

通信作者: 朱正飞, E-mail: fusczzf@163.com

摘要: 近年来, 免疫治疗的研究进展使非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 的治疗格局日新月异。因此, 如何在免疫治疗的辅助下进一步优化放疗以提高局部控制是临床医师需要关注的问题。本文总结不可手术的局部晚期 NSCLC (locally advanced NSCLC, LA-NSCLC) 放疗的研究现状, 探讨优化放疗与免疫治疗的相关研究进展, 并阐述通过放疗技术、靶区勾画、淋巴结照射、亚临床病灶照射、射线选择、剂量分割和放疗搭档等的进一步优化以提升 LA-NSCLC 治疗疗效。总体而言, 在免疫治疗时代, 放疗将凸显其优势作用, 有待更多大型的临床研究作进一步探索。

关键词: 局部晚期非小细胞肺癌; 免疫治疗; 放疗

Treatment of stage IIIA/B non-small-cell lung cancer in era of immunotherapy: Perspective of radiotherapy

Dai Ying¹, Ni Jianjiao², Yang Xi², Zhu Zhengfei²

1. Department of Oncology, People's Hospital of Xingyi, Xingyi 562400, China; 2. Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai Key Laboratory of Radiation Oncology, Shanghai Clinical Research Center for Radiation Oncology, Shanghai 200032, China

Corresponding to: Zhu Zhengfei, E-mail: fusczzf@163.com

Abstract: In recent years, the research progress of immunotherapy has made the therapeutic landscape of non-small-cell lung cancer (NSCLC) change rapidly. Therefore, how to further optimize radiotherapy and improve local control with the assistance of immunotherapy will be a problem worthy of attention. This article reviews the current status of radiotherapy for inoperable locally advanced NSCLC (LA-NSCLC), discusses the related research progress of optimized radiotherapy and immunotherapy, and further describes the optimization and improvement of the efficacy of LA-NSCLC in the aspects of radiotherapy technique, target delineation, lymph node irradiation, sub-clinical focus irradiation, radiation selection, dose fractionation and radiotherapy partner. In general, in the era of immunotherapy, radiotherapy will highlight its advantages, which needs to be further explored in more large-scale clinical studies.

Key words: locally advanced non-small-cell lung cancer; immunotherapy; radiotherapy

近年来, 免疫治疗的研究进展使非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 的治疗格局日新月异^[1]。临床研究显示, 程序性死亡受体配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 高表达的患者更容易从免疫治疗中获益; 患者的总体疗效和预后显著改善^[2]。对于Ⅲ期不可切除 NSCLC 的疗效多年来未有突破, 5 年生存率仅为 15%~25%^[3]。2017 年, PACIFIC 研究的横空出世, 开辟了局部晚期 NSCLC (locally advanced NSCLC,

LA-NSCLC) 治疗的新纪元^[4]。基于 PACIFIC 研究结果, 同步放化疗后采用 PD-L1 抑制剂量伐利尤单抗 (durvalumab) 免疫巩固治疗 1 年被迅速写入《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南-2021》^[5], 成为目前 LA-NSCLC 的标准治疗。2019 年美国放射与肿瘤治疗学会 (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ASTRO) 年会进一步公布了 PACIFIC 研究中患者详细的失败模式 (Abstract#LBA6)^[6], 意向性治

疗 (intention-to-treat, ITT) 全组患者的分析显示, durvalumab 的加入降低了Ⅲ期肺癌同步放化疗患者的进展风险 (45.4% vs 64.6%), 胸内 ($HR=0.55$, 95% CI : 0.43~0.70) 和胸外 ($HR=0.41$, 95% CI : 0.27~0.63) 区域的无复发时间均延长近 1 倍。虽然 durvalumab 降低了全部区域的复发率, 但是 80.6% 的患者首次进展部位仍在胸内。因此, 如何在免疫治疗的辅助下, 进一步优化放疗, 提高局部控制, 是需要关注的问题。本文总结不可手术的 LA-NSCLC 放疗研究现状以及优化放疗与免疫治疗相关的研究进展。

1 放疗在 LA-NSCLC 治疗中的地位

在过去, 放疗对于肺癌而言是一个局部治疗手段, 通过射线来杀灭局部肿瘤细胞, 控制肿瘤的生长。如今, 随着靶向治疗和免疫治疗时代的到来, 放疗的技术和模式也不再简单划一, 放疗技术的进步和新的联合治疗模式的应用给肺癌患者带来巨大获益。CALGB 8433 研究首次证实, 联合放化疗在不能手术治疗的Ⅲ期 NSCLC 治疗中的疗效, 该试验共入组 155 例 NSCLC 患者, 随机分为对照组 (放疗剂量 60 Gy) 和试验组 (顺铂/长春花碱+放疗 60 Gy)^[7]。结果显示, 放化疗联合应用疗效提高, 中位总生存期 (overall survival, OS) 由单纯放疗的 9.6 个月提高到 13.7 个月, 经过长达 7 年的随访后, 放化疗联合组的 5 年 OS 率达 17%, 而单独放疗组仅为 6%, 从而奠定了放化疗联合在这类 NSCLC 患者中的关键作用。RTOG 8808 研究显示, 放化疗组 [顺铂/长春花碱+放疗组 (总剂量 60 Gy, 2 Gy/次)] 生存优于超分割组 (总剂量 69.6 Gy, 1.2 Gy/次, 每天 2 次) 和标准放疗组 (总剂量 60 Gy, 2 Gy/次)^[8]; 超分割组与标准放疗组 OS 相当; 三组中位 OS 分别为 13.2、12 和 11.4 个月, 5 年 OS 率分别是 8%、6% 和 5%。在序贯放化疗取得成功后, RTOG 9410 研究显示了同步放化疗的优势^[9]。RTOG 9410 研究包含序贯放化疗组 (顺铂/长春花碱+放疗 63 Gy)、同步放化疗组 (63 Gy/34 次, 每天放疗 1 次) 和超分割放疗组 (顺铂 50 mg/m², 第 1、8、29 和 36 天, 口服依托泊苷 50 mg, 每天 2 次, 第 1、2、5 和 6 天, 共 10 周; 放疗每天 2 次, 1.2 Gy/次, d1 开始, 共 69.6 Gy)。序贯放化疗组、同步放化疗组和超分割放疗组的中位 OS 分别为 14.6、17.0 和 15.6 个月, 5 年 OS 率分别为 10%、16% 和 13%。中位随访 11 年, 同

步放化疗组的 3~5 级急性非血液学毒性更高, 但延迟毒性类似。这一临床研究证实, 与序贯放化疗比较, 同步放化疗改善患者生存。与之类似, 2010 年 NSCLC 协助组的一项 meta 分析共纳入 6 项对比序贯与同步放化疗在Ⅲ期 NSCLC 疗效的临床研究^[10]。结果显示, 与序贯放化疗比较, 同步放化疗改善患者 OS, 3 年 OS 率从 18.1% 提高至 23.8%, 5 年 OS 率从 10.6% 提高至 15.1%, 同步放化疗也改善患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 并降低局部进展风险, 3~4 级食管炎增加 14%, 同步放化疗虽可提高 LA-NSCLC 患者的 OS 率, 但可控制的急性食管毒性较序贯放化疗明显增加。一项分析评估非转移性肺癌患者接受超分割或加速超分割放疗与常规放疗的有效性和安全性的研究表明, 在 10 项临床试验共 2 000 例 NSCLC 患者中, 与常规放疗比较, 超分割或加速超分割放疗可改善患者的 OS, 5 年绝对效益为 2.5% (由 8.3% 提高到 10.8%), 减少了肺癌导致的死亡风险, 但增加急性放射性食管炎的发生风险^[11]。因此, 超分割或加速超分割放疗, 虽能改善长期生存, 但不良反应更大, 限制应用。CALGB 39801 研究比较了同期放化疗和诱导化疗后行同步放化疗的两组患者的疗效, 结果诱导组的中位生存期比单纯应用组稍有延长, 差异无统计学意义 (14 个月 vs 12 个月, $P=0.3$), 但治疗的毒性明显增加^[12]。可以认为, 诱导化疗后行同步放化疗不是 NSCLC 的理想治疗模式。SWOG 9019、SWOG 0023、CALGB 30106 和 KCSG-LU05-04 研究结果均显示, 在同步放化疗后行巩固化疗和靶向治疗, 患者并未显示出生存获益^[13-16]。在 NSCLC 同步放化疗的化疗方案选择中, 首选以顺铂为基础的联合化疗, 化疗方案可选顺铂+依托泊苷、顺铂+长春碱 (通常为顺铂+长春瑞滨)、顺铂+多西他赛或顺铂+培美曲塞 (非鳞癌); 对肾功能不全或胃肠道反应太大无法耐受顺铂者, 可考虑基于卡铂的方案, 包括紫杉醇+卡铂的周方案等。

在增加放疗剂量方面, 卡铂+紫杉醇±西妥昔单抗同步放疗治疗ⅢA/ⅢB 期 NSCLC 的Ⅲ期研究 RTOG 0617 研究显示, 高剂量组 (放疗 74 Gy) 较标准剂量组 (放疗 60 Gy) 并不能提高疗效^[17]。2020 年, RTOG 0617 研究的长期随访数据在 J Clin Oncol 上发表^[18], 60 Gy 组生存优于 74 Gy 组 (5 年 OS 率: 32.1% vs 23.0%; 中位 OS: 28.7 个月 vs 20.3 个月, $P=0.007$), 联合西妥昔单抗在增加毒性

的同时未见生存改善。安全性上, 60 Gy 组 ≥ 3 级吞咽困难/食管炎和 5 级治疗相关不良反应发生率低于 74 Gy 组。该研究表明, 增加放疗总剂量不能提高 NSCLC 疗效。

综上所述, 不可切除的 III 期 NSCLC 患者具有治愈的机会, 根治性放化疗仍然是这类患者治疗的基石。

2 放化疗与免疫治疗联合的背景

免疫治疗时代的来临, 将放疗的另一大功能逐步显现, 那就是其可以在杀死肿瘤细胞和肿瘤间质细胞的同时释放大量的肿瘤相关抗原, 增强抗原提呈作用促进免疫应答, 上调肿瘤细胞表面 MHC I 类分子表达促进其抗原提呈作用, 诱导 T 细胞应答, 显著提高肿瘤淋巴引流区 T 细胞的增殖活化水平, 增加总体疗效。放疗具有调节改善肿瘤免疫抑制微环境的功能, 还能诱导抗肿瘤免疫应答持续进行, 即使是利用低剂量照射也可以改变肿瘤的微环境, 再联合其他治疗方式如免疫治疗会更加有效。在放疗联合免疫治疗的方式中, 通过程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂改造肿瘤局部微环境, 上调 PD-1 及其配体 PD-L1 的表达, 抑制肿瘤免疫应答, 恢复 T 细胞活性, 增强免疫反应; 通过交叉提呈肿瘤抗原以增强特异性抗肿瘤免疫反应; 联合免疫治疗减少肿瘤中调节性 T 细胞 (regulatory T cell, T_{reg}) 的数量, 提高 $CD8^+$ 效应 T 细胞和 $CD8^+/T_{reg}$ 比例, 增强对肿瘤细胞的杀伤作用^[19-20]。

对于不可手术的 LA-NSCLC 在继各种方式的放化疗联合治疗的年代后, 除了 PACIFIC 研究中的 PD-L1 抑制剂外, 类似的研究还有 Gemstone-301 研究^[21]。该研究是首个包含接受同步放化疗 (concurrent chemoradiation, cCRT) 或序贯放化疗 (sequential chemoradiation, sCRT) 的 III 期临床研究, 在 cCRT 或 sCRT 以后加入舒格利单抗免疫治疗, 截止到 2022 年 3 月 1 日, 舒格利单抗组和安慰剂组的中位随访时间分别为 27.1 个月和 23.5 个月, 中位 PFS 分别为 10.5 个月和 6.2 个月 ($HR=0.65$, $P=0.0012$), 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 分别为 24.5% (50/204) 和 25.2% (26/103), 缓解持续时间 (duration of remission, DOR) 分别为 24.1 个月和 6.9 个月, 2 年 OS 率分别为 67.6% 和 55.0%。与 PACIFIC 研究比较, Gemstone-301 研究纳入了 100% 中国人群数据, 研究设计也更符合中

国的临床实践。Gemstone-301 研究重复并验证了 PACIFIC 研究, 并拓宽了 III 期不可切 NSCLC 免疫巩固治疗的适应人群, 证实了在 cCRT 或 sCRT 之后免疫巩固治疗可获得生存获益^[22]。

在免疫同步治疗研究中, PD-1 抑制剂和胸部照射的同步实施, 在小鼠模型中发现可以增强抗癌免疫反应^[20]。目前, LA-NSCLC 的免疫同步治疗模式尚处于早期探索阶段, 2022 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 上报了 KEYNOTE-799 (NCT03631784) 研究的结果更新^[23]。截止到 2021 年 10 月 18 日, 该研究共纳入 214 例初治不可切除 IIIA~C 期 NSCLC 患者, 队列 A (鳞状/非鳞状 NSCLC) 和队列 B (非鳞状 NSCLC) 分别有 112 例和 102 例。队列 A 的给药中位时间为 30.2 (25.3~35.5) 个月, 队列 B 为 25.4 (14.5~35.2) 个月; 队列 A 和队列 B 的 ORR 分别为 71.4% (95%CI: 62.1%~79.6%) 和 75.5% (95%CI: 66.0%~83.5%); 两个队列的中位 DOR 和 OS 均未达到; 队列 A 的中位 PFS 为 30.6 个月, 队列 B 中位 PFS 未达到。该研究超 2 年的随访结果显示, 无论 PD-L1-肿瘤细胞阳性比例分数 (tumor proportion score, TPS) 水平或肿瘤组织学特征如何, 帕博利珠单抗联合 cCRT 在初治不可切除局部晚期 III 期 NSCLC 中均显示出较好的抗肿瘤活性, 给患者带来生存获益。KEYLYNK-012 (NCT04380636) 也是一项探索不可切除的局部晚期 III 期 NSCLC 患者接受帕博利珠单抗联合 cCRT 继而帕博利珠单抗联合或不联合奥拉帕利维持对比 cCRT 继而度伐利尤单抗维持治疗的 III 期临床研究。AFT-16 (NCT03102242) 研究也是一项单臂 II 期临床试验, LA-NSCLC 患者在接受 4 个周期的阿替利珠单抗诱导治疗后接受 cCRT, 然后继续接受阿替利珠单抗巩固治疗^[24]。结果显示, 阿替利珠单抗诱导治疗开始后 12 和 18 个月的 PFS 率分别为 66% 和 57%, 中位 PFS 为 23.7 个月, 18 个月的 OS 率为 84%。由此可见, 免疫诱导治疗模式呈现出初步的疗效, KEYNOTE-799、KEYLYNK-012 和 AFT-16 研究均是将免疫治疗前移, 还有更多更大范围随机对照临床试验进行中, 期待研究结果能给临床医师带来新的希望。

3 从传统到免疫时代放疗的变化

放疗作为肿瘤的治疗手段之一, 一直占据重要的历史地位。近 20 年, 已经有很多研究试图通过

各种方法提高局部晚期肺癌的治疗强度；针对胸部 74 Gy 的高剂量的 RTOG 0617 研究^[17]、加强同步化疗方案相关的 PROCLAIM 研究^[25]、尝试同步放化疗后巩固化疗的 Hosier Oncology Group (HOG) LUN 01-24 III 期临床试验和放化疗后给予手术治疗的 INT0139 研究^[26] 等均以失败告终。因而如何提高放疗的局部控制仍然大有可为。RTOG 1106 研究采用基于生物成像的正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography, PET) 自适应剂量递增, 残留肿瘤最高剂量提高到 86 Gy, II 期研究的结果 2 年局部区域控制率为 62%。RTOG 1308 研究则通过质子放疗新技术扩大治疗窗, 提高放疗剂量, 目前研究仍在进行中。探索免疫代替化疗同步放疗的 NRG LU004 ARCHON-1 研究^[27], 则通过大分割模式提高剂量强度。因此, 除了探索放疗与免疫治疗的最佳联合方式, 放疗自身的不断完善仍是最重要方向。如何利用两者相互促进的优势取得根治性放疗的突破是免疫时代局部晚期肺癌放疗的重要课题。以下将对未来放疗可进一步优化提升 LA-NSCLC 疗效的几个方面进行阐述。

3.1 放疗技术的不断进步

放疗技术从过去的 2D 时代逐渐发展为 3D 时代, 甚至可以达到 4D 时代。放疗技术的进步, 在非免疫治疗时代, 可以使患者的 OS 得到有效提高。这种提高主要与正常组织的更优化保护从而使放疗毒性有效减少有关。到了免疫治疗时代, 胸部的放疗联合 PD-1/PD-L1 的治疗有可能增加小鼠的死亡率^[28-29], 这种照射所带来的死亡主要是由于正常的放射线的照射给正常组织器官带来的免疫原性或本身免疫损伤所导致的。因此, 从非免疫治疗时代到现在的免疫治疗时代, 放疗治疗技术的不断进步是不可或缺的。

3.2 放疗的靶区范围

放疗对免疫系统是一把双刃剑, 一方面放疗通过诱导肿瘤细胞发生免疫源性死亡, 释放抗原并改造免疫微环境, 从而促进抗癌免疫反应的发生^[30-31], 这一点在免疫治疗时代尤为关键。另一方面辐射对机体免疫系统会产生一些负面影响, 如导致循环系统中淋巴细胞减少和免疫系统正常功能受损, 从而可能促进肿瘤进展^[32]。因此, 尽可能减少高剂量放疗对胸部免疫系统的杀伤具有重大临床意义。此外, 无论是在免疫治疗时代前还是免疫治疗时代, 降低放疗不良反应是永恒不变的主题, 缩小靶区则是其中重要一环。因此, 在

免疫治疗时代需要探索更适合的放疗靶区范围以减轻不良反应, 促进放疗与免疫治疗的协同作用。

3.3 淋巴结照射

随着放疗技术的进步, 放疗的靶区也随之改变。淋巴结是肿瘤发生转移重要的中转站, 同时也是抗癌免疫反应启动的必要结构^[23]。免疫治疗的核心功能依赖于肿瘤组织中有足够的抗肿瘤细胞, 肿瘤组织中免疫细胞的破坏将导致免疫治疗的失败, 而放疗相关的淋巴细胞减少会影响肺癌患者的 OS^[33]。在过去 2D 时代采用的是传统的选择性淋巴结照射 (elective node irradiation, ENI) 50 Gy。既往研究表明, 在免疫治疗时代之前, 加上选择性淋巴结的预防照射并没有提高患者的生存率^[34]。大量证据表明, 累及野照射 (involved field irradiation, IFI) 代替 ENI 是 LA-NSCLC 更好的一种治疗策略^[35-36]。因此, 在免疫治疗时代, 由于未发生癌细胞转移的正常淋巴结在机体抗癌免疫反应的激活和维持过程中发挥着不可替代的作用, 而正常淋巴结的照射会导致淋巴细胞的减少从而造成患者生存期折损^[37], 因此 IFI 更应该成为首选的放疗理念。

3.4 临床靶区 (clinical target volume, CTV) 的照射

除了 IFI, 省略 CTV 是另一种减少目标体积的策略。传统上, 计划靶区 (plan target volume, PTV) 是通过从肿瘤靶区 (gross target volume, GTV)、CTV 和内部靶区 (internal target volume, ITV) 逐步扩展生成的。然而有研究证明, 根除亚临床病灶所需的剂量低于用于控制常见上皮性肿瘤肉眼可见肿瘤的剂量^[38]。考虑到这一点, 复旦大学附属肿瘤医院对 LA-NSCLC 靶区勾画过程中省略 CTV (不勾画 CTV, PTV 直接由 GTV 扩展而来) 的新模式进行了剂量学研究^[39]。结果发现, 使用调强放疗技术可以为亚临床区域提供足够的剂量覆盖, 省略 CTV 可以减少对正常组织的剂量。本研究团队和国内外其他研究组开展的回顾性研究均证实了省略 CTV 的可行性和初步疗效^[40]。因此, 通过省略 CTV 和治疗过程中缩小靶区等方式有望进一步降低放疗对淋巴细胞的影响, 从而更好地发挥放化疗与免疫治疗之间的协调作用。

3.5 射线的选择

对于正常组织的保护与光子放疗比较, 粒子放疗的主要优势在于其精准的剂量分布能力, 布拉格峰现象带来独特的剂量分布特征, 允许粒子

高度整合和高剂量递送至肿瘤,并且避免周围正常组织的损伤。这些特性使得粒子放疗成为 LA-NSCLC 的一种治疗选择,既可以避免伤及病灶附近的心脏、脊髓和食管等重要器官,在减少胸部关键结构的剂量方面又优于光子治疗,但与传统治疗方法比较,粒子治疗能否获得更好的临床结果仍不确定。目前,对于碳离子治疗的临床试验较少。一项对于不可切除 LA-NSCLC 的非随机前瞻性研究指出,接受碳离子治疗的患者具有较好的疗效和安全性^[41]。因此,在免疫治疗时代,免疫治疗的加入使得粒子治疗在 LA-NSCLC 中可能具有更广阔的应用前景。

3.6 剂量分割

从放疗技术的不断进步到靶区范围缩小均能体现治疗的可行性,到了免疫治疗的时代对于靶区剂量分割给研究者提出了新的探索问题:对于分割模式的优化是否能在免疫治疗时代起到 1+1 大于 2 的效果。一项临床前研究表明,与传统的分割方案比较,大分割放疗可以更好地诱导肿瘤细胞发生免疫源性死亡,从而更强烈地激活抗癌免疫反应^[42]。研究显示,具有相同肿瘤组织学和疾病分期但分子生物学特征不同的患者,其肿瘤细胞的放射敏感性存在较大的差异^[43]。基于患者的肿瘤放射敏感性来个性化地调整放射剂量分割模式,需要进一步探索。有研究发现,NSCLC 中 serine-threonine kinase 11 (*STK11*)/liver kinase B1 (*LKB1*) 基因突变与放疗抵抗相关,在接受标准 CRT 的Ⅲ期 NSCLC 中,*STK11/LKB1* 突变的患者局部复发率(local recurrence rate, LRR)更高、无瘤生存期(disease-free survival, DFS)更短且 OS 更短,证实 *LKB1* 的丢失可促进肺癌细胞对放疗的抵抗^[44]。目前,仅有基因表达校正的放疗剂量(genomic-adjusted radiation dose, GARD)是提示可行的放射敏感性预测算法^[45]。其基于基因表达的放射敏感性指数和线性二次模型推导而来。该模型主要应用于回顾性研究和疗效预测的层面,尚缺乏优化放疗剂量用于前瞻性干预性临床试验的数据。将肿瘤基因组和蛋白质组等多组学信息纳入放疗剂量决策中,基于 GARD 评分等模型来指导个性化放疗处方剂量,是未来重要的研究方向,而免疫治疗时代的个体化剂量还需要考虑剂量对于免疫微环境的影响,显得更为复杂。

3.7 放疗搭档的选择

在免疫治疗时代以前,对于不可切除 LA-

NSCLC 同步放化疗所联合的药物临床试验,只有其中一项取得了阳性的结果^[46]。而在免疫联合化疗的情况下,化疗药物可以诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡,释放肿瘤抗原;可以干扰肿瘤细胞的免疫逃逸机制,导致不同的化疗药物所带来免疫损伤和免疫原性激发不一样^[47]。因此,在免疫治疗时代,可能不能再继续延用过去非免疫治疗时代同步放化疗中所用到的化疗药物,可能需要进一步探索不同化疗药物进行免疫联合同步放化疗的随机对照研究。

4 结论与展望

随着免疫治疗时代的来临,对于不可切除 LA-NSCLC,放疗不可或缺,同步放化疗联合免疫治疗是目前的最佳治疗模式,但仍需不断探索该治疗模式在不同亚组人群中的应用前景,提高不可切除的 LA-NSCLC 的治疗疗效。此外,放疗技术方面,靶区勾画、淋巴结照射和亚临床病灶的照射可以更好地保护正常组织并保存人体免疫功能。射线的选择、剂量分割和放疗搭档的选择都需要进一步探讨。总体而言,在免疫治疗时代,放疗将凸显其优势作用,有待更多大型的临床研究作进一步探索。

参考文献:

- [1] 邓海怡,王李强,杨伊霖,等. 双免疫联合治疗在晚期非小细胞肺癌中的一线应用[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(2): 102-110.
- [2] Puri S, Shafique M. Combination checkpoint inhibitors for treatment of non-small-cell lung cancer: an update on dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1 therapies[J]. *Drugs Context*, 2020, 9: 2019-2019-2.
- [3] 闫兰芳,武云. 局部晚期非小细胞肺癌治疗现状及展望[J]. 癌症进展, 2021, 19(19): 1957-1960, 1973.
- [4] Antonia SJ, 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.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南-2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [6] Raben D, Rimmer A, Senan S, et al. Patterns of disease progression with durvalumab in stage III non-small cell lung cancer (PACIFIC)[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2019, 105(3): 683.
- [7] Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433

- trial[J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(17): 1210–1215.
- [8] Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group[J]. Chest, 2000, 117(2): 358–364.
- [9] Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(19): 1452–1460.
- [10] Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2181–2190.
- [11] Mauguén A, Le Péchoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(22): 2788–2797.
- [12] Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(13): 1698–1704.
- [13] Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage III B non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(16): 3454–3460.
- [14] Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(15): 2450–2456.
- [15] Ready N, Jänne PA, Bogart J, et al. Chemoradiotherapy and gefitinib in stage III non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor and KRAS mutation analysis: Cancer and Leukemia Group B (CALEB) 30106, a CALGB-stratified phase II trial[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(9): 1382–1390.
- [16] Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(24): 2660–2666.
- [17] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage III A or III B non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): 187–199.
- [18] Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: standard- versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(7): 706–714.
- [19] Sharabi AB, Nirschl CJ, Kochel CM, et al. Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune responses via cross-presentation of tumor antigen[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(4): 345–355.
- [20] Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade[J]. Cancer Res, 2014, 74(19): 5458–5468.
- [21] Zhou Q, Chen M, Wu G, et al. GEMSTONE-301: a phase III clinical trial of CS1001 as consolidation therapy in patients with locally advanced/unresectable (stage III) non-small cell lung cancer (NSCLC) who did not have disease progression after prior concurrent/sequential chemoradiotherapy[J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(5): 2008–2015.
- [22] 李家康, 许静妍, 杨明意, 等. 舒格利单抗为同步或序贯放化疗后不可切除的Ⅲ期非小细胞肺癌患者提供新的优效的巩固治疗选择[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(3): 215–220.
- [23] Reck M, Lee KH, Frost N, et al. Two-year update from KEYNOTE-799: Pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy (cCRT) for unresectable, locally advanced, stage III NSCLC[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16 suppl): 8508.
- [24] Hotta K, Saeki S, Yamaguchi M, et al. Gefitinib induction followed by chemoradiotherapy in EGFR-mutant, locally advanced non-small-cell lung cancer: LOGIK0902/OLCSG0905 phase II study[J]. ESMO Open, 2021, 6(4): 100191.
- [25] Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(9): 953–962.
- [26] Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III ran-

- domised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9687): 379–386.
- [27] Lin SH, Pugh SL, Tsao AS, et al. Safety results of NRG-LU004: phase I trial of accelerated or conventionally fractionated radiotherapy combined with durvalumab in PD-L1-high locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 8513.
- [28] Myers CJ, Lu B. Decreased survival after combining thoracic irradiation and an anti-PD-1 antibody correlated with increased T-cell infiltration into cardiac and lung tissues[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(5): 1129–1136.
- [29] Brahmer JR. Harnessing the immune system for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(8): 1021–1028.
- [30] Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(4): 256–265.
- [31] Ladbury CJ, Rusthoven CG, Camidge DR, et al. Impact of radiation dose to the host immune system on tumor control and survival for stage III non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(2): 346–355.
- [32] Mattes MD, Eubank TD, Almubarak M, et al. A prospective trial evaluating the safety and systemic response from the concurrent use of radiation therapy with checkpoint inhibitor immunotherapy in metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(4): 268–273.
- [33] Abravan A, Faivre-Finn C, Kennedy J, et al. Radiotherapy-related lymphopenia affects overall survival in patients with lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1624–1635.
- [34] Yuan SH, Sun XD, Li MH, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2007, 30(3): 239–244.
- [35] Li RJ, Yu L, Lin SX, et al. Involved field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) for locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of incidence of elective nodal failure (ENF)[J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11(1): 124.
- [36] Chen M, Bao Y, Ma HL, et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized study[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 371819.
- [37] 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.
- [38] Withers HR, Peters LJ, Taylor JM. Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease[J]. *Int J Radiat Oncol*, 1995, 31(2): 353–359.
- [39] Xia F, Zhou LJ, Yang X, et al. Is a clinical target volume (CTV) necessary for locally advanced non-small cell lung cancer treated with intensity-modulated radiotherapy? –a dosimetric evaluation of three different treatment plans[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(12): 5194–5202.
- [40] Zou LQ, 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.
- [41] Takahashi W, Nakajima M, Yamamoto N, et al. A prospective nonrandomized phase I/II study of carbon ion radiotherapy in a favorable subset of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Cancer*, 2015, 121(8): 1321–1327.
- [42] Morisada M, Clavijo PE, Moore E, et al. PD-1 blockade reverses adaptive immune resistance induced by high-dose hypofractionated but not low-dose daily fractionated radiation[J]. *OncoImmunology*, 2018, 7(3): e1395996.
- [43] Kerns SL, Fachal L, Dorling L, et al. Radiogenomics consortium genome-wide association study meta-analysis of late toxicity after prostate cancer radiotherapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(2): 179–190.
- [44] Sithideatphaiboon P, Galan-Cobo A, Negrao MV, et al. STK11/LKB1 mutations in NSCLC are associated with KEAP1/NRF2-dependent radiotherapy resistance targetable by glutaminase inhibition[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(6): 1720–1733.
- [45] Scott JG, Berglund A, Schell MJ, et al. A genome-based model for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): 202–211.
- [46] Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 777–783.
- [47] Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological mechanisms underneath the efficacy of cancer therapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(11): 895–902.

(收稿日期 : 2023-01-02)