

不可切除肺癌放疗联合免疫治疗 中国专家共识(2026 年版)

中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗(MDT)专业委员会,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会,
中国抗癌协会肺癌专业委员会,中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌专家委员会,
中华医学会呼吸病学分会肺癌学组

摘要:放疗联合免疫治疗已成为不可切除肺癌研究领域的热点之一。随着对放疗联合免疫治疗协同机制的深入了解以及临床证据的不断生成,这一联合策略为不可切除肺癌的治疗带来新的希望。中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗(MDT)专业委员会、中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会、中国抗癌协会肺癌专业委员会、中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌专家委员会和中华医学会呼吸病学分会肺癌学组成员,基于高质量研究结果和循证医学证据,对放疗联合免疫检查点抑制剂治疗不可切除非小细胞肺癌和小细胞肺癌的相关进展进行了深入研究,经充分讨论与多轮修订,在 2024 年版共识基础上更新形成本版共识,旨在为临床实践提供最新的循证依据与决策参考。

关键词:不可切除肺癌;免疫检查点抑制剂;放射治疗;放疗联合免疫治疗;专家共识

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-5269(2026)03-0133-27

肺癌长期以来均是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一。根据 2024 年全球癌症负担的最新数据估计,2022 年全球新增病例约为 248 万例,死亡病例约为 182 万例,肺癌发病率和死亡率均位居恶性肿瘤之首^[1]。在中国,2022 年肺癌新发病例达 106.06 万例,死亡病例达 73.33 万例,跃居男、女恶性肿瘤发病和死亡首位^[2]。根据组织学类型的不同,肺癌分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两大类。

由于肺癌具有高度侵袭性,且早期症状通常不明显,大多数患者就诊时已处于局部晚期或存在远处转移,其中不可切除的肺癌患者面临尤为严峻的治疗挑战。目前,以程序性细胞死亡受体 1(programmed cell death 1, PD-1)及其配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂为代表的免疫治疗,在改善患者预后方面取得了显著成效,已成为晚期肺癌治疗的重要组成部分。尽管如此,仍有近 50% 的患者对免疫治疗没有应答^[3-4]。近年来的研究表明,放疗与免疫治疗的联合应用不仅具有较好的协同增效作用,而且对于不可切除的肺癌患者而言,这一联合应用策略尤其展现出显著优势,已成为当前肺癌研究领域的热点之一^[5]。

尽管 PACIFIC、GEMSTONE-301 和 ADRIATIC 等大型 III 期研究的相继成功奠定了同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, cCRT)或序贯放化疗(sequential chemoradiotherapy, sCRT)后行免疫巩固治疗在局部晚期 NSCLC 和 SCLC 中的标准治疗地位^[6-7],但对于不可切除肺癌患者,放疗联合免疫治疗

的应用仍存在诸多亟待解决的问题,如人群选择、放疗剂量与分割方案,以及免疫治疗介入时机等。为顺应免疫治疗和放疗领域的快速发展,本专家委员会在前期共识的基础上,系统梳理了近期高质量研究证据,组织多学科专家多轮讨论和修订,形成了本版共识,旨在为不可切除肺癌患者的放疗与免疫治疗联合应用提供更新的循证依据和临床实践指导。

1 共识制定的方法和更新计划

1.1 共识制定的方法

本共识由来自放疗科、呼吸内科、肿瘤内科等多学科的 160 位专家共同参与制定。专家组组长与秘书组就肺癌患者放疗联合免疫治疗临床实践中所面临的问题进行梳理讨论,并对文献进行全面检索,汇总相关循证医学证据。在共识讨论会上,与专家组成员进行充分讨论,并对重要问题进行投票表决。最终,基于专家意见及投票结果,达成以下共识推荐内容。

共识中引用的参考文献是通过 PubMed 数据库和国际会议途径获取的,具体检索策略采用了以下关键词组合:“non-small cell lung cancer(NSCLC)或 non-small cell lung carcinoma 或 small cell lung cancer(SCLC)或 small cell lung carcinoma”和“immunotherapy 或 immune checkpoint inhibitor(ICI)或 programmed death receptor 1(PD-1)或 programmed death ligand 1(PD-L1)”和“radiotherapy 或 chemoradiotherapy(CRT)或 chemo-radiotherapy 或 radiation”。检索范围覆盖了截至 2025-07-31 发表的论文和会议报道(包括在线发表),剔除重复文献、述评、编辑点评、来信以及后续未发表于同行评审期刊的会议摘要。本共识根据专家组投票的一致性确定推荐等级见表 1。

表1 共识推荐等级

推荐等级	代表意义
I级	投票100%一致,所有专家达成共识,推荐级别为一致推荐或一致不推荐
II级	投票75%~99%一致,绝大多数专家达成共识,推荐级别为强推荐或强不推荐
III级	投票50%~74%一致,多数专家达成共识,但少数专家存在分歧,推荐级别为弱推荐或弱不推荐
IV级	投票<50%一致,专家未达成一致结论

1.2 更新计划

专家组拟每年定期召开共识讨论会,根据新增循证医学证据的质量与临床意义,结合实际诊疗需求,经专家投票决定是否对共识进行更新。在现有证据发生重大调整或出现可解决临床争议的新证据时,将及时启动更新程序。

2 NSCLC

2.1 不可切除早期 NSCLC

临床问题1:不可手术切除的早期 NSCLC 患者,在放疗的基础上联合免疫治疗是否必要?

立体定向消融放疗(stereotactic ablative radiotherapy, SABR),也称立体定向体部放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT),因相较于常规放疗能提供更优的局部控制率,已成为不可手术早期 NSCLC 患者的首选根治性方案^[8]。然而,尽管 SABR 可使照射野内局部控制率超过 90%,长期随访数据显示其 5 年区域或远处复发率仍高达 30%~40%,在高危患者(如肿瘤直径较大者)中尤为显著^[9-12]。这一现状提示,在早期 NSCLC 的根治性治疗中,亟须加强针对潜在微转移灶的全身性控制策略。

目前,国内外指南对于此类患者的治疗推荐存在一定差异。2025 年版中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南推荐,不适合手术的 I 期 NSCLC 患者应首选 SBRT/SABR,也可考虑联合免疫治疗;对于不适合手术的 II 期患者,则推荐首选放疗或 cCRT,也可考虑放疗后辅以含铂双药化疗^[13-14]。相比之下,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐所有不适宜手术的 I、II 期患者接受根治性放疗(首选 SABR),高危 II 期患者可考虑辅助化疗^[14]。

在可手术的 NSCLC 患者中,辅助化疗已被证实可带来明确的生存获益,但该获益在早期患者中并未观察到^[15-16]。目前尚缺乏关于化疗在不可手术早期 NSCLC 患者中应用的数据,这部分归因于此类患者常伴有合并症,对化疗耐受性较差,导致相关随机对照研究难以开展。一项基于美国国家癌症数据库的分析显示,在接受根治性 SBRT 的 T₁₋₃N₀M₀ 期 NSCLC 患者中,仅 1.3% 接受了辅助化疗,且该方案与较低的总生存(overall survival, OS)率相关^[17],这进一步提示现有的全身治疗策略有待优化。

免疫治疗因其潜在毒性较低,且可能与放疗产生协同作用,正成为一种颇具吸引力的治疗选择。随机 II 期 I-SABR 研究比较了 SABR 联合纳武利尤单抗(I-SABR 组)与单纯 SABR(SABR 组)的疗效。该研究共纳入 156 例早期 NSCLC 患者,中位随访 33 个月时,I-SABR 组的 4 年无事件生存率显著高于 SABR 组[77% vs 53%, 风险比(hazard ratio, HR) = 0.38, 95% 置信区间(confidence interval, CI): 0.19 ~ 0.75];I-SABR 组未出现局部复发,且总复发率更低(12.1% vs 36.0%);两组均未报告 3 级放射性肺炎或 ≥4 级不良事件(adverse event, AE)^[18]。该研究是早期 NSCLC 治疗领域的一项重要进展,但其结论仍需 III 期研究进一步验证。此外,多项 I / II 期临床研究初步探讨了 SABR 联合不同免疫检查点抑制剂的治疗潜力与安全性。一项单臂 I 期研究评估了在标准 SABR 基础上联合阿替利珠单抗治疗不可手术早期 NSCLC 的可行性,患者从阿替利珠单抗治疗的第 3 个周期开始联合 SABR(于阿替利珠单抗输注后 24~48 h 内实施)。结果显示,该方案的耐受性良好,中位随访 25.8 个月时,18 例可评估患者中有 5 例(28%)出现疾病进展,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 25.9 个月^[19]。值得注意的是,在 SABR 开始之前,已有 3 例(17%)患者对阿替利珠单抗产生应答^[19]。另一项 I 期研究采用度伐利尤单抗联合 SABR 或大分割放疗的方案,患者先接受 1 个周期度伐利尤单抗,随后接受 SABR 或大分割放疗,再接受最多 4 个周期的度伐利尤单抗治疗^[20]。结果显示,18 例患者中 77.8% 完成了全部 5 个周期治疗,2 年局部控制率、PFS 率和 OS 率分别为 93.8%、83.3% 和 88.9%;总体安全性可接受,但观察到 5 例 ≥3 级肺部毒性,其中包括 1 例伴有间质性肺病的 5 级 AE^[20]。II 期 ASTEROID 研究则比较了单纯 SBRT(A 组, 25 例)与 SBRT 序贯度伐利尤单抗辅助治疗(B 组, 22 例)在 T₁₋₂N₀M₀ 期 NSCLC 患者中的安全性,结果显示两组与 SBRT 相关的 AE 均为 1~2 级;B 组中 55% 的患者出现与度伐利尤单抗相关的 AE,主要为 1~2 级,≥3 级 AE 包括 2 例 3 级肺炎、1 例 3 级呼吸困难、3 例 3 级无症状性肝炎及 1 例 4 级无症状性脂肪酶升高^[21]。一项纳入 7 项研究共 462 例患者的 Meta 分析进一步证实,与单纯 SABR 相比,SABR 联合免疫治疗可显著改善患者的 1 年、2 年及 3 年 PFS 率,并呈现出

OS 获益趋势;尽管联合治疗略微增加了 ≥ 3 级肺炎、乏力及皮肤反应的风险,但在多学科管理下总体可控^[22]。

上述 I / II 期临床研究初步提示, SABR 联合免疫治疗可能改善不可手术早期 NSCLC 患者的 PFS, 且毒性反应在可接受范围内。然而, 近期公布的 III 期临床研究中中期结果却呈现出不一致的结论。SWOG / NRG S1914 研究在拒绝手术或不可手术的早期高危 NSCLC 患者 ($n=403$) 中发现, 与单纯 SBRT 相比, 采用新辅助、同步及辅助阿替利珠单抗联合 SBRT 的方案 (自阿替利珠单抗治疗的第 3 个周期开始 SBRT) 未能显著改善 OS (2 年 OS 率: 80% vs 82%) 和 PFS (2 年 PFS 率: 60% vs 71%); 两组区域复发率 (3% vs 2%) 及远处复发率 (5% vs 4%) 相近, 但联合组的局部复发率 (13% vs 7%) 和 ≥ 3 级 AE 发生率 (12% vs 2%) 更高^[23]。KEYNOTE-867 研究结果显示, 在拒绝手术或不可手术的 I / II 期 NSCLC 患者 ($n=448$) 中, SBRT 联合帕博利珠单抗相较于安慰剂组并未显著改善无事件生存期 (31.2 个月 vs 28.3 个月; $HR=0.92$; 95% CI : 0.69~1.24), 且在大多数亚组中均未观察到获益; 联合组 ≥ 3 级治疗相关不良事件 (treatment-related adverse events, TRAE) 的发生率为 20.4%, 包括 7 例 (3.1%) ≥ 3 级治疗相关肺炎及 5 例 (2.2%) 治疗相关死亡, 而安慰剂组发生率仅为 3.7%, 且无治疗相关死亡或 ≥ 3 级肺炎报告, 该研究也因此被提前终止^[24]。

综上所述, 尽管早期临床研究提示 SABR 联合免疫治疗具有一定潜力, 但近期 III 期研究未能证实其生存获益, 且提示毒性风险可能增加。因此, 对于不可手术的早期 NSCLC 患者, 联合治疗的最佳模式 (如药物选择、时序安排)、确切疗效及长期安全性, 仍有待大规模前瞻性 III 期随机对照研究进一步明确。

专家共识 1: 对于不适宜手术的早期 NSCLC 患者, SBRT/SABR 仍是标准治疗。在此基础上联合免疫治疗能否进一步提高疗效, 目前尚缺乏高级别证据支持, 暂不推荐在临床试验外常规使用 (共识水平: 98.7%; 推荐等级: II 级)。

2.2 不可切除局部晚期 NSCLC

临床问题 2: 不可切除局部晚期 NSCLC 患者, PACIFIC 治疗模式外其他治疗模式如何选择?

尽管国内外诊疗指南均将 cCRT 后免疫单抗巩固治疗作为不可切除局部晚期 NSCLC 患者的标准治疗模式, 然而仍有近 50% 的患者不适用于此方案, 同时约 20% 的患者对该治疗不敏感^[6-7, 25]。基于上述未满足的临床需求, 目前已有诸多研究致力于探索放疗联合免疫治疗的新模式, 如 sCRT 后免疫巩固治疗、放疗后免疫巩固联合治疗, 以及免疫治疗同步联合

cCRT 后免疫巩固治疗等, 以期进一步改善患者生存。

sCRT 后免疫巩固治疗: 在局部晚期不可手术的 NSCLC 患者中, cCRT 相较于 sCRT 可带来更优的生存结局, 因此被推荐作为首选方案^[13, 26]。然而, 在临床实践中, 仍有相当一部分患者因年龄较大、体能状态欠佳、合并基础疾病、肿瘤体积或位置等因素而接受 sCRT。PACIFIC-R 是一项国际多中心观察性研究, 纳入完成 cCRT 或 sCRT 后未发生疾病进展并接受度伐利尤单抗治疗的不可切除 III 期 NSCLC 患者^[27-28]。其早期分析显示, 在 1 399 例患者中, 76.6% 接受 cCRT, 仅 14.4% 接受 sCRT; 与 cCRT 患者相比, sCRT 患者中年龄 ≥ 70 岁 (40.8% vs 29.0%) 及 III B / III C 期疾病 (61.7% vs 50.7%) 的比例更高^[27]。该研究的最终分析结果表明, 在真实世界的大规模人群中, 放疗后巩固度伐利尤单抗治疗可带来长期的生存获益, 且该获益在不同亚组中均保持一致, 包括 cCRT 和 sCRT 患者 (中位真实世界 PFS 分别为 25.8 个月和 23.2 个月; 中位 OS 分别为 63.1 个月和 47.1 个月)^[28]。PACIFIC-5 是首个主要针对亚洲人群开展的国际 III 期研究, 旨在评估不可切除 III 期 NSCLC 患者在 cCRT 或 sCRT 后接受度伐利尤单抗巩固治疗的疗效与安全性^[29]。研究共纳入 381 例患者, 中位随访 28.9 个月时, 度伐利尤单抗组的中位 PFS 显著优于安慰剂组 (14.0 个月 vs 6.5 个月; $HR=0.75$, 95% CI : 0.58~0.99)。亚组分析显示, 无论患者接受 cCRT 或 sCRT, 度伐利尤单抗均呈现 PFS 获益趋势, OS 数据仍在随访中。II 期单臂 PACIFIC-6 研究评估了 sCRT 后使用度伐利尤单抗在不可切除 III 期 NSCLC 患者 ($n=117$) 中的安全性与疗效^[30]。sCRT 包括 ≥ 2 周期的铂类为基础的化疗, 完成化疗后 6 周内接受放疗。最终分析显示, 27.4% 的患者发生 3/4 级 AE, 6.0% 发生可能与治疗相关的 3/4 级 AE, 共报告 3 例 (2.6%) 致死性 AE, 其中 1 例 (0.9%) 为可能与治疗相关的致死性肺炎; 疗效方面, 中位 OS 为 39.0 个月, 3 年 OS 率为 56.5%, 中位 PFS 为 13.1 个月, 2 年 PFS 率为 35.3%^[30]。该研究提示, sCRT 后度伐利尤单抗巩固治疗的耐受性良好, 可作为 cCRT 不可行时的替代治疗策略, 但其疗效仍需大样本量的 III 期临床研究进一步验证。

cCRT 后免疫巩固联合治疗: II 期随机 BTCRC LUN 16-081 研究纳入了 105 例 cCRT 后未进展的不可切除局部晚期 NSCLC 患者, 随机接受为期 6 个月的纳武利尤单抗单药 (A 组) 或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (B 组) 巩固治疗^[31]。研究结果显示, 尽管巩固治疗的周期缩短, 但两组 18 个月的 PFS 率均较历史对照有明显提升 (A 组: 65.5%; B 组: 66.3%)。A 组中位 PFS 为 29.7 个月, 中位 OS 为 32 个月; B 组中位

PFS为26.3个月,中位OS尚未达到。在安全性方面,B组 ≥ 3 级TRAE发生率高于A组(29.4% vs 18.5%),提示双免疫巩固治疗未能进一步增加患者获益,且需警惕其毒性风险。另一项II期随机研究COAST评估了在cCRT后未进展的不可切除局部晚期NSCLC患者中,采用度伐利尤单抗单药、度伐利尤单抗联合抗CD73抗体Oleclumab或联合抗NKG2A抗体Monalizumab进行巩固治疗的疗效和安全性^[32-33]。该研究共纳入189例患者,结果显示,与度伐利尤单抗单药相比,联合Oleclumab或Monalizumab可改善客观缓解率(objective response rate, ORR; 35.0% vs 40.3% vs 23.9%)和中位PFS(21.1个月 vs 19.8个月 vs 7.3个月),且联合方案的安全性特征与单药治疗相似。目前,III期PACIFIC-9研究(NCT05221840)正在进行中,旨在进一步验证上述结果。此外,免疫联合抗血管生成药物在NSCLC中已显示出协同潜力。Hui等^[34]采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼对42例cCRT后未进展的不可切除III期NSCLC患者进行巩固治疗,结果显示,ORR为26.2%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为81.0%,12个月的PFS率和OS率分别为68.6%和89.6%。安全性方面, ≥ 3 级TRAE发生率为42.9%,未出现新的安全性信号。III期R-ALPS研究将553例cCRT或sCRT后未进展的不可切除局部晚期NSCLC患者随机分配至贝莫苏拜单抗联合安罗替尼组、贝莫苏拜单抗单药组及安慰剂组^[35]。截至2023-11-30的数据分析显示,与安慰剂相比,贝莫苏拜单抗无论是单药(9.69个月 vs 4.17个月; $HR=0.49$; 95% CI : 0.36~0.66)还是联合安罗替尼(15.15个月 vs 4.17个月; $HR=0.53$; 95% CI : 0.39~0.72)均显著延长了中位PFS;联合组、单药组和安慰剂组的12个月PFS率分别为54.9%、45.7%和26.4%, ≥ 3 级治疗期间出现的不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE)发生率分别为8%、31.8%和21.2%,治疗相关死亡发生率分别为2%、1%和0.8%;截至2024-07-08进一步分析显示,联合组与单药组中位PFS差异无统计学意义(17.38个月 vs 11.20个月; $HR=0.82$, 95% CI : 0.63~1.08)^[35]。III期SKYSCRAPER-03研究也发现,与cCRT后接受度伐利尤单抗治疗相比,cCRT后接受阿替利珠单抗联合TIGIT抑制剂Tiragolumab治疗并未改善患者结局^[36]。

免疫治疗同步联合cCRT后免疫巩固治疗:在不可切除的III期NSCLC患者中,约30%的患者会在cCRT后出现疾病进展,从而错失后续免疫巩固治疗的机会^[25]。将免疫治疗提前至与cCRT同步进行,理论上可为所有接受cCRT的患者提供接受免疫治疗的

机会。从机制上看,放化疗可调节肿瘤免疫微环境,与早期引入的免疫治疗可能产生协同抗肿瘤效应^[37-38]。目前已有若干II/III期临床研究探索该模式在不可切除III期NSCLC患者中的应用。单臂II期NICOLAS研究纳入79例不可切除III A/III B期NSCLC患者,在cCRT期间同步使用纳武利尤单抗,然后继续纳武利尤单抗巩固治疗^[39-40]。结果显示,1年PFS率为53.7%,中位PFS为12.7个月,中位OS为38.8个月;放疗结束后6个月内, ≥ 3 级肺炎发生率为11.7%^[39-40]。另一项单臂II期DETERRED研究纳入40例不可切除NSCLC患者,分为两部分:第1部分患者($n=10$)先接受3周cCRT,如未进展则接受2周期化疗联合阿替利珠单抗巩固治疗,随后阿替利珠单抗维持治疗最长1年;第2部分患者($n=30$)在cCRT期间同步接受阿替利珠单抗,巩固方案同第1部分^[41-42]。中位随访39.2个月时,第1部分与第2部分患者的中位PFS(18.9个月 vs 15.1个月)和中位OS(26.5个月 vs 未达到)均无统计学差异^[41-42]。KEYNOTE-799是一项非随机化、开放标签、II期双队列研究,评估帕博利珠单抗联合cCRT后继续帕博利珠单抗巩固治疗在不可切除III A~III C期NSCLC患者中的疗效与安全性^[43]。研究共纳入216例患者,分为队列A(鳞癌和非鳞癌)和队列B(非鳞癌)。结果显示,队列A与队列B的ORR分别为71.4%和75.5%,中位缓解持续时间均未达到,但 $>60\%$ 的患者实现了2年以上的持续缓解,中位PFS分别为30.6个月和未达到,2年PFS率分别为55.3%和60.6%,中位OS均未达到,2年OS率分别为64.3%和71.2%;安全性方面, ≥ 3 级TRAE发生率分别为64.3%和51.0%, ≥ 3 级肺炎发生率分别为8.0%和6.9%。然而,评估同步进行度伐利尤单抗和cCRT并序贯度伐利尤单抗巩固治疗不可切除局部晚期NSCLC患者的III期PACIFIC-2研究结果却显示,与cCRT相比,度伐利尤单抗联合cCRT并未显著改善患者的PFS($HR=0.85$, 95% CI : 0.65~1.12)和OS($HR=1.03$, 95% CI : 0.78~1.39)^[44]。CheckMate 73L研究^[45]和ECOG-ACRIN EA5181研究^[46]也获得了类似的阴性结果。这些III期研究的失败提示,目前不可切除的局晚期NSCLC患者的标准治疗仍为cCRT后序贯免疫单药巩固治疗。

除上述研究外,多项II/III期临床研究仍在进行中,如PACIFIC-8研究^[47](cCRT后度伐利尤单抗联合抗TIGIT抗体Domvanalimab巩固治疗)、KEY-LYNK-012研究^[48](帕博利珠单抗联合cCRT后序贯帕博利珠单抗联合PARP抑制剂奥拉帕利巩固治疗),以及DEDALUS研究^[49](度伐利尤单抗联合化疗诱导治疗后行放免同步治疗,然后行度伐利尤单抗单药巩固治疗)。这些研究结果将有助于进一步明确

更强化的联合治疗模式是否能在保障安全性的前提下为不可切除局部晚期 NSCLC 患者带来预后改善。

专家共识 2: 对于不可切除的局晚期 NSCLC 患者, 目前 cCRT/sCRT 后免疫巩固治疗仍然是标准治疗; 放化疗后免疫联合治疗(如免疫联合抗血管治疗、双免疫联合治疗)以及免疫同步联合 cCRT 后免疫巩固治疗等模式显示出初步疗效与可耐受的安全性, 但 III 期 PACIFIC-2 与 CheckMate 73L 研究的阴性结果, 提示上述治疗模式的临床应用仍需更多 III 期随机对照提供高级别循证医学证据(共识水平: 100%; 推荐等级: I 级)。

临床问题 3: 不可切除局部晚期 NSCLC 患者, 放化疗后是否需要根据 PD-L1 的表达选择免疫巩固治疗?

肿瘤细胞 PD-L1 表达水平已被广泛应用于指导免疫治疗的临床决策。然而, 由于缺乏统一的 PD-L1 检测与评估标准, 且其表达具有动态变化的特点, 该指标作为生物标志物的可靠性仍存在一定局限。目前, 在不可切除局部晚期 NSCLC 患者中, 是否应依据 PD-L1 表达水平决定放化疗后免疫巩固治疗的使用, 尚存争议。

PACIFIC 研究是一项全球多中心、随机、III 期临床试验, 旨在评估标准 cCRT 后未发生疾病进展的不可切除 III 期 NSCLC 患者接受度伐利尤单抗巩固治疗的疗效和安全性^[6,50]。结果显示, 与安慰剂组相比, 度伐利尤单抗巩固治疗显著改善了患者的中位 PFS (16.9 个月 vs 5.6 个月, $HR=0.55, 95\%CI: 0.45\sim 0.68$) 和中位 OS (47.5 个月 vs 29.1 个月, $HR=0.72, 95\%CI: 0.59\sim 0.89$); 安全性方面, 度伐利尤单抗组总体可耐受, 3~4 级 AE 发生率与安慰剂组相当 (29.9% vs 26.1%)。基于此, CSCO 和 NCCN 指南均推荐, 对所有接受标准 cCRT 后未进展的不可切除 III 期 NSCLC 患者使用度伐利尤单抗巩固治疗, 无论其 PD-L1 表达水平如何; 该适应证也已获得中、美两国药品监管机构批准。另一项中国多中心、随机、III 期临床研究(GEMSTONE-301) 纳入了 381 例接受含铂方案 cCRT 或 sCRT 后未进展的局晚期不可切除 III 期 NSCLC 患者, 比较了舒格利单抗与安慰剂巩固治疗的疗效与安全性^[7]。期中分析显示, 舒格利单抗组中位 PFS 显著优于安慰剂组 (9.0 个月 vs 5.8 个月; $HR=0.64, 95\%CI: 0.48\sim 0.85$), OS 数据尚未成熟; ≥ 3 级 TRAE 发生率略高于安慰剂组 (9% vs 6%), 总体安全性可控。基于该研究结果, 中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 于 2022 年批准舒格利单抗用于上述人群的巩固治疗, 无论 PD-L1 表达水平如何。

然而, PACIFIC 研究的事后探索性分析显示, 在

PD-L1 表达 $< 1\%$ 的患者 ($n=148$) 中, 度伐利尤单抗巩固治疗未能带来 OS 获益 (33.1 个月 vs 45.6 个月; $HR=1.14, 95\%CI: 0.71\sim 1.84$)^[51-52]。基于此, 2021 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 指南仅推荐对 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的患者行度伐利尤单抗巩固治疗^[53]。国际多中心回顾性 PACIFIC-R 研究评估了真实世界中 cCRT 或 sCRT 后接受度伐利尤单抗巩固治疗的疗效, 早期分析共纳入 1 399 例至少接受过 1 次度伐利尤单抗巩固治疗的不可切除 III 期 NSCLC 患者, 其中有 967 例 (69.1%) 检测了 PD-L1 表达^[27]。亚组分析显示, PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 患者 ($n=700$) 的 PFS 在数值上优于 PD-L1 $< 1\%$ 患者 ($n=174$; 22.4 个月 vs 15.6 个月)。最终分析结果进一步提示, PD-L1 $\geq 1\%$ 亚组预后更优, 但 PD-L1 $< 1\%$ 患者仍显示出积极疗效, 两组中位真实世界 PFS 分别为 25.5 和 16.3 个月, 中位 OS 分别为 62.4 和 43.3 个月^[28]。加拿大 5 家中心开展的回顾性队列研究 (RELEVANCE) 收集了 342 例放化疗后接受度伐利尤单抗治疗的患者数据, 结果发现, 与 PD-L1 表达 $< 1\%$ 的患者相比, PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的患者 OS 显著改善 ($HR=0.24, 95\%CI: 0.12\sim 0.51$), 而 PD-L1 表达 $1\%\sim 49\%$ 与 $< 1\%$ 的患者之间 OS 未见统计学差异^[54]。与上述研究结果不同的是, 韩国一项回顾性真实世界研究 (PACIFIC-KR) 纳入了 157 例 cCRT 后接受度伐利尤单抗巩固治疗的不可切除局部晚期 III 期患者, 其中 143 例 (91.1%) 完成了 PD-L1 检测^[55]。结果显示, PD-L1 表达 $< 1\%$ 亚组 ($n=19$) 与 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 亚组 ($n=124$) 的 OS 获益相当 ($HR=0.91, 95\%CI: 0.37\sim 2.22$)^[55]。BTCRC LUN 16-081 研究中共 64 例 (61%) 患者检测了 PD-L1 表达, 其中纳武利尤单抗单药组 34 例 (63%), 纳武利尤单抗联合伊匹单抗组 30 例 (58.8%)^[31]。探索分析显示, 在纳武利尤单抗单药组中, PD-L1 阴性 (0) 与阳性 ($\geq 1\%$) 患者的中位 PFS (23 个月 vs 32 个月, $P=0.7075$) 和中位 OS (32 个月 vs 32 个月, $P=0.856$) 差异均无统计学意义; 进一步细分 PD-L1 表达水平 (0、 $1\%\sim 49\%$ 、 $\geq 50\%$) 后, PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 亚组 ($n=4$) 的 PFS 和 OS 数值反而最低, 这可能与样本量过小有关。在纳武利尤单抗单药联合伊匹单抗组中, PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 患者的中位 PFS (15.1 个月 vs 未达到, $P=0.0518$) 和 OS (中位 26.1 个月 vs 未达到, $P=0.0042$) 均优于 PD-L1 阴性患者, 其中 PD-L1 表达为 $1\%\sim 49\%$ 和 $\geq 50\%$ 患者的疗效较 PD-L1 阴性者改善。需指出的是, 上述研究中 PD-L1 表达 $< 1\%$ 人群样本量普遍偏小, 且多为回顾性分析, 在这一人群中进行免疫巩固治疗是否必要, 目前尚缺乏高质量的循证医学证据, 仍有待进一步探索。

专家共识 3:对于不可切除局部晚期 NSCLC 患者,无论 PD-L1 表达水平如何,cCRT 或 sCRT 后进行免疫巩固治疗是标准治疗模式(共识水平:95.5%;推荐等级:Ⅱ级)。

临床问题 4:对于不可切除局部晚期 NSCLC 患者,放化疗后何时开始进行免疫巩固治疗?

放化疗后免疫治疗的介入时机可能是影响不可切除局部晚期 NSCLC 患者预后的重要因素之一。目前相关临床研究要求在放化疗完成后的 1~42 d 内开始启动免疫巩固治疗^[6-7,33-34,56],然而,其最佳介入时机仍尚无定论。

PACIFIC 研究对放化疗后度伐利尤单抗开始时间与疗效的相关性进行了事后探索性分析,结果显示,在完成放化疗后 14 d 内开始使用度伐利尤单抗,相较于 14 d 及之后开始使用的患者,其 PFS 和 OS 获益更为明显^[50]。同时,Ⅱ期 TORG1937(DATE)研究进一步探索了放化疗后立即启动度伐利尤单抗巩固治疗的可行性,该研究纳入 50 例患者,其中 47 例接受度伐利尤单抗治疗^[56]。结果显示,在放化疗结束后次日即开始度伐利尤单抗巩固治疗,患者的 1 年 PFS 率达 75%,2 年 OS 率达 84.5%,未观察到任何意外 AE 和与治疗相关的死亡,提示该时间窗具有较好的可行性。一项回顾性研究将 98 例不可切除局部晚期 NSCLC 患者分成同期免疫治疗组(即首次放疗开始前或放疗结束后 2 周内开始免疫治疗)和序贯免疫治疗组(放疗结束超过 2 周后开始)^[57]。结果显示,同期免疫治疗组的中位 PFS(19.0 个月 vs 12.8 个月)和中位 OS(31.5 个月 vs 28.5 个月)均更优, ≥ 3 级肺炎发生率相当(7.8% vs 8.5%)。然而,部分研究提示稍晚启动免疫治疗也可能具有一定优势。Ⅱ期 LUN 14-179 研究评估了帕博利珠单抗在 cCRT 后 4~8 周内作为不可切除Ⅲ期 NSCLC 患者(93 例)巩固治疗的疗效,结果显示其疗效与 PACIFIC 研究相当^[58]。值得注意的是,该研究中 6~8 周开始免疫巩固治疗的患者,其 PFS 和 OS 呈现优于 4~6 周开始治疗患者的趋势。BTCRC LUN 16-081 研究的事后分析也发现,放化疗后第 29~56 d 启动纳武利尤单抗的患者(晚启动组)中位 PFS 数值优于第 1~28 d 启动的患者(早启动组;29.7 个月 vs 13.4 个月),中位 OS 在数值上也略优,但两组均未达到中位值^[31]。多项大型真实世界研究进一步表明,放化疗完成后延迟至 42 d 以上(甚至 120 d 以内)开始免疫巩固治疗,并未对患者的 PFS 和 OS 产生不利影响^[59-60]。在安全性方面,一项基于美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)临床试验数据的合并分析中纳入了 2 919 例接受放疗联合免疫治疗的患者,其中 1 773 例患者免疫治疗的开始时间为放疗后 ≤ 90 d,1 146 例为放疗

后 >90 d,结果显示,放疗后 90 d 内接受免疫治疗的患者任一等级 AE 发生率在数值上略高,但并未明显增加严重不良事件(serious adverse event, SAE)风险^[61]。另有回顾性研究发现,放疗和免疫治疗的间隔时间越长, ≥ 2 级放疗相关性肺炎的发生率越低(OR=0.988;95%CI: 0.981~0.996)^[62]。

专家共识 4:对于不可切除局部晚期 NSCLC 患者,推荐在放化疗后 1~42 d 内开始免疫巩固治疗。若患者发生放化疗相关的毒性,应在综合评估安全性与生存获益的基础上,酌情适当延迟免疫巩固治疗的启动时间(共识水平:96.8%;推荐等级:Ⅱ级)。

临床问题 5:不可切除局部晚期 NSCLC 患者放化疗后免疫巩固治疗时长为多久?

免疫治疗的最佳持续时长在临床上一直存在争议。部分专家认为,免疫治疗能够诱导机体产生持久的应答,若治疗时长不足可能会增加疾病缓解后再次进展或复发的风险。因此主张持续用药以改善患者的长期 PFS 和 OS;然而,也有专家对于长期使用免疫治疗所带来的毒副作用表示担忧,主张应在治疗一段时间后停用免疫治疗^[63]。目前在接受免疫治疗未进展的晚期 NSCLC 中,临床一致认为应至少进行持续 2 年的免疫治疗。然而,对于不可切除局部晚期 NSCLC 而言,免疫巩固治疗的最佳持续时长仍有待进一步明确。

基于 PACIFIC 研究,NCCN 指南推荐 cCRT 后未进展的不可切除Ⅲ期 NSCLC 患者使用度伐利尤单抗巩固治疗的时间为 1 年^[6]。需要注意的是,PACIFIC 研究中 1 年的治疗持续时间是根据 I/Ⅱ 期研究结果经验性决定的;此外,度伐利尤单抗巩固治疗的中位 PFS 可达 16.9 个月,提示这 1 年的免疫巩固治疗可能不足以使患者充分获益^[50]。而 GEMSTONE-301 研究和 PACIFIC-6 研究要求在 cCRT 或 sCRT 后进行 2 年的免疫巩固治疗,与 PACIFIC 研究相比,这两项研究纳入了更多疾病分期较晚(ⅢB 和ⅢC 期)的患者,但同样取得了显著的生存获益,且安全性较好^[7,30]。然而,这两项研究中完成 2 年巩固治疗的患者比例仍然未知。一项回顾性队列研究收集了 1 006 例 cCRT 后至少接受过 1 次度伐利尤单抗巩固治疗的Ⅲ期 NSCLC 患者数据,发现度伐利尤单抗巩固治疗的时间越短,患者死亡相对风险越高^[64]。为明确免疫巩固治疗的最佳周期数,一项多中心回顾性分析评估了不同巩固周期数的度伐利尤单抗对疗效的影响^[65]。结果显示,接受 ≥ 20 个周期治疗的患者,其 PFS 和 OS 均显著优于未达到该周期数的患者。分析表明,在 0~6 个月的 PFS 以及 3~6 个月的 OS 方面,持续接受度伐利尤单抗治疗的患者与未持续治疗者存在显著差异;但在 9 个月 PFS 和 OS 方面,接受 13~19 个周期与

≥20 个周期的患者之间无显著差异。该研究提示,度伐利尤单抗至少持续使用 6 个月。然而,另一项针对 LUN 14-179 单臂 II 期研究的回顾性分析发现,与持续使用帕博利珠单抗的患者相比,因免疫相关 AE 提前停药的患者所接受的帕博利珠单抗中位周期数更少(5 vs 15; $P=0.0016$),中位治疗时间更短(3.5 个月 vs 11.3 个月),但其至转移或死亡时间、PFS 和 OS 未显著缩短,间接提示免疫治疗持续时间可能与疗效无必然关联^[66]。需要注意的是,上述研究均为回顾性研究,难以避免混杂因素的干扰。近期公布的 II 期 BTCRC LUN 16-081 研究显示,尽管免疫巩固治疗仅持续 6 个月,但无论是纳武利尤单抗单药还是联合伊匹木单抗,其 18 个月 PFS 率均较历史对照有所改善,然而,该研究并未证实 6 个月与 12 个月周期的等效性^[31]。Jun 等^[67]利用 BTCRC LUN 16-081 研究中的血浆样本,评估了不同时间点(放化疗后、免疫巩固治疗第 2 个周期的第 1 天,以及免疫巩固治疗 6 个月)循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)与不可切除局部晚期 NSCLC 患者临床结局的关系。结果显示,在这些时间点检测到 ctDNA 的患者,其 24 个月 PFS 率均显著低于 ctDNA 不可检出的患者;此外,接受 1 个周期免疫检查点抑制剂后 ctDNA 水平下降或转为不可检出的患者,其预后显著优于 ctDNA 水平升高的患者(24 个月 PFS 率:72% vs 0, $P<0.0001$)。该研究提示,ctDNA 的动态变化可作为不可切除局部晚期 NSCLC 患者接受免疫巩固治疗时预测临床结局的潜在预后生物标志物,在免疫检查点抑制剂治疗过程中进行 ctDNA MRD 分析,有望为免疫巩固治疗时长的个体化提供依据^[68]。然而,由于 BTCRC LUN 16-081 研究中仅有 36% 的患者提供了可用于分析的血浆样本,该结果可能无法完全代表整个研究人群,未来仍需通过更大规模的前瞻性临床试验加以验证。

专家共识 5:对于放化疗后未进展的不可切除局部晚期 NSCLC 患者,建议给予 1~2 年的免疫巩固治疗;对于 III B 和 III C 期患者,可考虑进行 2 年的免疫巩固治疗(共识水平:98.7%;推荐等级:II 级)。

临床问题 6:不可切除局部晚期 NSCLC 患者,放化疗前给予诱导治疗是否可行?

目前尚无证据表明,在放化疗前给予诱导化疗可带来生存获益^[69]。然而,临床前研究表明,在原发肿瘤完整存在时进行免疫治疗,可能利用肿瘤本身较高水平的新抗原更有效地激活免疫系统,从而增强对微转移性的免疫监视能力^[70-71]。此外,诱导免疫治疗还可能通过增加 T 细胞数量和促进血管正常化来实现放疗增敏作用^[71-72]。基于上述机制,将免疫治疗提前至诱导阶段可能使更多患者获益。

AFT-16 研究是一项单臂、多中心、II 期临床研究,评估了阿替利珠单抗诱导治疗后行 cCRT 并序贯阿替利珠单抗巩固治疗在不可切除 III A~III B 期 NSCLC 患者中的疗效和安全性^[73-74]。该研究共纳入 62 例患者,中位 PFS 为 30.0 个月,12 和 24 个月的 PFS 率分别为 68.9% 和 54.2%;中位 OS 尚未达到,12 和 24 个月 OS 率分别为 87.0% 和 73.7%,≥3 级 TRAE 发生率为 48.4%,整体安全性可控。另一项 II 期单臂研究 APOLO 探讨了阿替利珠单抗联合化疗诱导治疗后行 cCRT,再接受阿替利珠单抗维持治疗 1 年的疗效^[75]。中位随访 25.3 个月时,意向治疗人群($n=38$ 例)的 12 个月 PFS 率和 OS 率分别为 68.4% 和 86.8%。诱导阶段 3/4 级 AE 发生率为 23.7%,cCRT 和免疫维持治疗阶段分别为 34.2% 和 13.2%。PACIFIC-BRAZIL(LACOG 2218)研究为一项 II 期单臂试验,评估了度伐利尤单抗联合化疗诱导治疗后行 cCRT 联合度伐利尤单抗,再序贯度伐利尤单抗巩固治疗的疗效^[76]。研究共入组 49 例患者,对进入免疫巩固治疗阶段的 40 例患者进行敏感性分析显示,12 个月 PFS 率为 66.4%,较对照组显著改善,12 个月 OS 率达 81.2%,≥3 级 TRAE 发生率为 82%。随机 II 期临床研究 CA209-7AL 比较了纳武利尤单抗联合化疗诱导后行 cCRT 并序贯纳武利尤单抗巩固治疗与单纯观察在不可切除局部晚期 NSCLC 患者中的疗效与安全性^[77]。研究将 172 例患者随机分成巩固治疗组与观察组,中位随访 22.8 个月时,巩固治疗组的中位 PFS 显著优于观察组(未达到 vs 12.2 个月; $HR=0.49, 95\%CI: 0.30\sim 0.79$)。与同期真实世界中 cCRT 后序贯免疫治疗的队列(中位 PFS 为 15.7 个月)相比,巩固治疗组也显示出更优的 PFS。巩固治疗组与观察组的 3/4 级毒性发生率分别为 9.3% 和 4.6%,两组肺炎的发生率相同(2.3%),但巩固治疗组中出现 1 例(1.2%)治疗相关肺炎死亡。进一步分析发现,高肿瘤突变负荷患者从巩固治疗中获得的中位 PFS 更长(未达到 vs 15.2 个月, $P=0.042$)。随机 II 期 InTRist 研究的初步结果显示,在伴大体积病灶(原发肿瘤最大径≥5 cm 或转移淋巴结短径≥2 cm)的不可切除 III 期 NSCLC 患者中,特瑞普利单抗联合化疗诱导治疗后行 cCRT 及特瑞普利单抗巩固治疗,可能带来短期疗效改善,且毒性可控^[78]。52 例患者在诱导阶段随机接受特瑞普利单抗联合化疗(联合组)或单纯化疗(化疗组),随后均接受 cCRT 及特瑞普利单抗巩固治疗。中位随访 13.1 个月时,两组中位 PFS 均未达到,但联合组的 PFS 显著优于化疗组($HR=0.25, 95\%CI: 0.07\sim 0.90$);联合组与化疗组的 12 个月 PFS 率分别为 89.4% 和 57.8%,肺炎发生率分别为 11.1% 和 4.0%。该方案的长期疗效与安全性仍需进

一步验证。Tang 等^[79]采用替雷利珠单抗联合化疗诱导治疗后行胸部放疗序贯替雷利珠单抗巩固治疗,纳入 30 例不可切除的Ⅲ期 NSCLC 患者。结果显示,12 个月 PFS 率为 86.7%,ORR 和 DCR 分别为 86.7% 和 96.7%,3~4 级 TRAE 的发生率为 20.0%。多项回顾性研究亦支持免疫诱导治疗的可行性。Wang 等^[80]收集了 75 例伴大块肿瘤、接受免疫联合化疗诱导治疗后行 cCRT 或 sCRT 的不可切除Ⅲ期 NSCLC 患者数据,结果显示诱导治疗后 ORR 为 76.1%,sCRT 后 ORR 达 86.7%,1 年及 2 年 PFS 率分别为 85.8% 和 64.2%,1 年及 2 年 OS 率分别为 91.5% 和 75.1%,≥3 级肺炎的发生率为 9.3%。Zhao 等^[81]回顾性分析了 91 例在 cCRT 前接受诱导化疗联合免疫治疗或单纯化疗的不可切除Ⅲ期 NSCLC 患者,结果显示,与单纯化疗诱导组相比,化疗联合免疫治疗诱导组的中位 PFS 显著延长(13.5 个月 vs 11.2 个月;HR=0.56;95%CI:0.32~0.97),放化疗后 ORR 更高(84.0% vs 65.9%;P=0.044),两组 TRAE 发生率相近。另一项回顾性队列研究纳入了 102 例接受免疫联合化疗诱导治疗后行放化疗的不可切除Ⅲ期 NSCLC 患者,发现 PD-L1 表达≥50% 的患者在部分缓解率、PFS 和 OS 方面均显著优于 PD-L1 表达<50% 的患者(部分缓解率:70.4% vs 45.3%;中位 PFS:未达到 vs 17.3 个月;中位 OS:未达到 vs 26.5 个月)^[82]。

此外,也有研究探索了其他诱导方案的可行性。一项Ⅰ期研究评估了 Tremelimumab 联合度伐利尤单抗在不可切除Ⅱ/Ⅲ期 NSCLC 患者中的安全性与可行性^[83]。结果显示,15 例患者中有 7 例发生≥3 级免疫相关 AE,其中 6 例来自 Tremelimumab 高剂量(300 mg)组,提示该剂量联合方案毒性不可接受;但在 11 例基线时存在多站 N₂ 或 N₃ 淋巴结转移的患者中,8 例在诱导免疫治疗后降期至 N₀/N₁ 或单站 N₂。一项单臂Ⅱ期研究评估了原发肿瘤 SBRT 后行 cCRT 及度伐利尤单抗巩固治疗在不可切除Ⅱ~Ⅲ期 NSCLC 患者中的疗效和安全性。61 例患者接受至少一次 SBRT,47 例接受至少 1 次度伐利尤单抗巩固治疗。中位随访 29.5 个月时,1 年 PFS 率为 62.7%,与历史对照相比差异无统计学意义(P=0.39);11 例(18%)发生严重 TRAE,4 例(7%)出现治疗相关死亡^[84]。目前正在开展的Ⅲ期 NRG Oncology LU008 研究(NCT05624996)将为不适宜手术的局晚期 NSCLC 患者在接受 cCRT 前接受 SBRT 提供更高级别证据。

基于以上结果,免疫单药或联合化疗诱导治疗已在不可切除局部晚期 NSCLC 患者中显示出初步疗效,尤其对于肿瘤负荷大或 PD-L1 表达≥50% 的患者可能获益更显著。但需注意的是,化免诱导治疗后放

化疗所致间质性肺炎的风险可能提高,应做好充分的评估和知情同意。目前尚无高级别证据支持诱导阶段使用单药化疗或放疗。

专家共识 6:对于肿瘤负荷大且全身状况允许的不可切除局部晚期 NSCLC 患者,可在严格筛选和多学科评估基础上,考虑在放化疗前给予免疫±化疗诱导治疗;目前证据主要来自Ⅱ期和回顾性研究,尚不足以作为普遍标准(共识水平:93.6%;推荐等级:Ⅱ级)。

临床问题 7:不可切除局部晚期 NSCLC 患者,放化疗后免疫巩固治疗药物如何选择?

自 2018 年以来,已有多款 PD-1/PD-L1 抑制剂,如卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗和度伐利尤单抗等,相继获批肺癌领域适应证,极大地改善了患者的预后,但同时也给临床医生在治疗过程中带来了药物选择的难题。

基于 PACIFIC 研究,FDA 和中国 NMPA 分别于 2018 年和 2019 年批准度伐利尤单抗作为不可切除Ⅲ期 NSCLC cCRT 后未进展患者的巩固治疗。此外,基于Ⅲ期 GEMSTONE-301 研究,2022 年 NMPA 批准舒格利单抗作为 cCRT 或 sCRT 后未进展的不可切除Ⅲ期 NSCLC 患者的巩固治疗。同时,基于这两项研究的阳性结果,2025 CSCO NSCLC 诊疗指南将度伐利尤单抗和舒格利单抗巩固治疗作为Ⅰ级推荐^[13]。除上述两种 PD-L1 抑制剂外,其他 PD-1/PD-L1 抑制剂在Ⅱ期临床研究(如 COAST、BTCRC LUN 16-081、NCT04749394、LUN14-179 等)中也显示出潜在的疗效与可接受的安全性^[31,33-34,58],但其临床应用仍需要大型Ⅲ期随机对照研究进一步验证。

专家共识 7:对于不可切除局部晚期 NSCLC 患者,基于 PACIFIC 与 GEMSTONE-301 Ⅲ期研究结果,推荐使用已获批适应证的度伐利尤单抗和舒格利单抗作为放化疗后的免疫单药巩固治疗药物(共识水平:100%;推荐等级:Ⅰ级)。

临床问题 8:不可切除局部晚期 NSCLC 患者,PACIFIC 模式基础上哪些患者可用“减法”?“减法”的模式有哪些?

放疗联合免疫治疗在晚期 NSCLC 中显示出积极的生存结局以及良好的安全性^[85-86],为评估不可切除局部晚期 NSCLC 的降阶治疗策略提供了可能。基础研究表明,同步免疫治疗时即使放疗剂量较低也能起到局部控制作用,但尚未在临床中得到验证^[87],同时减少或省略化疗可能影响疗效。因此,在 PACIFIC 模式基础上进行“减法”治疗(如去化疗、降低放疗剂量等)目前可能只能应用于体力状况较差(如老年患者)和(或)最有可能获益于免疫治疗的患者(如 PD-L1 高表达)。目前已有多项放疗联合度伐利尤单抗应用于

不适合接受化疗的不可切除 III 期 NSCLC 患者的 II 期临床研究公布了结果。DUART 研究纳入 102 例不适合化疗的老年及体弱患者,接受根治性放疗(60 Gy \pm 10%或生物等效剂量)或姑息放疗(40~ $<$ 54 Gy 或生物等效剂量),放疗后未进展者序贯度伐利尤单抗治疗。患者中位年龄 79 岁,9.8%的患者在首次给药后 6 个月内出现 3~4 级 TRAE,中位 PFS 为 9.2 个月,中位 OS 为 21.1 个月。根治性放疗的疗效相比姑息放疗更佳,两组的 ORR 分别为 34.0%和 24.5%,中位 PFS 分别为 10.3 个月和 7.6 个月,中位 OS 分别为 21.1 个月和 16.8 个月^[88-89]。SPIRAL-RT 研究纳入了 33 例不适合放化疗的 III 期 NSCLC 患者,给予放疗(54~66 Gy)后序贯度伐利尤单抗治疗,患者中位年龄 79 岁,ORR 为 42.4%,1 年 PFS 率为 39.1%,中位 PFS 为 8.9 个月,中位 OS 为 20.8 个月, \geq 3 级 AE 的发生率为 39.4%^[90]。DART 研究为一项 II 期单臂试验,评估了在不适合 cCRT 的局晚期 NSCLC 患者中采用放疗(60 Gy/30 次)同步度伐利尤单抗,并序贯度伐利尤单抗巩固治疗方案的疗效和安全性,入组患者不论 PD-L1 表达状态^[91]。中期分析显示,中位随访 12 个月时,27 例患者中出现 3 例严重 TRAE,包括 1 例 5 级肺炎;1 年 PFS 与 OS 率分别为 51.8%与 74.7%,中位 OS 为 22.8 个月,疗效优于历史对照。然而,另一项采用相同方案的 II 期研究在纳入 10 例患者后因疗效不佳提前终止^[92]。中位随访 12 个月时,12 个月的 PFS 率为 20%,其中 PD-L1 表达 \geq 1%患者为 50%,PD-L1 表达 $<$ 1%或表达未知者为 0;PD-L1 表达 \geq 1%患者的中位 OS 未达到,PD-L1 表达 $<$ 1%与 PD-L1 表达未知的患者中位 OS 分别为 10.5 个月和 7 个月;安全性方面,出现多例 \geq 3 级 TRAE,包括 2 例致死性肺部事件;II 期 SPRINT 研究在 25 例 PD-L1 表达 \geq 50%的不可切除局晚期 NSCLC 患者中评估了帕博利珠单抗诱导治疗后行胸部放疗(大病灶:55 Gy/20 次;小病灶:48 Gy/20 次),再序贯帕博利珠单抗巩固治疗的疗效^[93]。结果显示,ORR 为 48%,中位 PFS 为 26 个月,1 年 PFS 率为 76%,1 年和 2 年 OS 率分别为 92%和 76%,3 级 TRAE 发生率较低,未发生 4 级以上 AE^[93]。I 期 NRG-LU004 研究发现,在 PD-L1 高表达($>$ 50%)的不可切除局晚期 NSCLC 患者中,度伐利尤单抗联合不同分割模式的放疗(无论是 60 Gy/15 次还是 60 Gy/30 次)安全可行^[94]。I 期 PARTICLE-D 研究探索了度伐利尤单抗联合大分割质子放疗(60 Gy/20 次)在不适合或不接受 cCRT 患者中的安全性,结果显示短期耐受性良好,但报告了 3 例治疗相关死亡(包括 2 例迟发性气管坏死)^[95]。单臂 II 期 DOLPHIN 研究评估了放疗(60 Gy)联合度伐利尤单抗在 PD-L1 阳性不可切除局

部晚期 NSCLC 患者中的疗效,研究共纳入 35 例患者,中位 PFS 达 25.6 个月,1 年 PFS 率高达 72.1%,ORR 达 90.9%,3~4 级 AE 的发生率为 52.9%,总体安全性可耐受^[96]。上述研究表明,在老年或 PD-L1 阳性不可切除局部晚期 NSCLC 患者中采用“去化疗”等减法策略具有良好的疗效和可控的安全性,但目前仍缺乏大型 III 期临床研究证实,其与标准 PACIFIC 模式的疗效对比尚未明确。

此外,II 期 WJOG11819L 研究探索了在 PD-L1 表达 \geq 50%的局晚期 NSCLC 患者中采用“去放疗”模式(帕博利珠单抗联合化疗)的疗效^[97]。21 例患者的中位 PFS 与 OS 均未达到,2 年 PFS 率与 OS 率分别为 67%与 85%,ORR 为 81%,DCR 达 95%,且 PD-L1 肿瘤比例评分较高者获得了更高的缓解率和 2 年 PFS 率。另有研究提示,放化疗后 MRD 阴性患者可能无需免疫巩固治疗^[98]。该研究前瞻性分析了 139 例接受 sCRT/cCRT 的不可手术局晚期 NSCLC 患者,所有患者均接受根治性放疗(56~66 Gy)。结果显示,放疗中期及放疗后循环肿瘤 DNA 均未检出的患者,无论是否接受免疫巩固治疗,其中位 PFS 均无显著差异(20.3 个月 *vs* 22.9 个月;*HR*=0.95,95%*CI*:0.38~2.38);放疗后 MRD 阴性患者的 2 年 PFS 率高达 88.4%,且免疫巩固治疗未带来额外生存获益。

专家共识 8:基于小样本量 II 期研究,对于不适合化疗(如老年、ECOG 评分 2 分等)的不可切除局部晚期 NSCLC 患者,可考虑在 PACIFIC 模式基础上进行“减法”治疗,“减法”治疗模式主要为“去化疗”模式;其他“减法”模式(“去放疗”或“去免疫巩固治疗”)仍有待更多高级别证据(共识水平:94.9%;推荐等级:II 级)。

临床问题 9:对于驱动基因阳性不可切除局部晚期 NSCLC 患者,放化疗后免疫巩固治疗是否适用?

根据 NCCN 和 ESMO NSCLC 诊疗指南,对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)突变阳性的不可切除局部晚期 NSCLC 患者应使用奥希替尼作为放化疗后的巩固治疗,而不推荐使用免疫巩固治疗^[13-14,99-100]。LAURA 研究是一项针对奥希替尼对比安慰剂用于放化疗后疾病未出现进展的、III 期不可切除 *EGFR* 突变 NSCLC 患者的国际多中心 III 期随机对照研究,共计纳入 216 例患者。研究结果显示,奥希替尼组和安慰剂组的中位 PFS 分别为 39.1 个月和 5.6 个月(*HR*=0.16,95%*CI*:0.10~0.24,*P* $<$ 0.001),中位 OS 尚未成熟;安全性方面,两组 \geq 3 级 AE 发生率分别为 35.0%和 12.0%,放射性肺炎的发生率分别为 48.0%和 38.0%,大多为 1~2 级^[101]。然而在免疫治疗方面,驱动基因阳性的患者整体上并不属于这一治疗的获益人群。PACIFIC 研究对 35 例 *EGFR* 突变患者进行的事后亚组分析显

示,度伐利尤单抗组的 PFS 和 OS 与安慰剂组相似(PFS: $HR=0.91, 95\%CI: 0.39\sim 2.13$; OS: $HR=1.02, 95\%CI: 0.39\sim 2.63$),无生存获益^[100]。一项全球多中心回顾性研究比较了 136 例接受 cCRT 的Ⅲ期 EGFR 突变 NSCLC 患者分别接受奥希替尼巩固治疗、度伐利尤单抗巩固治疗或仅随访观察的结局^[102]。中位随访 46 个月时,奥希替尼巩固治疗组的 24 个月真实世界 PFS 率(86%)显著优于度伐利尤单抗组(30%)和观察组(27%),而度伐利尤单抗组与观察组之间的真实世界 PFS 无显著差异;三组之间 OS 差异无统计学意义,可能与随访时间不足有关。奥希替尼组和度伐利尤单抗组的 ≥ 3 级 TRAE 发生率分别为 6.1%和 18%。多项回顾性真实世界研究进一步显示,放疗后行度伐利尤单抗巩固治疗未能给 EGFR 突变、*BRAF V600E* 突变、人表皮生长因子受体 2(human epidermal factor receptor 2, *HER2*)突变及间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)重排的不可切除局部晚期 NSCLC 患者带来生存获益^[103-105]。然而,近期日本两项回顾性研究均发现,在不可手术Ⅲ期 EGFR 突变 NSCLC 患者中,cCRT 后使用度伐利尤单抗相较于单纯 cCRT 可显著改善 PFS,但两组中位 OS 无显著差异^[106-107]。多项真实世界研究还比较了驱动基因阳性与阴性患者在 cCRT 联合度伐利尤单抗治疗中的生存差异^[108-110]。日本 H0T2101 研究显示,在接受 cCRT 联合度伐利尤单抗治疗的患者中,EGFR 阳性的患者($n=45$)与阴性患者($n=247$)的中位 PFS 无统计学差异(23.0 个月 vs 24.2 个月; $HR=1.03, 95\%CI: 0.64\sim 1.67$),中位 OS 均未达到,但阳性组有 OS 改善趋势($HR=0.42, 95\%CI: 0.20\sim 0.86, P=0.08$)^[108]。韩国 LU-22-18 研究也发现,在 EGFR 或 ALK 突变患者($n=60$)与野生型患者($n=279$)中,cCRT 联合度伐利尤单抗治疗的 PFS(21.0 个月 vs 21.4 个月, $P=0.74$)与 OS(均未达到 vs 45.0 个月, $P=0.29$)均无显著差异^[109]。瑞典一项研究发现,在仅接受 cCRT 的患者中, KRAS 突变患者($n=35$)的 OS 和 PFS 明显不及 KRAS 野生型患者($n=35$),但在 cCRT 联合度伐利尤单抗治疗的患者中, KRAS 突变($n=11$)与野生型患者($n=99$)的 PFS 和 OS 均无显著差异^[110]。Riudavet 等^[103]的一项多中心回顾性研究共计纳入 323 例放疗后接受度伐利尤单抗巩固治疗的患者,其中 43 例为驱动基因阳性(26 例 KRAS 突变,8 例 EGFR 突变,5 例 BRAF 突变,4 例 ALK 重排),发现驱动基因阳性与阴性患者的 PFS 无显著差异(14.9 个月 vs 18 个月, $P=1.0$),但亚组分析发现,只有携带 KRAS G12C 突变的患者可以从度伐利尤单抗巩固治疗中显著获益,中位 PFS 尚未达到。另一项国际多中心回顾性研究纳入了 271 例

接受 cCRT 的不可切除Ⅲ期 NSCLC 患者,其中 130 例接受了度伐利尤单抗巩固治疗,66 例携带驱动基因改变(41 例 KRAS 突变,21 例罕见突变,4 例 EGFR 突变)^[111]。结果显示,在驱动基因阳性(不含常见 EGFR 突变)患者中,接受度伐利尤单抗治疗的患者中位 PFS 显著更长(12.3 个月 vs 7.6 个月, $P=0.038$),在仅 KRAS 突变和仅罕见突变的患者中,接受度伐利尤单抗巩固治疗的 PFS(KRAS 突变:12.3 个月 vs 7.2 个月;罕见突变:12.9 个月 vs 7.6 个月)和 OS(分别为未达到 vs 16.2 个月和 21.3 个月 vs 14.9 个月)均获益^[111]。

在免疫治疗期间或之后使用酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是否会增加患者的 AE 风险还尚不明确。一项回顾性研究显示,在免疫治疗后接受奥希替尼治疗的 EGFR 突变患者中,约 15%的患者会发生免疫相关 SAE,其中 80%的患者需要住院治疗^[112]。然而,也有回顾性研究发现,cCRT 联合度伐利尤单抗并未显著增加后续 TKI 治疗中 ≥ 3 级 AE 的发生率^[106-107]。值得注意的是,度伐利尤单抗末次治疗后 6 个月内开始奥希替尼治疗的患者,其 ≥ 3 级肺炎发生率显著高于在 6 个月后才开始治疗者(17.6% vs 0, $P=0.048$)^[106],提示合理间隔用药有助于提高安全性。

专家共识 9:对于 EGFR 突变阳性不可切除局部晚期 NSCLC 患者,建议首选靶向药物作为巩固治疗。目前,免疫巩固治疗在 ALK 重排不可切除局部晚期 NSCLC 患者中应用的高级别循证医学证据尚不充分。KRAS 和其他罕见突变的患者可能从免疫巩固治疗中获益,但仍需大量前瞻性研究进一步验证(共识水平:93.0%;推荐等级:Ⅱ级)。

2.3 晚期 NSCLC

临床问题 10:晚期颅外寡转移的 NSCLC 患者,是否考虑在标准免疫治疗的基础上加用放疗?何时介入?

约有 50%的晚期 NSCLC 患者在初诊时被发现有寡转移性疾病(即 ≤ 5 个转移灶),其中常见的寡转移病灶为骨骼、脑、肾上腺和肝脏^[113-114]。根据转移灶的出现时间,可以进一步分为同时性寡转移(即在初次诊断肺原发性肿瘤时同时存在的寡转移)和异时性寡转移(在治疗至少 3 个月后才出现的寡转移)^[114]。2023 版 ASTRO/ESTRO 发布的《NSCLC 寡转移诊疗指南》中,对于寡转移 NSCLC 患者,在标准系统治疗的基础上,强烈推荐将局部治疗〔包括放疗和(或)手术〕作为局部原发病灶和所有寡转移灶的治疗方式。其中对于同时性寡转移灶,在局部治疗之前,建议先进行至少 3 个月的全身系统治疗;而对于有症状的病灶,应优先进行局部治疗^[115]。尽管如此,对于颅外寡转移病

灶,在免疫维持治疗期间联合放疗能否带来额外获益,以及放疗介入的最佳时机,目前尚无明确定论。

一项单臂 II 期研究评估了局部治疗后帕博利珠单抗在同时性或异时性寡转移 NSCLC 患者中的疗效,此研究共纳入 45 例患者,结果显示,中位 PFS 达 19.1 个月,显著高于历史对照(6.6 个月),中位 OS 达 41.6 个月;安全性方面,总体可耐受,5 例(11%)患者发生肺炎,均接受过胸部放疗^[116]。SABRcure 研究为一项多中心 II 期试验,患者先接受度伐利尤单抗联合化疗,随后行放疗(如条件允许采用 SABR 或根治性放疗),并继续度伐利尤单抗维持治疗^[117]。研究共计纳入 35 例患者,其中 28 例(80%)接受了放疗,23 例(65.7%)接受了 SABR,结果显示,患者的中位 PFS 为 10.4 个月,1 年 OS 率为 73.6%,ORR 为 71.9%;亚组分析显示,接受放疗和 SABR 人群的中位 PFS 分别为 18.7 个月和 24.3 个月;安全性方面, ≥ 3 级 AE 的发生率为 57.1%,SAE 的发生率为 45.7%,免疫相关 AE 的发生率为 34.3%^[117]。一项回顾性真实世界研究评估了 24 例获得性免疫耐药后出现寡进展的 NSCLC 患者接受免疫治疗联合 SBRT 的疗效和安全性,患者在寡进展前的总体反应需为完全或部分缓解,结果显示,寡进展后接受免疫联合 SBRT 患者的中位 PFS 为 11 个月,中位 OS 为 34 个月,中位局部控制时间为 43 个月,1 年和 2 年局部控制率分别为 100.0%和 81.8%,5 例(20.8%)发生 3~4 级 AE,其中有 2 例患者发生 3 级放射相关 AE,分别为放射性肺炎和放射性脑水肿^[118]。然而,II/III 期随机研究 NRG-LU002 共纳入 215 例一线系统治疗稳定后的晚期寡转移 NSCLC 患者,随机分至系统维持治疗组或局部治疗〔放疗和(或)手术〕联合系统治疗维持组,结果显示,在全人群及接受免疫治疗的 186 例患者中,联合局部治疗并未显著改善 PFS($HR=0.90$)或 OS($HR=1.05$),且联合组 ≥ 2 级 TRAE 发生率(84% vs 73%)和 ≥ 3 级肺炎发生率(10% vs 1%)更高^[119]。由于 II 期阶段未达到预设的 PFS 终点($HR<0.83$),该研究已终止 III 期入组。上述研究提示,在免疫维持治疗期间联合放疗是否能带来额外获益尚存争议,仍需更多大样本量多中心随机对照试验进一步评估。然而,在特定人群中,如 PD-L1 阴性或低表达患者以及存在骨转移者,放疗联合免疫治疗可能具有一定潜力。一项多中心回顾性研究评估了不同 PD-L1 表达水平下巩固放疗联合免疫治疗的疗效,共纳入 240 例寡转移 NSCLC 患者,研究发现,巩固放疗可显著降低全队列以及 PD-L1 肿瘤比例评分 0~49%亚组的原发灶进展风险^[120]。在 PD-L1 低表达或阴性患者中,联合治疗可显著改善生存结局。提示 PD-L1 表达水平或可作为筛选潜在获益人群的生物标志物。一项回顾性研究比较了接受免疫治疗的

骨转移晚期 NSCLC 患者联合或未联合放疗对生存的影响,共纳入 1 778 例患者,与单纯免疫治疗相比,放疗联合免疫治疗组的 30 d 及 90 d 生存率更高^[121]。另一项回顾性研究分析也发现,在免疫治疗期间因症状性骨转移接受姑息性放疗的患者($n=10$),其 PFS 和 OS 优于未接受骨转移灶放疗的患者($n=30$)^[122]。但这些研究均为回顾性研究,且样本量有限,其结果仍需进一步验证。

此外,多项研究探讨了在系统维持治疗期间出现寡进展的患者中联合放疗的价值。一项回顾性研究纳入 698 例免疫治疗后获得部分缓解或疾病稳定的转移性 NSCLC 患者(包括 155 例寡转移和 543 例多发转移),其中 133 例出现寡残留病灶,43 例接受了局部治疗(90.7%为放疗),所有患者均继续接受系统治疗,结果显示,接受局部治疗的患者中位 PFS 显著优于未接受者(18.0 个月 vs 10.0 个月; $HR=0.58$,95%CI: 0.40~0.85),两组 ≥ 3 级 TRAE 发生率相似^[123]。另一项回顾性研究分析了 36 例在一线帕博利珠单抗治疗期间出现寡进展的转移性 NSCLC 患者,所有患者在持续接受帕博利珠单抗治疗的同时对进展病灶实施消融放疗,结果显示,首次寡进展后的中位至下次系统治疗时间为 19.6 个月,中位 PFS 为 12 个月,中位 OS 未达到;放疗病灶的 ORR 为 70.2%;未报告严重放疗相关 AE,3 例出现了严重免疫相关 AE^[124]。还有一项回顾性研究评估了 15 例寡进展晚期 NSCLC 患者接受 SBRT 后序贯免疫治疗的结局,结果显示,进展后的中位 PFS 和 OS 分别为 26 个月和 30 个月,1 年局部控制率为 77.9%,TRAE 可控,未观察到 4 级 AE^[125]。上述研究表明,对于免疫治疗期间出现寡进展的晚期 NSCLC 患者,联合放疗安全性可接受,且显示出潜在疗效,但其确切获益仍需 III 期随机对照试验进一步确认。

专家共识 10:对于晚期颅外寡转移 NSCLC 患者,免疫联合放疗能否带来额外获益目前仍不明确,建议在充分评估获益-风险比并经多学科讨论后,个体化决定是否联合放疗。特定亚组(如 PD-L1 阴性或低表达、伴骨转移者)以及系统治疗后出现寡进展的患者,可考虑在免疫治疗的基础上添加放疗,但其疗效和安全性仍需要高级别循证医学证据进一步验证。免疫和放疗具体的应用时机和顺序建议进行多学科团队评估。对于有症状的寡转移患者,推荐优先进行局部治疗(共识水平:97.4%;推荐等级:II 级)。

临床问题 11:多发转移的晚期 NSCLC 患者,是否考虑在标准治疗的基础上加入放疗?

尽管局部治疗被证实可改善寡转移 NSCLC 患者的预后,但大多数晚期 NSCLC 患者在确诊时通常表现为广泛转移,常以药物治疗为主,局部治疗在多发转

移 NSCLC 中的作用仍未完全阐明。COSINR 研究是一项评估纳武利尤单抗联合伊匹木单抗序贯或同步多部位 SBRT 一线治疗晚期 NSCLC 患者的 I 期临床研究,此研究未对转移灶的数量进行限制,放疗时,优先考虑照射大型、有症状的转移灶^[126-127]。研究共分为剂量探索队列和剂量扩展队列,剂量探索队列共计纳入 37 例患者,随机分配至同步治疗组($n=18$)或序贯治疗组($n=19$),结果显示,在同步治疗组,未发现剂量限制毒性,而序贯治疗组中则有 50% 的患者发生肺炎,后续经过严格限制危及器官剂量,未再发生;疗效方面,同步治疗组的中位 PFS 为 7.9 个月,而序贯治疗组则为 4.7 个月,但两组间差异无统计学意义($P=0.43$)^[126]。基于此结果,剂量扩展队列中纳入的 38 例患者接受同步治疗,研究共计纳入 75 例患者,ORR 为 54.2%,DCR 为 66.7%,中位 PFS 达 5.7 个月,中位 OS 达 34 个月^[127]。此研究结果初步提示,多发转移的初治 NSCLC 患者可以从免疫联合 SBRT 中获益。一项多中心、随机、II 期临床研究纳入 78 例原发性或获得性免疫耐药的转移性 NSCLC 患者,并比较了耐药后应用度伐利尤单抗联合 Tremelimumab 联合或不联合低剂量放疗或大分割放疗的疗效和安全性,结果显示,仅度伐利尤单抗联合 Tremelimumab 组,联合低剂量放疗组以及联合大分割放疗组间的 ORR 差异无统计学意义(11.5% vs 7.7% vs 11.5%);此外,与仅度伐利尤单抗联合 Tremelimumab 组相比,联合低剂量放疗组或联合大分割放疗组的 PFS($HR=0.83$, 90%CI: 0.50~1.38, $P=0.55$; $HR=0.81$, 90%CI: 0.60~1.58, $P=0.92$)以及 OS($HR=0.61$, 90%CI: 0.30~1.22, $P=0.24$ 和 $HR=0.72$, 90%CI: 0.36~1.45, $P=0.44$)也均未观察到显著获益,而在安全性方面,3 组 SAE 的发生率分别为 15.0%、31.0% 和 12.0%^[128]。以上结果提示,免疫耐药后,再在免疫治疗的基础上加入放疗患者获益需要进一步探索。单臂 II 期 NJLGC 1902 研究则评估了放疗联合帕博利珠单抗与化疗在初治转移性 NSCLC 患者中的疗效与安全性,患者在放疗(30 Gy/10 次)开始后 1 周内接受免疫联合化疗^[129-130]。在 37 例可评估疗效的患者中,12 个月 PFS 率为 44.3%,达到研究主要终点;中位 PFS 为 8.4 个月,中位 OS 为 30.1 个月,ORR 为 67.6%,DCR 为 89.2%;3~4 级 AE 发生率为 65.8%,放射性肺炎发生率为 26.3%,其中 2 例为 3 级,1 例为 5 级。另一项单臂 II 期 SWORD 研究则评估了信迪利单抗联合 SBRT 及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)治疗转移性 NSCLC 的疗效与安全性,信迪利单抗与 GM-CSF 均在 SBRT 结束后 3 周内开始使用^[131]。中位随访 32.1 个月时,49 例可评估患者中

18 例(36.7%)获得客观缓解,达到主要终点;中位 PFS 和 OS 分别为 5.9 个月和 18.4 个月;3 级 TRAE 发生率为 11.8%,未出现 4~5 级 TRAE。此外,一项 I 期临床研究评估了 Varlilumab 联合阿替利珠单抗及针对肺部病灶的 SBRT[(40~50) Gy/(4~10)次]在既往 PD-L1 治疗进展的晚期或转移性 NSCLC 患者中的安全性及临床获益,14 例患者中 50% 出现 ≥ 3 级 TRAE,无治疗相关死亡;在 12 例可评估患者中,临床获益率为 25%,中位 PFS 和 OS 分别为 2.0 个月和 6.4 个月,提示该联合方案安全性可接受,但临床获益有限^[132]。但需要注意的是,放疗可诱导肿瘤细胞表达 EGFR 配体 Amphiregulin,该分子可将表达 EGFR 的髓系细胞重编程为免疫抑制性表型,并降低其吞噬功能,从而在一定条件下促进远处转移灶的生长,提示放疗可能存在促转移的坏远隔效应^[133]。

专家共识 11:对于多发转移的初治患者,在免疫治疗的基础上行 SBRT 可能使患者获益,但缺乏高质量的循证医学证据,建议患者入组临床研究。免疫耐药后,特别是原发性耐药,加入放疗的获益需要个体化评估风险与获益比,在缺乏有力证据的情况下,与患者充分知情沟通(共识水平:96.8%;推荐等级:II 级)。

临床问题 12:晚期 NSCLC 患者采用放疗联合免疫治疗时,放疗的分割策略是什么?

放疗联合免疫治疗时,放疗的分割方式也是一个需要仔细权衡的重要因素。既往研究显示,不同分割方式对免疫系统的影响存在差异:低剂量放疗(单剂量, < 2 Gy)通过调节巨噬细胞的分泌功能,促进抗炎性免疫反应和血管正常化;而单次大剂量(5~10 Gy)和大分割(8 Gy \times 3)放疗可通过增强肿瘤免疫原性、促进免疫细胞浸润等方式诱导抗肿瘤免疫反应;当单次剂量 > 15 Gy 时,可通过坏死和(或)衰老诱导肿瘤细胞死亡,但无法诱发促免疫原性反应,进而可能无法与免疫治疗产生协同作用^[134]。有研究指出,淋巴细胞减少与接受免疫治疗的 NSCLC 患者预后不良密切相关,多次放疗、多个照射部位以及高剂量放疗(≥ 50 Gy)均会增加放疗相关淋巴细胞减少症的风险,而 SBRT 则会降低这一风险^[135]。

一项随机 I/II 期临床研究探索了帕博利珠单抗联合或不联合放疗(SBRT, 50 Gy/4 次或传统低分割放疗, 45 Gy/15 次)治疗转移性 NSCLC 患者的疗效和安全性,单药治疗组允许进行挽救性 SBRT 或传统放疗,研究共计纳入 100 例患者,结果显示,尽管在总体人群中,与单药治疗组相比,联合治疗组未观察到 ORR(22% vs 25%, $P=0.99$)和 PFS(9.1 个月 vs 5.1 个月, $P=0.52$)的显著获益,但进一步以放疗方式分层,发现与联合传统放疗组相比,联合 SBRT 组的 ORR(38% vs 10%, $P=0.11$)和 PFS(20.8 个月 vs

6.8 个月, $P=0.03$) 均有所改善; 安全性方面, 总体可耐受, 联合治疗组 3~4 级 AE 的发生率较低, 同时联合 SBRT 组在淋巴细胞计数降低方面也优于传统放疗组 (19% vs 47%, $P=0.003$)^[86]。另一项真实世界研究也证实了对于放免联合的晚期 NSCLC 患者, 相较于传统放疗分割方式, SBRT 联合免疫治疗可显著改善患者的 PFS ($HR=0.58$, 95% CI: 0.38~0.87, $P=0.013$) 和 OS ($HR=0.54$, 95% CI: 0.33~0.90, $P=0.031$)^[136]。以上研究结果提示, 与传统分割方式相比, SBRT 更适合作为晚期 NSCLC 免疫联合治疗的“搭档”。根据 COSINR 研究, 建议在免疫治疗联合 SBRT 一线治疗晚期 NSCLC 时采用 30 Gy/3 次 (骨、脊椎或椎旁)、45 Gy/3 次 (周围型肺癌、肝、腹或盆腔) 以及 50 Gy/5 次 (中央型肺癌、纵隔/颈淋巴结、腋窝淋巴结) 的放疗剂量^[126]。

Zhou 等^[137]的 I 期临床研究纳入 29 例未经治疗的 PD-L1 阳性转移性 NSCLC 患者, 同时给予用于大病灶的低剂量放疗 (2 Gy/1 次、4 Gy/2 次或 10 Gy/5 次) 以及用于小病灶的 SBRT (30 Gy/3 次), 随后给予信迪利单抗治疗, 结果显示, 患者整体耐受性良好, ≥ 3 级 AE 的发生率为 20.7%, 免疫相关 AE 的发生率为 58.6%, 7 例患者发生 2~3 级肺炎; 疗效方面, ORR 以及证实的 ORR 分别为 60.7% 和 57.1%, 中位 PFS 为 8.6 个月, 中位 OS 尚未达到。此研究提示, 信迪利单抗与低剂量放疗和 SBRT 的结合, 可能是晚期 NSCLC 治疗的可选策略, 但证据级别较低, 仍需更多循证医学证据支持。一项单臂 II 期临床研究发现, 高剂量放疗 (最常用剂量为 40 Gy/10 次) 联合免疫治疗转移性 NSCLC 患者 ($n=45$), 24 周 PFS 为 60%, 显著高于历史对照的 35%, 中位 PFS 和 OS 分别为 6.9 个月和 27.4 个月, 且局部复发率极低, 3 年累计发生率为 5%, 共观察到 2 例 (5%) 剂量限制性毒性, 包括 1 例 5 级放射性肺炎^[138]。

专家共识 12: 晚期 NSCLC 患者采用放疗联合免疫治疗时, 放疗最优分割策略的相关临床研究证据不足, 建议依据病灶的位置、大小等因素决定具体的放疗分割策略, 当传统放疗和 SBRT 都可使用时, 优先推荐 SBRT (共识水平: 98.7%; 推荐等级: II 级)。

临床问题 13: 脑转移的晚期 NSCLC 患者, 是否会考虑在系统治疗的基础上联合放疗? 放疗方式和剂量如何考量?

晚期 NSCLC 患者中, 约 25%~40% 的患者在初诊时就发生了脑转移, 另有约 40% 的患者会在整个病程的某个阶段出现脑转移, 严重影响患者预后^[139]。对于脑转移患者, 局部治疗是标准治疗手段, 包括手术、立体定向放射外科 (stereotactic radiosurgery, SRS) 和全脑放疗 (whole-brain radiation therapy,

WBRT), 而 NCCN 中枢神经系统诊疗指南中则建议对于无症状脑转移患者应先进行全身系统治疗而非局部治疗^[140]。目前已有多项临床研究探索了免疫单药治疗、双免疫治疗, 以及免疫联合化疗在无症状脑转移 NSCLC 患者中的应用, 发现这 3 种治疗模式均可使无症状脑转移患者获益, 尤其是免疫联合化疗这一方案^[141-144]。

在无症状脑转移患者中, 多项研究显示免疫单药治疗亦可带来获益。II 期 FIR 研究显示, 阿替利珠单抗在 PD-L1 阳性经治脑转移患者中 ORR 为 21%, 中位 PFS 为 2.5 个月, 中位 OS 为 6.8 个月, 安全性可控^[145]。III 期 OKA 研究的探索性分析显示, 在经治无症状脑转移患者中 (不论 PD-L1 表达状态), 阿替利珠单抗较多西他赛显示出 OS 获益趋势 (16.0 个月 vs 11.9 个月; $HR=0.74$, 95% CI: 0.49~1.13), 并延缓新发症状性脑病灶出现时间, 同时具有更好的安全性^[146]。一项 II 期研究显示, 帕博利珠单抗在未经免疫治疗的 PD-L1 $\geq 1\%$ 无症状脑转移患者中, 颅内缓解率为 29.7%, 中位 PFS 为 1.9 个月, 中位 OS 为 9.9 个月, 严重 TRAE 发生率为 14%, 未报告治疗相关死亡^[147]。Crinò 等^[141]报道, 纳武利尤单抗在经治无症状脑转移非鳞状 NSCLC 患者中, ORR 和 DCR 分别为 17% 和 39%, 中位 PFS 为 3 个月, 中位 OS 为 8.6 个月, 3~4 级 TEAE 的发生率为 7%。

在初治无症状脑转移患者中, 双免疫联合或免疫联合化疗也显示出疗效。III 期 CheckMate 227 研究的事后分析显示, 在未接受过化疗的无症状脑转移患者中, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 ($n=69$) 较化疗 ($n=66$) 显著改善 OS (18.8 个月 vs 13.7 个月; $HR=0.57$, 95% CI: 0.38~0.85), 且未出现新的安全性信号^[142]。III 期 CheckMate 9LA 研究的探索性分析显示, 无论是否伴脑转移, 双免疫 (纳武利尤单抗+伊匹木单抗) 联合化疗均较单纯化疗显著改善 OS、全身 PFS 和颅内 PFS, 长期随访安全性良好^[148]。单臂 II 期 Atezo-Brain 研究评估了阿替利珠单抗联合化疗在初治无症状脑转移晚期非鳞状 NSCLC 患者中的疗效, 结果显示, 颅内中位 PFS 为 6.9 个月, 全身中位 PFS 为 8.9 个月, 中位 OS 为 11.8 个月, 2 年 OS 率为 27.5%, 前 9 周内 3~4 级 AE 发生率为 27.5%, 未报告 5 级 AE, 提示该方案具有一定疗效且安全性可接受^[143]。III 期 KEYNOTE-189 研究的探索性分析显示, 无论是否伴脑转移, 帕博利珠单抗联合化疗均较安慰剂联合化疗显著改善 PFS 和 OS; 在脑转移患者中, 联合组中位 OS 为 19.2 个月, 显著优于对照组的 7.5 个月 ($HR=0.41$, 95% CI: 0.24~0.67)^[149]。

临床前研究发现, 硬脑膜中存在功能性淋巴管, 可携带脑脊液中的免疫细胞进入颈深淋巴结, 而免疫治

疗可以诱导免疫活性 T 细胞活化,并通过脑膜淋巴管系统和颈深淋巴结与颅内中枢神经系统的免疫系统交互^[150];另一方面,放疗可以改变免疫微环境,与免疫治疗联合可能协同作用于脑转移病灶。因此,有研究者指出对于有放疗指征的脑转移 NSCLC 患者(如存在颅内高压症状),应积极考虑联合免疫治疗^[151]。一项纳入 19 项 NSCLC 脑转移相关研究的 Meta 分析显示,与仅接受脑部放疗组相比,免疫治疗联合脑部放疗组的 OS 显著获益($HR=0.77, 95\%CI:0.71\sim0.83, P<0.001$),但未增加 3~4 级神经系统 AE 的风险($RR=0.91, 95\%CI:0.41\sim2.02, P=0.809$);此外,放疗同步免疫治疗的生存获益优于序贯治疗^[152]。另外,一项多中心、单臂、II 期 C-Brain 研究探索了卡瑞利珠单抗和含铂化疗联合脑部放疗(SRS 或 WBRT)一线治疗晚期 NSCLC 脑转移患者的疗效和安全性,共纳入 65 例患者,其中 71% 的患者存在脑转移症状,中位随访时间 14.1 个月时,中位颅内 PFS 为 16.1 个月,中位 PFS 为 10.7 个月,6 个月 PFS 率为 71.7%,中位 OS 为 20.9 个月;颅内 ORR 为 78.5%,DCR 为 98.5%;全身 ORR 为 69.2%,DCR 为 93.8%,3~4 级 AE 的发生率为 55%^[153]。随机对照研究 CTONG 2003 比较了卡瑞利珠单抗联合化疗和脑部放疗(SRS 或 WBRT)与安慰剂联合放化疗一线治疗晚期脑转移 NSCLC 患者的疗效,该研究共纳入 60 例患者,卡瑞利珠单抗组和安慰剂组各有 37.5% 和 39.3% 的患者存在脑转移症状,结果显示,卡瑞利珠单抗组颅内中位 PFS 优于安慰剂组(12.7 个月 vs 9.9 个月; $HR=0.45, 95\%CI:0.21\sim0.96$),中位 PFS 亦有改善趋势(9.7 个月 vs 6.7 个月; $HR=0.57, 95\%CI:0.29\sim1.11$); ≥ 3 级 TRAE 发生率分别为 65.6% 和 46.4%^[154]。基于此,2025 版 CSCO 指南已将 SRS 或 WBRT 同步卡瑞利珠单抗联合含铂化疗列为多发脑转移患者的治疗选项之一^[13]。近期一项全国性真实世界研究显示,卡瑞利珠单抗联合化疗作为晚期非鳞状 NSCLC 患者(包括脑转移及老年、体弱患者)的一线治疗仍表现出良好疗效^[155]。另一项回顾性真实世界研究发现,与立体定向放疗(stereotactic radiation therapy, SRT)联合化疗($n=47$)或免疫治疗联合化疗($n=44$)相比,SRT 同步免疫治疗联合化疗($n=65$)可显著提高脑转移体积 $>500\text{ mm}^3$ 或有症状患者的中位 OS、颅内 PFS 和颅内 ORR;SRT 与免疫治疗间隔 <2 周的同步方案在生存结局和颅内缓解方面均优于序贯方案,且未增加中枢神经系统或免疫相关 AE 发生率^[156]。此外,一项回顾性研究共纳入 159 例完成一线免疫治疗±化疗的转移性 NSCLC 患者,其中 62 例(39.0%)为寡进展患者;多因素分析显示,基线脑转移的存在与寡进展发生风险增加相关,这些患者中,

63.2%(12/19)为颅内进展;对于寡进展患者,接受放疗的患者中位 PFS 和 OS 显著优于未放疗者^[157]。这些研究结果提示放疗联合免疫治疗±化疗可为脑转移患者带来生存获益。然而,也有回顾性研究提示放疗联合免疫治疗可能增加放射性脑损伤风险,其机制尚需深入研究^[158]。目前,评估放疗联合免疫治疗±化疗的 III 期随机对照研究(如 USZ-STRIKE 研究)也正在进行中^[159-160]。

专家共识 13:对于无症状脑转移患者,优先推荐免疫治疗±化疗;对于有症状的脑转移患者,可考虑在免疫治疗±化疗的基础上提前介入放疗。目前尚无最优的放疗方式和剂量标准,建议依据转移灶的大小、数量、位置及患者症状,结合既往脑放疗原则进行个体化决策(共识水平:96.2%;推荐等级:II 级)。

3 SCLC

临床问题 14:局限期小细胞肺癌(limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC)治疗中是否联合免疫治疗?联合免疫治疗的放疗分割剂量应如何选择?cCRT 与免疫治疗的顺序,巩固还是同步?

CONVERT 研究为一项随机对照 III 期研究,此研究纳入 547 例 LS-SCLC 患者,分别接受化疗联合剂量为 45 Gy/30 次(2 次/d)或 66 Gy/33 次(1 次/d)的胸部放疗,结果显示,相对于 45 Gy/30 次的对照组,66 Gy/33 次的试验组未达到有效性终点,同时两组患者生存数据未见统计学差异,安全性数据接近^[161]。基于此研究,LS-SCLC 患者的标准 cCRT 治疗推荐放疗剂量为 45 Gy/30 次(2 次/d)或 66 Gy/33 次(1 次/d)。

作为首个在 LS-SCLC 中证实 cCRT 后免疫巩固治疗能够显著改善生存的 III 期研究,ADRIATIC 研究奠定了 cCRT 后免疫巩固治疗在 LS-SCLC 治疗中的里程碑地位。该研究为随机、双盲、III 期临床试验,共纳入 730 例 LS-SCLC 患者。患者在接受 cCRT 后分为 3 组,分别接受度伐利尤单抗联合安慰剂治疗,或度伐利尤单抗联合 Tremelimumab,或安慰剂。研究结果显示,度伐利尤单抗联合安慰剂治疗组的中位 PFS 和中位 OS 相对于安慰剂组都得到了显著提升(中位 PFS:16.6 个月 vs 9.2 个月, $HR=0.76, 95\%CI:0.61\sim0.95$;中位 OS:55.9 个月 vs 33.4 个月, $HR=0.73, 95\%CI:0.57\sim0.93$)。两组间安全性相当, ≥ 3 级 AE 发生率分别为 24.4% 和 24.2%。度伐利尤单抗联合 Tremelimumab 治疗组的患者生存数据尚未报道^[162]。ADRIATIC 研究共纳入 95 例中国 LS-SCLC 患者,对应的亚组分析结果显示度伐利尤单抗组与安慰剂组的中位 PFS 分别为 22.9 个月和 14.3 个月($HR=0.67, 95\%CI:0.39\sim1.14$)。两组患者中位 OS 均未达到($HR=0.71, 95\%CI:0.37\sim1.37$),36 个月 OS 率分

别为 63.7% 和 55.4%。 ≥ 3 级 AE 发生率分别为 16.3% 和 17.4%。其疗效获益趋势与全球结果一致,安全性可控^[163]。基于 ADRIATIC 研究结果,2024 年美国 FDA 批准度伐利尤单抗用于放化疗后 LS-SCLC 患者的巩固治疗;2025 年中国 NMPA 批准其相同适应证。除 ADRIATIC 研究,多个 II 期临床研究进一步验证了 cCRT 后免疫巩固治疗的可行性与疗效。GASTO-1052A 研究为一项随机 II 期临床研究,共纳入 96 例 LS-SCLC 患者。患者在完成 cCRT 后,接受特瑞普利单抗巩固治疗或仅观察,结果显示,特瑞普利单抗组的中位 PFS 尚未达到,观察组为 14.1 个月 ($HR=0.54, 95\%CI:0.31\sim 0.94$)。同时,特瑞普利单抗组的中位 OS 未达到,观察组为 30.3 个月 ($HR=0.41, 95\%CI:0.20\sim 0.82$)。研究结果提示,cCRT 后应用特瑞普利单抗巩固治疗可显著改善患者的 PFS 和 OS^[164]。另一项 II 期随机对照研究共纳入 40 例 LS-SCLC 患者,试验组在卡瑞利珠单抗联合化疗诱导后接受 cCRT 治疗,随后接受卡瑞利珠单抗巩固治疗,对照组接受单纯化疗诱导和标准 cCRT,结果显示,卡瑞利珠单抗组中位 PFS 与中位 OS 尚未达到,其 2 年 PFS 率为 53.4%,2 年 OS 率为 75.1%,高于对照组的 6.6% 与 38.7%,呈现获益趋势。同时卡瑞利珠单抗组安全性与对照组相当^[165]。然而,ACHILES 研究未证实阿替利珠单抗巩固治疗可改善 cCRT 后的生存结局。ACHILES 研究为一项随机 II 期研究,共纳入了 170 例 LS-SCLC 患者,患者在完成 cCRT 后接受阿替利珠单抗巩固治疗或仅观察,两组患者中位 PFS 和 OS 差异均无统计学意义^[166]。目前,仍有多项针对 LS-SCLC 患者在 cCRT 后进行免疫巩固治疗的 III 期临床研究正在进行 (NCT06469879, NCT06095583, NCT05623267),其结果有望为该治疗模式的疗效与安全性提供更多高质量证据。

同时,也有一些研究针对免疫联合 cCRT 在 LS-SCLC 患者中的疗效与安全性进行了探索。一项 I/II 期研究纳入了 40 例 LS-SCLC 患者,并给予患者 cCRT 联合帕博利珠单抗治疗,研究结果显示, ≥ 4 级 AE 发生率为 8%,中位 PFS 为 19.7 个月,中位 OS 为 39.5 个月^[167]。一项单臂 II 期研究纳入了 20 例 LS-SCLC 患者接受 cCRT 联合信迪利单抗,旨在探索此方案的疗效与安全性。目前此研究 2 年 PFS 率为 75%,2 年 OS 率为 90%, ≥ 3 级 AE 发生率为 45%^[168]。另外,一项纳入了 50 例 LS-SCLC 患者 II 期单臂研究结果显示,LS-SCLC 患者接受 cCRT 联合度伐利尤单抗治疗后,2 年 PFS 率达到 42%,2 年 OS 率达到 67.8%,相对于历史数据得到明显提高。此研究中 ≥ 3 级免疫相关 AE 发生率为 6.0%^[169]。目前,一项正在开展中的 III 期随机对照研究 (NCT04691063)

已公布部分结果,此研究包括安全导入阶段和随机对照阶段,已纳入 28 例 LS-SCLC 患者接受阿得贝利单抗联合 cCRT,目前安全导入阶段患者治疗相关肺炎发生率为 14.3%,免疫相关肺病发生率为 3.6%,均为 2 级。中位 PFS 为 17.9 个月,中位 OS 未达到,2 年 OS 率为 64.3%^[170]。另一项开放标签、随机、国际多中心 III 期 NRG-LU005 (NCT03811002) 研究纳入了 544 例 LS-SCLC 患者,患者分别接受 cCRT 或 cCRT 联合阿替利珠单抗治疗,研究结果显示,阿替利珠单抗组与对照组的中位 OS 分别为 33.1 个月和 39.5 个月 ($HR=1.11, 95\%CI:0.85\sim 1.45$),中位 PFS 分别为 12.0 个月和 11.5 个月 ($HR=1.00, 95\%CI:0.80\sim 1.25$),阿替利珠单抗未能改善患者的生存结局^[171]。目前,仍有多项 III 期临床研究正在开展 (NCT05353257, NCT04624204),以进一步验证该治疗模式的疗效与安全性。

专家共识 14:没有禁忌证的前提下,LS-SCLC 患者应在 cCRT 后进行免疫巩固治疗,放疗的剂量推荐为 45 Gy/30 次 (2 次/d) 或 (60~70) Gy/(30~35) 次 (1 次/d)。免疫联合 cCRT 在 LS-SCLC 患者中的应用目前尚无确切证据,建议患者在有条件的情况下参加临床试验 (共识水平:100%;推荐等级:I 级)。

临床问题 15:广泛期小细胞肺癌 (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) 一线免疫联合化疗治疗,是否推荐联合胸部放疗? 哪些 ES-SCLC 患者推荐使用胸部巩固放疗? 胸部放疗的介入时机和剂量分割方案?

目前,基于 IMpower133 和 CASPIAN 这两项随机 III 期试验的研究结果,ES-SCLC 患者的一线标准治疗为免疫联合化疗^[172-173]。除上述两项研究外,多项 III 期临床试验进一步评估了免疫联合化疗在 ES-SCLC 患者中的疗效与安全性,包括 CAPSTONE-1 研究、ASTRUM-005 研究、RATIONALE-312 研究、EXTENTORCH 研究和 ZKAB001-LEES-2020-07 研究^[174-178]。结果显示,免疫联合化疗一线治疗可使 ES-SCLC 患者的中位 OS 达到约 12~16 个月。随着免疫联合化疗确立为标准一线治疗方案,探索更为高效的一线免疫治疗策略成为研究热点,其中,在免疫联合化疗基础上联合胸部放疗已成为重要的研究方向。现有相关研究主要可分为两类:一类是在免疫联合化疗后的免疫维持治疗阶段联合胸部放疗;另一类则为在免疫联合化疗基础上联合低剂量放疗。

在免疫维持治疗阶段,联合胸部放疗被认为可进一步增强免疫联合化疗后的治疗获益,已有多项临床研究评估了该模式的疗效及安全性。ES-SCLC-1st-IIT-SHR1316-CRT 研究为一项 II 期临床试验,此研究共纳入了 67 例未经治疗的 ES-SCLC 患者,患者在

阿得贝利单抗联合化疗治疗后接受阿得贝利单抗联合剂量为 30 Gy/10 次或 50 Gy/25 次的巩固放疗,结果显示,患者中位 PFS 为 10.1 个月,中位 OS 为 21.4 个月,相较于历史数据明显提高。 ≥ 3 级 AE 的发生率为 58%, ≥ 3 级肺炎发生率为 6%^[179-180]。RALLY 研究(NCT06672133)正在进行中,该研究为一项随机对照 III 期研究,治疗方案与前述研究类似,ES-SCLC 患者首先接受阿得贝利单抗联合化疗治疗,随后在免疫维持阶段接受阿得贝利单抗巩固治疗及胸部放疗。其结果有望进一步明确放疗在化疗联合免疫治疗后的免疫维持阶段中的临床价值。在一项 I / II 期研究中,21 例对化疗有反应的 ES-SCLC 患者接受了 30 Gy/10 次的巩固放疗,随后接受伊匹木单抗联合纳武利尤单抗治疗,结果显示, ≥ 3 级治疗相关 AE 发生率为 61.9%, ≥ 3 级免疫相关 AE 发生率为 52.4%,患者的中位 PFS 为 4.5 个月,中位 OS 达到 11.7 个月^[181]。另一项单臂 II 期研究纳入 40 例 ES-SCLC 患者并给予化疗联合阿替利珠单抗治疗,随后有反应的患者在维持化疗联合阿替利珠单抗治疗的同时接受胸部放疗。放疗剂量为 30~45 Gy,每次放疗剂量为 3 Gy,分 10~15 次进行,结果显示,肺炎发生率为 12.5%, ≥ 3 级肺炎发生率为 5%,耐受性良好,中位 PFS 为 8.6 个月^[182]。另外在一项 I 期研究中,38 例 ES-SCLC 患者被纳入,在诱导化疗后接受帕博利珠单抗联合放疗(45 Gy/15 次),结果显示,患者 ≥ 3 级 AE 发生率为 6%,中位 PFS 为 6.1 个月,中位 OS 为 8.4 个月^[183]。

上述研究显示,ES-SCLC 患者在免疫维持治疗阶段接受放疗安全性可控。然而,在近期的 II 期随机对照 TREASURE 研究中,对化疗联合阿替利珠单抗治疗有反应的 ES-SCLC 患者在接受胸部放疗(30 Gy/10 次)后,发生的 SAE 明显高于未接受放疗的患者,该研究因此而提前终止^[184]。基于 IMpower133 研究的事后分析报道,ASTRO 指南建议在完成化疗和免疫治疗后,对有残余胸部疾病的患者,可以给予 30 Gy/10 次的胸部放射治疗^[185-186]。

一些研究也探索了低剂量放疗联合免疫与化疗在 ES-SCLC 患者中的可行性。MATCH 研究为一项 II 期研究,纳入了 21 例未接受过治疗的 ES-SCLC 患者,并给予患者化疗联合阿替利珠单抗治疗同时联合低剂量放疗(15 Gy/5 次),结果显示,此方案耐受性良好,中位 PFS 为 6.9 个月(95%CI:5.4~9.3 个月),12 个月 OS 率为 71.9%,中位 OS 未达到^[187]。LEAD 研究是一项 II 期研究,其中纳入了 30 例未经治疗的 ES-SCLC 患者,并给予患者化疗联合度伐利尤单抗与低剂量放疗(15 Gy/5 次)治疗,结果显示,放疗相关 SAE 发生率为 16.7%, ≥ 3 级免疫相关 AE 发生率为 13.3%。患者中位 PFS 为 8.3 个月(95%CI:4.6~15.2),12 个月 OS 率为 65.9%,中位 OS 未达到^[188](表 2)。另外还有一些 III 期临床研究,例如 SKY 研究(NCT06610734)和 TRIP-LEX(NCT05223647)正在进行中,相信其结果会为低剂量放疗联合免疫与化疗在 ES-SCLC 患者中的安全性与疗效带来更多循证医学证据。

表 2 广泛期小细胞肺癌免疫联合放疗相关研究

研究	样本量	患者人群	研究类型	放疗介入时机	TRT 方案	中位 PFS(月)	中位 OS(月)	AE
Perez 等 ^[181]	21	对一线化疗有反应的转移性 SCLC 患者	I / II 期	巩固放疗	30 Gy/ 10 次	4.5	11.7	≥ 3 级治疗相关 AE 发生率为 61.9%, ≥ 3 级免疫相关 AE 发生率为 52.4%
Liu 等 ^[182]	40	ES-SCLC 患者	II 期	放疗联合免疫化疗	(30~45) Gy/ (10~15)次	8.6	NA	肺炎发生率为 12.5%, ≥ 3 级肺炎发生率为 5%
Bozorgmehr 等 ^[184]	68	对化疗有反应的 ES-SCLC 患者	II 期	放疗联合免疫治疗	30 Gy/10 次	NA	NA	放疗组 SAE 5 例,无放疗组 SAE 1 例
Wang 等 ^[179]	67	未经治疗的 ES-SCLC 患者	II 期	免疫联合化疗序贯放疗联合免疫治疗	30 Gy/10 次或 50 Gy/25 次	10.1 (95% CI: 6.9~15.5)	21.4 (95% CI: 17.2~NR)	≥ 3 级 AE 发生率为 60.6%, ≥ 3 级肺炎发生率为 9.1%
Welsh 等 ^[183]	38	ES-SCLC 患者	I 期	放疗联合免疫治疗	45 Gy/15 次	6.1 (95% CI: 4.1~8.1)	8.4 (95% CI: 6.7~10.1)	无 3 级以上肺炎
Zhou 等 ^[187]	21	ES-SCLC 患者	II 期	放疗联合免疫化疗	15 Gy/5 次	NA	NA	免疫相关 AE 发生率为 14.3%。
Zhang 等 ^[188]	30	未经治疗的 ES-SCLC 患者	II 期	放疗联合免疫化疗	15 Gy/5 次	8.3 (95% CI: 4.6~15.2)	NA	免疫相关 AE 发生率为 13.3%,放疗相关 SAE 发生率为 16.7%

注:AE,不良事件;ES-SCLC,广泛期小细胞肺癌;NA,无数据;NR,未达到;OS,总生存期;PFS,无进展生存期;SAE,严重不良事件;TRT,胸部放疗。

专家共识 15: 免疫治疗时代, 增加胸部放疗仍然缺少高级别的证据。对于接受免疫联合化疗治疗的 ES-SCLC 患者, 在考虑可能获益的前提下可以考虑接受胸部放疗。放疗剂量根据系统性治疗需要决定, 同时可根据患者的靶区大小、肿瘤负荷、一般情况等综合判断进行调整。一般建议放疗在免疫联合化疗诱导治疗结束之后进行(共识水平: 97.5%; 推荐等级: II 级)。

临床问题 16: SCLC 免疫治疗时代, 接受免疫治疗后, 哪些患者建议行预防性全脑放射治疗(prophylactic cranial irradiation, PCI)治疗? PCI 的介入时机和剂量分割方案? MRI 监测能否替代 PCI, MRI 监测的频率如何?

针对 LS-SCLC 患者, ADRIATIC 研究中 53.8% 患者接受了 PCI, 研究结果显示, 度伐利尤单抗巩固组中接受 PCI 的患者中位 PFS 为 28.2 个月, 中位 OS 未达到; 未接受 PCI 的患者中位 PFS 为 9.1 个月, 中位 OS 为 37.3 个月; 在接受了免疫巩固治疗的 LS-SCLC 患者中, PCI 治疗可以为患者带来显著生存获益^[180,189]。此外, 虽然 ACHILES 研究未证实免疫巩固治疗可改善 LS-SCLC 患者生存结局, 其亚组分析结果显示与未接受 PCI 患者相比, 接受 PCI 治疗的患者, 中位 PFS 和 OS 均有数值上的显著提升^[166]。针对 ES-SCLC 患者, 当前患者免疫治疗后接受 PCI 的研究数据较少。KEYNOTE-064 研究是一项随机、双盲、III 期临床试验, 此研究纳入了 228 例 ES-SCLC 患者接受帕博利珠单抗联合化疗, 其中 27 例对此治疗方案有反应的患者接受 PCI^[190]。在 CASPIAN 研究中, 度伐利尤单抗联合替西木联合化疗组内仅有 7 例 ES-SCLC 患者接受了 PCI^[191]。上述两项研究都未报道对应的安全性和生存数据。在 IMpower133 研究中, 阿替利珠单抗联合化疗组有 32 例 ES-SCLC 患者在维持阶段接受了 PCI。相对于没有接受 PCI 的 ES-SCLC 患者, 接受 PCI 的患者脑转移发生率明显更低(4.5% vs 21.1%), 这两组患者的生存数据未见报道^[192]。

当前, NCCN 指南对于 PCI 的推荐剂量为 25 Gy/10 次, 部分 ES-SCLC 患者可选择接受 20 Gy/5 次的剂量, 应避免放疗剂量 >30 Gy。PCI 应避免和化疗同时进行, 若初始全身治疗发生急性毒性, 待毒性消退后可给予 PCI。

对于接受免疫治疗的 LS-SCLC 患者和 ES-SCLC 患者应选择 PCI 还是 MRI 定期监测。针对 LS-SCLC 患者, 一项回顾性研究通过倾向性得分匹配了 648 例对一线放化疗有反应的 LS-SCLC 患者, 患者分别接受 PCI 或随访观察。研究结果显示, PCI 可以降低脑转移发生率, 但无法提高 LS-SCLC 患者的生存获益^[193]。要注意的是此研究纳入的患者均未接受免疫

治疗。在免疫治疗时代, LS-SCLC 患者中 PCI 与 MRI 定期检测之间的对比数据依然非常匮乏, 暂未见到 PCI 与 MRI 定期检测在接受免疫治疗的 LS-SCLC 患者人群中生存数据对比的相关报道^[189]。针对 ES-SCLC 患者, 日本的一项 III 期研究结果显示, PCI 治疗并未给既往对化疗有反应的 ES-SCLC 患者带来生存获益。此研究纳入 224 例对化疗有反应的 ES-SCLC 患者, 其中 PCI 组患者接受剂量为 25 Gy/10 次的 PCI, 对照组患者接受 MRI 定期监测, 频率为第 1 年每 3 个月 1 次, 第 18 个月和第 24 个月检测 1 次^[194]。一项回顾性研究评估了 PCI 对接受一线化疗联合免疫治疗后 ES-SCLC 患者总生存的影响, 研究共纳入 261 例经 MRI 确认无脑转移的患者, 结果显示, 尽管 PCI 显著降低了脑转移的发生率(1 年脑转移累积发生率: 13.8% vs 53.4%, $P=0.002$), 但未能显著改善患者的 OS(中位 OS: 19.9 个月 vs 15.6 个月, $HR=0.763$, $P=0.265$)^[187]。IMpower133 研究结果显示, 对于接受免疫联合化疗的 ES-SCLC 患者, 接受 PCI 的患者相对于未接受 PCI 的患者脑转移发生率明显更低(4.5% vs 21.1%)^[192]。一项纳入了 984 例 ES-SCLC 患者的 Meta 分析结果显示, 接受 PCI 的 ES-SCLC 患者没有产生明显的 OS 延长^[195]。

鉴于 PCI 会降低肺癌患者的认知功能和生活质量, ASTRO 指南认为, 所有对化疗和(或)免疫治疗产生反应的小细胞肺癌患者都应先接受 MRI 重新评估, 与放疗专家讨论后续治疗模式, 以权衡疗效与生活质量。

专家共识 16: 建议先通过 MRI 对化疗联合免疫治疗有反应、无脑部转移、身体机能可耐受的患者重新评估疾病分期, 排除脑转移的患者经充分知情沟通后个体化选择 PCI 或 MRI 定期监测。PCI 的推荐剂量为 25 Gy/10 次, 若此剂量实施存在困难, 可考虑 20 Gy/5 次的剂量, 应避免放疗剂量 >30 Gy。PCI 应避免与化疗/免疫同时进行, 若初始全身治疗发生急性毒性, 待毒性消退后可给予 PCI。若患者后续接受常规 MRI 定期监测, 监测频率建议为对治疗产生反应后首年每 3 个月 1 次, 第 2 年每 6 个月 1 次(共识水平: 98.1%; 推荐等级: II 级)。

4 不良反应

临床问题 17: 在放射免疫联合治疗之前, 是否对患者进行肺炎风险评估?

在随机 II 期 STIMUL 研究中, 153 例 LS-SCLC 患者在接受 cCRT 后分别接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗或安慰剂治疗, 结果显示, 在这两组患者中, ≥ 3 级肺炎发生率分别为 9% 和 1.3%^[196]。同时, 另有一项随机 II 期 BTCRC LUN 16-081 研究纳入了 105 例 NSCLC 患者, 分别在放化疗后接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗

或纳武利尤单抗单药,结果显示,两组患者 ≥ 3 级肺炎发生率分别为 11.8%和 7.4%,肺 $V_{20} > 23\%$ 的患者发生 ≥ 2 级肺炎的风险显著升高(37.1% vs 16.2%, $P = 0.031$);研究提示,在放化疗后接受巩固免疫治疗的患者中,应重视放疗剂量分布对肺炎发生风险的影响,并在可行范围内优化放射剂量^[197-198]。

一项回顾性研究结果显示,胸部放疗同步免疫治疗和放疗总剂量 ≥ 60 Gy 与患者的肺炎发生率呈正相关^[199]。胸部放疗剂量与患者肺炎发生率呈正相关这一结果在其他回顾性研究中也得到了验证^[200]。

专家共识 17:免疫检查点抑制剂和胸部放疗联合使用可能增加肺损伤的风险,此风险与免疫药物和放疗剂量呈正相关,因此建议在放疗联合免疫治疗之前评估患者发生肺炎的风险(共识水平:100%;推荐等级:I级)。

临床问题 18:晚期 NSCLC 给予胸部放疗,是否需要暂停免疫治疗?

KEYNOTE-799 研究是一项非随机、双队列、II 期研究,研究纳入 216 例不可切除、III A~III C 期 NSCLC 患者,分为队列 A(鳞癌和非鳞癌)和队列 B(非鳞癌),两组患者接受帕博利珠单抗联合化疗与标准胸部放疗(60 Gy/30 次)后继续帕博利珠单抗巩固治疗。结果显示,两组患者 ≥ 3 级 AE 发生率分别为 64.3%和 51.0%,两组患者 ≥ 3 级肺炎发生率分别为 8.0%和 6.9%^[43]。MDACC 研究是一项随机 I/II 期研究,在研究的第 2 阶段,80 例晚期 NSCLC 患者被纳入,按照 1:1 的比例随机分组后分别接受帕博利珠单抗或帕博利珠单抗联合放疗(45 Gy/15 次),仅接受帕博利珠单抗的患者若疾病进展可接受姑息放疗,结果显示,帕博利珠单抗单药组 3 例患者发生 3 级 AE,帕博利珠单抗联合放疗组 2 例患者发生 3 级 AE,1 例患者发生 4 级 AE^[86]。

此外,ASTRO/ESTRO 指南基于免疫药物机制认为,由于大部分免疫治疗药物具有很长的半衰期,因此在放疗阶段暂停免疫治疗意义不大^[115]。

专家共识 18:局晚期 NSCLC 患者不考虑放疗与化疗和免疫治疗同步进行,晚期 NSCLC 患者放疗期间是否同步免疫治疗需要结合人种差异、放射范围、基础肺功能等因素个体化考虑。放免结合的时机、放疗范围、适宜人群等问题有待明确(共识水平:100%,推荐等级:I级)。

临床问题 19:放射免疫联合治疗是否会增加放射性食管炎的发生风险? 如何处理?

KEYNOTE-799 研究是一项非随机、双队列、II 期研究,研究纳入 216 例不可切除、III A~III C 期

NSCLC 患者,分为队列 A(鳞癌和非鳞癌)和队列 B(非鳞癌),两组患者接受帕博利珠单抗联合化疗与标准放疗(60 Gy/30 次)后继续帕博利珠单抗巩固治疗。结果显示,两组患者食管炎发生率分别为 17.0%(19/112)和 23.5%(24/102), ≥ 3 级食管炎发生率分别为 2.7%(3/112)和 1.0%(1/102)^[201]。在前文提及的 III 期 PACIFIC 中,接受度伐利尤单抗和安慰剂的 NSCLC 患者 ≥ 3 级食管炎发生率均 $< 1\%$ ^[6]。

通过上述研究可以发现放疗联合免疫治疗造成的严重食管炎风险概率很低,CSCO 指南推荐在食管炎发生的时候进行对症治疗。

专家共识 19:放疗联合免疫治疗增加放射性食管炎的发生风险较低。建议在此毒副作用发生时使用支持性治疗(共识水平:96.8%;推荐等级:II级)。

临床问题 20:如何规避放射免疫联合治疗心脏损伤风险?

此前已有多项研究证明胸部放疗会导致肺癌患者心脏损伤,且损伤严重程度与放疗剂量呈正相关^[202-203]。一项 Meta 分析纳入了 48 项随机对照研究,被纳入的研究中至少有 1 组患者接受免疫治疗,结果显示,免疫治疗的实施与心肌炎、心力衰竭等多项心血管相关 AE 的发生率呈正相关^[204]。多项临床试验结果显示,接受放疗与免疫联合治疗的肺癌患者会产生心脏损伤,其中 ≥ 3 级的心脏损伤发生率范围 0~4.4%^[6-7,86,201]。

欧洲心脏病学会肿瘤心脏病指南推荐,在癌症诊断时和开始癌症治疗之前根据患者自身因素及放疗与其他心脏毒性癌症治疗的协同作用等对患者心血管疾病风险做出评估。并通过降低放疗剂量、提高放疗精度等方法减少心脏辐射暴露,降低患者在放疗中的心脏损伤风险^[205]。

专家共识 20:接受免疫联合放疗的肺癌患者在治疗开始前应进行心血管风险评估。实施放疗时侧重于减少癌症治疗期间心脏和心血管亚结构的辐射暴露,且谨慎选择照射范围、照射剂量及放疗技术(共识水平:100%;推荐等级:I级)。

5 总 结

肺癌的治疗已进入免疫时代,免疫与放疗联合在肺癌患者中的合适人群、联合治疗模式、AE 的处理方面尚未得到定论。本专家共识初步明确了适合接受免疫联合放疗的肺癌患者群体,并对最佳联合治疗模式与 AE 的应对措施进行了推荐。随着更多放疗联合免疫治疗 III 期临床研究结果的进一步公布,未来很多问题将得到更加确定和精确地解答。

不可切除肺癌放疗联合免疫治疗中国专家共识(2026 年版)**专家组成员名单****组长**

于金明 山东第一医科大学附属肿瘤医院
周彩存 上海市东方医院
陈良安 中国人民解放军总医院

副组长

吴永忠 重庆大学附属肿瘤医院
陈明 中山大学肿瘤防治中心
邢力刚 山东第一医科大学附属肿瘤医院
惠周光 中国医学科学院肿瘤医院

审阅

李光 中国医科大学附属第一医院
程玉峰 山东大学齐鲁医院
卢铀 四川大学华西医院
马智勇 河南省肿瘤医院
宋勇 南京大学医学院金陵医院
宋启斌 武汉大学人民医院
王哲海 山东第一医科大学附属肿瘤医院
谢丛华 武汉大学中南医院
赵路军 天津医科大学肿瘤医院

秘书

王琳琳 山东第一医科大学附属肿瘤医院
柳影 吉林省肿瘤医院
赵微 中国人民解放军总医院

专家组成员(按姓氏拼音字母排序)

艾小红 南华大学附属第一医院
蔡旭伟 上海市胸科医院
操乐杰 中国科学技术大学附属第一医院
曹建忠 中国医学科学院肿瘤医院山西医院
陈大卫 山东第一医科大学附属肿瘤医院
丁翠敏 河北医科大学第四医院
董晓荣 华中科技大学同济医学院附属协和医院
鄂明艳 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
范云 中国科学院大学附属肿瘤医院
葛红 河南省肿瘤医院
郭沁香 中国医学科学院肿瘤医院山西医院
韩光 湖北省肿瘤医院
洪群英 复旦大学附属中山医院
胡毅 中国人民解放军总医院
季永领 中国科学院大学附属肿瘤医院
姜新 吉林大学第一医院
兰芬 浙江大学医学院附属第二医院
李杰 中国医学科学院肿瘤医院山西医院
李建成 福建省肿瘤医院
林根 首都医科大学附属北京胸科医院
林勤 厦门大学附属第一医院
刘晓晴 解放军总医院第五医学中心

柳菁菁 吉林省肿瘤医院
陆军 西安国际医学中心医院
孟祥姣 山东第一医科大学附属肿瘤医院
欧阳松云 郑州大学第一附属医院
钱东 中国科学技术大学附属第一医院
沈波 江苏省肿瘤医院
宋霞 中国医学科学院肿瘤医院山西医院
孙建国 陆军军医大学新桥医院
孙新臣 江苏省人民医院
石安辉 北京大学肿瘤医院
王晖 湖南省肿瘤医院
王军 河北医科大学第四医院
王琪 大连医科大学附属第二医院
王孟昭 北京协和医院
王玉栋 河北医科大学第四医院
王慧娟 河南省肿瘤医院
王子平 北京大学肿瘤医院
吴迪 深圳市人民医院
肖文华 解放军总医院第四医学中心
谢宝松 福建省立医院
谢聪颖 温州医科大学附属第一医院
许亚萍 上海市肺科医院
薛建新 四川大学华西医院
姚煜 西安交通大学第一附属医院
姚文秀 四川省肿瘤医院
于雁 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
占志强 萍乡市人民医院
张莉 华中科技大学同济医学院附属同济医院
张艰 西北大学附属人民医院
张爽 吉林省肿瘤医院
张健 南方医科大学珠江医院
张晓菊 河南省人民医院
赵欣 江苏省人民医院
赵明芳 中国医科大学附属第一医院
周清 广东省人民医院
周伟 重庆大学附属肿瘤医院
周燕斌 中山大学附属第一医院
朱慧 山东第一医科大学附属肿瘤医院
朱正飞 复旦大学附属肿瘤医院

志谢 感谢侯志国先生、余凤林女士、宋楠楠女士、杨芸宁女士、何婷女士、蒲青先生、李昂励女士为本专家共识更新过程中的联络沟通和统筹协调所做的辛勤工作。

利益冲突 无

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] Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 586-597.
- [4] Zhang T, Li W, Diwu D, et al. Efficacy and safety of first-line immunotherapy plus chemotherapy in treating patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1197044.
- [5] Shang S, 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(4): 494-503.
- [9] Videtic GM, Paulus R, Singh AK, et al. Long-term follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): a randomized phase 2 study comparing 2 stereotactic body radiation therapy schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(5): 1077-1084.
- [10] Timmerman RD, Hu C, Michalski J, et al. Long-term results of RTOG 0236: a phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(1): S30.
- [11] Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20): 3290-3296.
- [12] Allibhai Z, Taremi M, Bezjak A, et al. The impact of tumor size on outcomes after stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(5): 1064-1070.
- [13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025: 64-221.
- [14] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) non-small cell lung cancer, version 8.2025-August 15, 2025[EB/OL]. (2025-8-15)[2025-10-28]. <https://www.nccn.org/guidelines>.
- [15] Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(4): 351-360.
- [16] Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Vinorelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(9): 719-727.
- [17] Foster CC, Rusthoven CG, Sher DJ, et al. Adjuvant chemotherapy following stereotactic body radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer is associated with lower overall: a national cancer database analysis[J]. *Lung Cancer*, 2019, 130: 162-168.
- [18] 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.
- [19] Monjazeb AM, Daly ME, Luxardi G, et al. Atezolizumab plus stereotactic ablative radiotherapy for medically inoperable patients with early-stage non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase I trial[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5332.
- [20] Wu TC, Stube A, Felix C, et al. Safety and efficacy results from iSABR, a phase 1 study of stereotactic ablative radiotherapy in combination with durvalumab for early-stage medically inoperable non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(1): 118-122.
- [21] Hallqvist A, Koyi H, de Petris L, et al. 63MO Safety analysis of durvalumab following stereotactic body radiotherapy (SBRT) in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a first report of a randomized phase II trial (ASTEROID)[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4): S729-S730.
- [22] Lian J, Sun L, Zhang S, et al. Immunotherapy-boosted stereotactic ablative radiotherapy in inoperable early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2025, 26(6): 500-515.
- [23] 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.
- [24] Pircher A, Sótér S, Eaton M, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) with pembrolizumab (pembro) for unresected stage I / II non-small cell lung cancer (NSCLC): the randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-867 study[J]. *Immuno-oncol Technol*, 2024, 24: 100746.
- [25] Eichkorn T, Bozorgmehr F, Regnery S, et al. Consolidation immunotherapy after platinum-based chemoradiotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: cross-sectional study of eligibility and administration rates[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 586449.
- [26] 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.
- [27] Girard N, Bar J, Garrido P, et al. Treatment characteristics and real-world progression-free survival in patients with unresectable stage III NSCLC who received durvalumab after chemoradiotherapy: findings from the PACIFIC-R study[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(2): 181-193.
- [28] Girard N, Bar J, Christoph D, et al. Real-world 5-year survival outcomes with durvalumab (D) after chemoradiotherapy

- (CRT) in unresectable, stage III NSCLC (urNSCLC): final data extraction from PACIFIC-R[J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(3): S127-S128.
- [29] Wu YL, Wu L, Bi N, et al. LBA6 PACIFIC-5: a phase III study of consolidation durvalumab (D) in patients (pts) with unresectable stage III NSCLC and no progression after concurrent or sequential chemoradiotherapy (cCRT or sCRT) [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S1624.
- [30] Garassino MC, Khalifa J, Reck M, et al. Durvalumab after sequential chemoradiotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer—final analysis from the phase II PACIFIC-6 trial [J]. *ESMO Open*, 2025, 10(6): 105071.
- [31] Durm G, Mamdani H, Althouse S, et al. Randomized phase II study of consolidation immunotherapy with nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone following concurrent chemoradiotherapy for unresectable stage III A/III B non-small-cell lung cancer (NSCLC): Big Ten Cancer Research Consortium LUN16-081 [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(7): e010316 [2025-9-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40664454/>. DOI:10.1136/jitc-2024-010316.
- [32] Aggarwal C, Martinez-Marti A, Majem M, et al. Durvalumab alone or combined with novel agents for unresectable stage III non-small cell lung cancer: update from the COAST randomized clinical trial [J/OL]. *JAMA Network Open*, 2025, 8(7): e2518440 [2025-9-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40663352/>. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2025.18440.
- [33] 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.
- [34] Hui Z, Zhai Y, Men Y, et al. Camrelizumab plus apatinib after chemoradiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multi-center, single-arm, phase II study [J]. *Immunooncol Technol*, 2023, 20: 100544.
- [35] Chen M, Ji Y, Chen L, et al. R-ALPS: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III clinical trial of TQB2450 with or without anlotinib as maintenance treatment in patients with locally advanced and unresectable (stage III) NSCLC without progression following concurrent or sequential chemoradiotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(17 suppl): LBA8004.
- [36] Faivre-Finn C. Atezolizumab plus a TIGIT inhibitor fails to demonstrate superiority to standard of care in NSCLC 2025 [EB/OL]. [2025-12-25]. <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2025/non-small-cell-lung-cancer/atezolizumab-plus-a-tigit-inhibitor-fails-to-demonstrate-superiority-to-standard-of-care-in-nsecl>.
- [37] Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(5): 436-443.
- [38] 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.
- [39] Peters S, Felip E, Dafni U, et al. Progression-free and overall survival for concurrent nivolumab with standard concurrent chemoradiotherapy in locally advanced stage III A-B NSCLC: results from the European Thoracic Oncology Platform NICOLAS phase II trial (European Thoracic Oncology Platform 6-14) [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 278-288.
- [40] Peters S, Felip E, Dafni U, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer—The ETOP NICOLAS trial [J]. *Lung Cancer*, 2019, 133: 83-87.
- [41] Liu Y, Yao L, Kalhor N, et al. Final efficacy outcomes of atezolizumab with chemoradiation for unresectable NSCLC: the phase II DETERRED trial [J]. *Lung Cancer*, 2022, 174: 112-117.
- [42] Lin SH, Lin Y, Yao L, et al. Phase II trial of concurrent atezolizumab with chemoradiation for unresectable NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(2): 248-257.
- [43] 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.
- [44] 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, 9: 102986.
- [45] Peters S, Tan DSW, Gerber DE, et al. CheckMate 73L: Phase III study comparing nivolumab (N) + concurrent chemoradiotherapy (CCRT) followed by N ± Ipilimumab (I) v CCRT followed by Durvalumab (D) for previously untreated, locally advanced stage (stg) III NSCLC [J]. *Immunooncol Technol*, 2024, 24: 100808.
- [46] Varlotto JM, Xie Y, Pennell N, et al. EA5181: Phase 3 trial of concurrent and consolidative durvalumab vs consolidation durvalumab alone for unresectable stage 3 NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(10_Suppl_1): S4-S5.
- [47] Özgüroglu M, Levy BP, Horinouchi H, et al. Phase 3 trial of durvalumab combined with domvanalimab following concurrent chemoradiotherapy (cCRT) in patients with unresectable stage III NSCLC (PACIFIC-8) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 suppl): TPS8609.
- [48] Jabbour SK, Cho BC, Bria E, et al. Rationale and design of the phase III KEYLYNK-012 study of pembrolizumab and concurrent chemoradiotherapy followed by pembrolizumab with or without olaparib for stage III non-small-cell lung cancer [J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(6): e342-e346 [2025-9-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35618629/>. DOI:10.1016/j.clc.2022.04.003.
- [49] Filippi AR, Saddi J, Agustoni F, et al. Preliminary analysis on safety of the DEDALUS phase II trial: induction chemodurvalumab followed by reduced-dose radiotherapy and maintenance durvalumab for patients with unresectable stage III NSCLC [J]. *ESMO Open*, 2024, 9: 102704.
- [50] 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.
- [51] Paz-Ares L, Spira A, Raben D, et al. Outcomes with durvalumab

- by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial[J]. *Ann Oncol*, 2020,31(6):798-806.
- [52] Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-an update from the PACIFIC trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021,16(5):860-867.
- [53] Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer; an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy[J]. *Ann Oncol*, 2021,32(12):1637-1642.
- [54] Wheatley-Price P, Navani V, Pabani A, et al. Real-world survival with CRT+durvalumab for unresectable, stage III NSCLC in Canada; the RELEVANCE study[J]. *J Thorac Oncol*, 2023,18(11):S159.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] Meng-Xi Z, Wen-Jie F, Ning Z, et al. Concurrent versus sequential immunotherapy with chemoradiotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer; a retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2024,14:1515382.
- [58] Durm GA, Jabbour SK, Althouse SK, et al. A phase 2 trial of consolidation pembrolizumab following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer; Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179[J]. *Cancer*, 2020,126(19):4353-4361.
- [59] Wang Y, Zhang T, Huang Y, et al. Real-world safety and efficacy of consolidation durvalumab after chemoradiation therapy for stage III non-small cell lung cancer; a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022,112(5):1154-1164.
- [60] Bryant AK, Sankar K, Strohbehn GW, et al. Timing of adjuvant durvalumab initiation is not associated with outcomes in stage III non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022,113(1):60-65.
- [61] Anscher MS, Arora S, Weinstock C, et al. Association of radiation therapy with risk of adverse events in patients receiving immunotherapy; a pooled analysis of trials in the US Food and Drug Administration Database[J]. *JAMA Oncol*, 2022,8(2):232-240.
- [62] Qin Y, Mo Y, Li P, et al. Early immune checkpoint inhibitor administration increases the risk of radiation-induced pneumonitis in patients with stage III unresectable NSCLC undergoing chemoradiotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2025,17(10):1711.
- [63] Yin J, Song Y, Tang J, et al. What is the optimal duration of immune checkpoint inhibitors in malignant tumors? [J]. *Front Immunol*, 2022,13:983581.
- [64] Bryant AK, Sankar K, Zhao L, et al. De-escalating adjuvant durvalumab treatment duration in stage III non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2022,171:55-63.
- [65] Doi H, Matsuo Y, Kishi N, et al. Optimal duration of consolidation durvalumab following chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer; a multi-institutional retrospective study[J]. *Target Oncol*, 2025,20(1):161-169.
- [66] Shukla NA, Althouse S, Meyer Z, et al. Association of immune-related adverse events and efficacy outcomes with consolidation pembrolizumab after chemoradiation in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021,22(4):274-281.
- [67] Jun S, Shukla NA, Durm G, et al. Analysis of circulating tumor DNA predicts outcomes of short-course consolidation immunotherapy in unresectable stage III NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2024,19(10):1427-1437.
- [68] Huisman C, Rozendal P, Schuurin E, et al. Emerging role of circulating tumor DNA as a predictive biomarker in consolidation immunotherapy for unresectable stage III NSCLC[J]. *AME Clin Trials Rev*, 2025,3:15.
- [69] Vokes EE, Herndon JE 2nd, 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.
- [70] Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J/OL]. *Science*, 2020,367(6477):eaax0182 [2025-10-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001626/>. DOI:10.1126/science.aax0182.
- [71] Liu J, Blake SJ, Yong MC, et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease[J]. *Cancer Discov*, 2016,6(12):1382-1399.
- [72] Huang Y, Kim BYS, Chan CK, et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018,18(3):195-203.
- [73] Ross HJ, Kozono D, Wang XF, et al. Atezolizumab before and after chemoradiation for unresectable stage III non-small cell lung cancer; a phase II nonrandomized controlled trial[J]. *JAMA Oncology*, 2024,10(9):1212-1219.
- [74] Ross HJ, Kozono DE, Urbanic JJ, et al. AFT-16; Phase II trial of neoadjuvant and adjuvant atezolizumab and chemoradiation (CRT) for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021,39(15_suppl):8513.
- [75] Provencio M, Campos B, Guirado M, et al. 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.
- [76] William WN Jr, Junior GC, Matias DdA, et al. Intensified chemo-immuno-radiotherapy with durvalumab for stage III NSCLCs; a single arm phase II study - PACIFIC-BRAZIL (LACOG 2218)[J]. *J Thorac Oncol*, 2024,19(10):S37-S38.
- [77] Qiu B, Zhao Y, He W, et al. Consolidative nivolumab versus observation in unresectable stage III non-small cell lung cancer patients following neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (CA209-7AL): a randomized clinical trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025,10(1):317.
- [78] Wang Y, Wang J, Deng L, et al. The preliminary results of a randomized phase II trial evaluating induction toripalimab plus

- chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and consolidation toripalimab in bulky unresectable stage III non-small-cell lung cancer (InTRiSt)[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl):8012.
- [79] Tang M, Li L, Zhang P, et al. The safety and efficacy of induction chemoimmunotherapy followed by radiotherapy and consolidation immunotherapy in locally advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(11):S297.
- [80] Wang Y, Zhang T, Wang J, 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.
- [81] Zhao J, Miao D, Zhou J, et al. A retrospective comparison of induction chemoimmunotherapy versus chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and consolidation immunotherapy in stage III non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2024, 14:1432954.
- [82] Wu L, Yan Y, Xu Y. Induction immunochemotherapy followed by definitive chemoradiotherapy for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(2):e75 [2025-10-27]. [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(23\)05247-1/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(23)05247-1/fulltext). DOI: 10.1002/mco2.501
- [83] Smeenk MM, van Diessen JNA, Boellaard TN, et al. Tremelimumab plus durvalumab prior to chemoradiotherapy in unresectable, locally advanced non-small cell lung cancer; the Induction Trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(6):1037-1046.
- [84] 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.
- [85] Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer; a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7):895-903.
- [86] 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.
- [87] Vanneste BGL, Van Limbergen EJ, Dubois L, et al. Immunotherapy as sensitizer for local radiotherapy[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1832760.
- [88] Filippi AR, Campelo MRG, Paoli JB, et al. Durvalumab after radiotherapy (RT) in patients (pts) with unresectable stage III NSCLC ineligible for chemotherapy (CT): final analysis of the phase II DUART study[J]. *Immuno-oncol Technol*, 2024, 24:100809.
- [89] Filippi ARR, Garcia-Campelo MR, Paoli JB, et al. Durvalumab after radiotherapy (RT) in patients with unresectable stage III NSCLC ineligible for chemotherapy (CT): primary results from the DUART study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34:S1302.
- [90] Yamada T, Goto Y, Tanaka H, et al. A phase 2 trial of durvalumab treatment following radiation monotherapy in patients with non-small cell lung cancer ineligible for stage III chemoradiotherapy: the SPIRAL-RT study[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 195:113373.
- [91] Rimmer A, Fitzgerald K, Iqbal AN, et al. Planned interim analysis of a phase II trial of concurrent durvalumab and radiation therapy for locally advanced lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9):S278.
- [92] Zhang Y, Iyengar P, Montalvo S, et al. Concerning safety and efficacy of concurrent and consolidative durvalumab with thoracic radiation therapy in pd11-unselected stage III non-small cell lung cancer; Brief Report[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2025, 121(1):68-74.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] Bruno DS, Mitchell C, Dowlati A, et al. A Pilot Trial of proton-based cardiac sparing accelerated fractionated radiation therapy in unresectable non-small cell lung cancer with extended durvalumab therapy (PARTICLE-D)[J/OL]. *Pract Radiat Oncol*, 2024, 14(6):e470-e479 [2025-10-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39002856/>. DOI: 10.1016/j.prro.2024.06.007.
- [96] Tachihara M, Tsujino K, Ishihara T, et al. Durvalumab plus concurrent radiotherapy for treatment of locally advanced non-small cell lung cancer; the DOLPHIN phase 2 nonrandomized controlled trial [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(11):1505-1513.
- [97] Hata A, Ninomaru T, Okada H, et al. Radiation therapy (RT)-free pembrolizumab plus chemotherapy (P+C) for PD-L1 TPS $\geq 50\%$ locally advanced non-small cell lung cancer (LANSCCL): primary analysis from multicenter single arm phase II study (Evolution trial; WJOG11819L)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl):LBA8050.
- [98] Pan Y, Zhang JT, Gao X, et al. Dynamic circulating tumor DNA during chemoradiotherapy predicts clinical outcomes for locally advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(10):1763-1773. e1764.
- [99] Passaro A, Leigh N, Blackhall F, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5):466-487.
- [100] Naidoo J, Antonia S, Wu YL, et al. Brief Report; Durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III EGFR-Mutant NSCLC; a post hoc subgroup analysis from PACIFIC[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(5):657-663.
- [101] 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.
- [102] Nassar AH, Kim SY, Aredo JV, et al. Consolidation osimertinib versus durvalumab versus observation after concurrent chemoradiation in unresectable EGFR-mutant NSCLC; a multicenter retrospective cohort study[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(6):928-940.

- [103] Riudavets M, Auclin E, Mosteiro M, et al. Durvalumab consolidation in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer with driver genomic alterations[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 167:142-148.
- [104] Hellyer JA, Aredo JV, Das M, et al. Role of consolidation durvalumab in patients with EGFR- and HER2-mutant unresectable stage III NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(5):868-872.
- [105] Schmid S, Garcia M, Cheng S, et al. Treatment patterns and outcomes in early-stage ALK-rearranged non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2022, 166:58-62.
- [106] Fujisaki T, Miyauchi E, Kida G, et al. Durvalumab after concurrent chemoradiotherapy for sensitizing epidermal growth factor receptor-mutant stage III non-small cell lung cancer: a Japanese real-world data analysis[J]. *Lung Cancer*, 2025, 205:108597.
- [107] Kida G, Fujisaki T, Miyauchi E, et al. The efficacy of durvalumab after concurrent chemoradiotherapy for EGFR-mutated stage III non-small cell lung cancer (NEJ063) [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(10):S182-S183.
- [108] Kikuchi H, Mizugaki H, Tsuji K, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer with EGFR mutation; a real-world study (HOT2101) [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S1626-S1627.
- [109] Choi DH, Kim M, Kim YS, et al. Clinical outcomes of maintenance durvalumab after definitive concurrent chemoradiotherapy in unresectable locally advanced stage III NSCLC according to EGFR and ALK atatus; Korean Cancer Study Group LU-22-18 [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2024, 5(12):100734.
- [110] Eklund EA, Orgard M, Wallin D, et al. Equalizing prognostic disparities in KRAS-mutated stage III NSCLC patients; addition of durvalumab to combined chemoradiotherapy improves survival [J]. *Lung Cancer*, 2025, 204:108573.
- [111] 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.
- [112] Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5):839-844.
- [113] Gobbini E, Bertolaccini L, Gaj-Levra N, et al. Epidemiology of oligometastatic non-small cell lung cancer: results from a systematic review and pooled analysis [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(7):3339-3350.
- [114] Jasper K, Stiles B, McDonald F, et al. Practical management of oligometastatic non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6):635-641.
- [115] Iyengar P, All S, Berry MF, et al. Treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer; an ASTRO/ESTRO clinical practice guideline [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2023, 13(5):393-412.
- [116] Bauml JM, Mick R, Ciunci C, et al. Pembrolizumab after completion of locally ablative therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer; a phase 2 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(9):1283-1290.
- [117] Li Q, Ma H, Zheng R, et al. Durvalumab combined with chemotherapy and radiotherapy in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (SABRcure) [J]. *ESMO Open*, 2024, 9:102644.
- [118] Wang Z, Wei L, Li J, et al. Combing stereotactic body radiotherapy with checkpoint inhibitors after oligoprogression in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(12):4368-4379.
- [119] Iyengar P, Hu C, Gomez DR, et al. NRG-LU002: randomized phase II/III trial of maintenance systemic therapy versus local consolidative therapy (LCT) plus maintenance systemic therapy for limited metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl):8506.
- [120] Duan J, Zhu Y, Jiang W, et al. Risk-based local radiation therapy in oligometastatic non-small cell lung cancer in the era of immunotherapy: a multicentric cohort study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2025, 124(2):296-304.
- [121] Beyon J, Collins J, Kamran A. Immunotherapy with and without radiotherapy following the diagnosis of bone metastasis for stage 4 non-small cell carcinoma [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl):e20574 [2025-10-24]. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e20574. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e20574.
- [122] 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/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17:17588359251332451 [2025-10-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40336632/>. DOI: 10.1177/17588359251332451.
- [123] Zhang J, Gao J, Jiang S, et al. Oligo-residual disease in PD-1/PD-L1 inhibitor-treated metastatic non-small cell lung cancer: incidence, pattern of failure, and clinical value of local consolidative therapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(8):140.
- [124] Santonja C, Gougis P, Dumas E, et al. Radiotherapy for oligo-progressive disease in non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab in first-line setting: a retrospective study [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2024, 13(12):3603-3615.
- [125] Ying X, You G, Shao R. The analysis of the efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy with sequential immune checkpoint inhibitors in the management of oligoprogressive advanced non-small cell lung cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13(5):2408-2418.
- [126] Bestvina CM, Pointer KB, Karrison T, et al. A Phase 1 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.
- [127] Juloori A, Bestvina CM, Pointer KB, et al. The addition of multisite SBRT to ipilimumab and nivolumab in first line metastatic NSCLC: The COSINR trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(11):S95-S96.
- [128] Schoenfeld JD, Giobbie-Hurder A, Ranasinghe S, et al. Durvalumab plus tremelimumab alone or in combination with low-dose or hypofractionated radiotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer refractory to previous PD(L)-1 therapy: an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2):279-291.
- [129] Tsukita Y, Umezawa R, Nakagawa T, et al. Phase 2 Trial of Combination radiotherapy and pembrolizumab plus chemotherapy in patients with previously untreated metastatic NSCLC: NJLCG 1902 [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2025, 6(5):100817.

- [130] Nakagawa T, Tsukita Y, Umezawa R, et al. Phase II study of combination of radiotherapy with pembrolizumab plus chemotherapy in patients with previously untreated metastatic non-small cell lung cancer; North Japan Lung Cancer Study Group 1902[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl):8541.
- [131] Ni J, Wang X, Wu L, et al. Sintilimab in combination with stereotactic body radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in metastatic non-small cell lung cancer; the multicenter SWORD phase 2 trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):7242.
- [132] Malhotra J, Lin Y, Patel M, et al. A phase I trial of atezolizumab and varlilumab in combination with radiation in patients with metastatic NSCLC[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2024, 5(8):100687.
- [133] Piffkó A, Yang K, Panda A, et al. Radiation-induced amphiregulin drives tumour metastasis[J]. *Nature*, 2025, 643(8072):810-819.
- [134] Haikerwal SJ, Hagekyriakou J, MacManus M, et al. Building immunity to cancer with radiation therapy[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(2):198-208.
- [135] Cho Y, Park S, Byun HK, et al. Impact of treatment-related lymphopenia on immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(5):1065-1073.
- [136] Zhou ZC, Chen KY, Li N, et al. Real-world utilization of PD-1/PD-L1 inhibitors with palliative radiotherapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(16):2291-2300.
- [137] Zhou X, Zhou L, Yao Z, et al. Safety and tolerability of low-dose radiation and stereotactic body radiotherapy + sintilimab for treatment-naïve stage IV PD-L1 non-small cell lung cancer patients[J]. *Clinical Cancer Research*, 2023, 29:4098-4108.
- [138] Gensheimer MF, Kotha NV, Vitzthum LK, et al. A Phase 2 single-arm trial of high-dose precision targeted radiation therapy added to immunotherapy for patients with metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2025, 121(3):711-719.
- [139] Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(9):1447-1456.
- [140] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: central nervous system cancers. version 3. 2025 [EB/OL]. (2025-12-05) [2025-12-25]. <https://www.nccn.org/guidelines>.
- [141] Crinò L, Bronte G, Bidoli P, et al. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 129:35-40.
- [142] Borghaei H, Pluzanski A, Caro RB, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IP) as first-line (1L) treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases; Results from CheckMate 227 [J]. *Cancer Research*, 2020, 80(16_Suppl):CT221.
- [143] Nadal E, Rodríguez-Abreu D, Simó M, et al. Phase II trial of atezolizumab combined with carboplatin and pemetrexed for patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with untreated brain metastases (Atezo-Brain, GECP17/05) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(28):4478-4485.
- [144] Hou X, Zhou C, Wu G, et al. Efficacy, safety, and health-related quality of life with camrelizumab plus pemetrexed and carboplatin as first-line treatment for advanced nonsquamous nscle with brain metastases (CAP-BRAIN): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(6):769-779.
- [145] Spigel DR, Chaft JE, Gettinger S, et al. FIR: Efficacy, safety, and biomarker analysis of a phase II open-label study of atezolizumab in PD-L1-selected patients with NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(11):1733-1742.
- [146] Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: Exploratory analyses of the phase III OAK study[J]. *Lung Cancer*, 2019, 128:105-112.
- [147] Goldberg SB, Schalper KA, Gettinger SN, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5):655-663.
- [148] Paz-Ares LG, Ciuleanu T-E, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy versus chemotherapy alone for metastatic NSCLC in CheckMate 9LA; 3-year clinical update and outcomes in patients with brain metastases or select somatic mutations[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(2):204-222.
- [149] Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for patients with metastatic nonsquamous NSCLC and liver or brain metastases: results from KEYNOTE-189[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(11):S1170-S1171.
- [150] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. *Nature*, 2015, 523(7560):337-341.
- [151] 艾星浩, 蔡勇, 褚倩, 等. 放疗联合免疫治疗非小细胞肺癌: 前沿学术问题专家交流共识[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(6):532-540.
- [152] Yang Y, Deng L, Yang Y, et al. Efficacy and safety of combined brain radiotherapy and immunotherapy in non-small-cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(2):95-107.
- [153] Xu Y, Chen K, Xu Y, 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.
- [154] Li YS, Yu Q, Bu Q, et al. First-line camrelizumab versus placebo plus chemotherapy with or without radiotherapy for brain metastases in nscle; the CTONG 2003 randomized placebo-controlled trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(7):928-940.
- [155] Wei Z, Yu J, Meng X, et al. First-line camrelizumab plus chemotherapy in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer: a nationwide, retrospective real-world study [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl):e20589 [2025-10-28]. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e20589. DOI:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e20589.
- [156] Gong X. Stereotactic radiotherapy plus immunotherapy and influence on prognosis in driver-gene-negative non-small cell lung cancer patients with brain oligo-metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl):2614.

- [157] Brown LJ, Ahn J, Gao B, et al. Radiotherapy improves survival in NSCLC after oligoprogression on immunotherapy: A cohort study[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2024, 5(10):100695.
- [158] 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.
- [159] Weller M, Le Rhun E, Tsamtsouri L, et al. Immunotherapy or targeted therapy with or without stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from melanoma or non-small cell lung cancer - The ETOP 19-21 USZ-STRIKE study[J]. *Lung Cancer*, 2025, 199:108069.
- [160] Yang J, Pan Y, Ning F, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of camrelizumab plus chemotherapy with or without radiation therapy (RT) as first-line treatment for patients with brain metastatic non-small cell lung cancer (BM-NSCLC; CTONG2003): trial in progress[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:S1426-S1427.
- [161] Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8):1116-1125.
- [162] Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(14):1313-1327.
- [163] Cheng Y, Wang Q, Fang J, et al. Durvalumab (D) as consolidation therapy for limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC): ADRIATIC China subgroup analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(3):S203-S204.
- [164] Zhang P, Wang D, He W, et al. Toripalimab consolidation after chemoradiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: a phase ii, randomized controlled study[J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(10):S516-S517.
- [165] Liu D, Hu M, Yang L, et al. A phase II trial of induction camrelizumab plus chemotherapy followed by chemoradiotherapy and consolidation in limited-stage SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(10):S615.
- [166] Gronberg BH, Aanerud M, Dumoulin DW, et al. Randomized phase II trial investigating whether atezolizumab after chemoradiotherapy (CRT) prolongs survival in limited stage (LS) small cell lung cancer (SCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(17_suppl):LBA8005.
- [167] Welsh JW, Heymach JV, Guo C, et al. Phase 1/2 trial of pembrolizumab and concurrent chemoradiation therapy for limited-stage SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(12):1919-1927.
- [168] Wang X, Zhao Q, Huang W. A phase II study of sintilimab combined with concurrent chemoradiotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer; SINCE-01 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(11):S372-S373.
- [169] Park S, Noh JM, Choi YL, et al. Durvalumab with chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 169:42-53.
- [170] Cheng Y, Wang H, Min X, et al. Adebrelimab with concurrent chemoradiation (cCRT) for limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC): safety run-in results of a phase III trial[J]. *ESMO Open*, 2024, 9:102771.
- [171] Higgins K, Hu C, Ross HJ, et al. Concurrent chemoradiation ± atezolizumab (atezo) in limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC): results of NRG Oncology/Alliance LU005[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2024, 120(2_Suppl):S2.
- [172] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23):2220-2229.
- [173] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212):1929-1939.
- [174] Wang J, Zhou C, Yao W, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6):739-747.
- [175] Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(12):1223-1232.
- [176] Cheng Y, Fan Y, Zhao Y, et al. Tislelizumab plus platinum and etoposide versus placebo plus platinum and etoposide as first-line treatment for extensive-stage SCLC (RATIONALE-312): a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(7):1073-1085.
- [177] Cheng Y, Zhang W, Wu L, et al. Toripalimab plus chemotherapy as a first-line therapy for extensive-stage small cell lung cancer: the phase 3 EXTENTORCH randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2025, 11(1):16-25.
- [178] Chen Z, Chen J, Huang D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of Socazolimab or placebo combined with carboplatin and etoposide in the first-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):28.
- [179] Wang L, Zou B, Huang W, et al. Safety and efficacy analysis of patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) treated with SHR-1316 plus chemotherapy and sequential chest radiotherapy as first-line therapy from a phase II trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(2):S58-S59.
- [180] Chen D, Zou B, Li B, et al. Adebrelimab plus chemotherapy and sequential thoracic radiotherapy as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): a phase II trial[J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 75:102795.
- [181] Perez BA, Kim S, Wang M, et al. Prospective single-arm phase 1 and 2 study: ipilimumab and nivolumab with thoracic radiation therapy after platinum chemotherapy in extensive-stage small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109(2):425-435.
- [182] Liu C, Zeng L, Deng C, et al. Hypofractionated radiotherapy with immunochemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1175960.
- [183] Welsh JW, Heymach JV, Chen D, et al. Phase I trial of pembrolizumab and radiation therapy after induction chemotherapy for

- extensive-stage small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(2):266-273.
- [184] Bozorgmehr F, Weykamp F, Overbeck TR, et al. 1988MO Recruitment discontinuation in TREASURE trial (thoracic radiotherapy with atezolizumab in small cell lung cancer extensive disease) due to unexpected safety data [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34:S1060.
- [185] Simone CB, 2nd, Bogart JA, Cabrera AR, et al. Radiation therapy for small cell lung cancer; an ASTRO clinical practice guideline [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2020, 10(3):158-173.
- [186] Mok TSK, Reck M, Horn L, et al. IMpower133: primary efficacy and safety + CNS-related adverse events in a phase I/III study of first-line (1L) atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29:ix173.
- [187] Zhou L, Sun J, Xie C, et al. Efficacy and safety of low dose radiotherapy (LDRT) concurrent atezolizumab (Atezo) plus chemotherapy as first line (1L) therapy for ES-SCLC: primary analysis of phase II MATCH study [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(8_Suppl):CT219-CT219.
- [188] Zhang Y, Xie Y, Gong Y, et al. Phase II study of low-dose radiation (LDRT) plus durvalumab (D) and etoposide/platinum (EP) as first-line treatment in ES-SCLC (LEAD): efficacy and safety results [J]. *ESMO Open*, 2024, 9:102767.
- [189] Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl):LBA5.
- [190] Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21):2369-2379.
- [191] Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1):51-65.
- [192] Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6):619-630.
- [193] Chen Y, Wang Y, Ren F, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) versus active surveillance in patients with limited-stage small cell lung cancer: a retrospective, multicentre study [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1):274.
- [194] Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5):663-671.
- [195] Maeng CH, Song JU, Shim SR, et al. The role of prophylactic cranial irradiation in patients with extensive stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(6):840-848.
- [196] Peters S, Pujol JL, Dafni U, et al. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy - results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(1):67-79.
- [197] 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.
- [198] Weisman M, Durm G, Shields MD, et al. Evaluation of radiation pneumonitis in a phase 2 study of consolidation immunotherapy with nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone following concurrent chemoradiation therapy for unresectable stage III A/III B non-small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2025, 121(3):720-727.
- [199] 黄华玉, 宋启斌, 龚虹云, 等. 接受胸部放疗和免疫治疗肺癌患者肺炎发生率及影响因素分析 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2022, 49(12):718-723.
- [200] Bi J, Meng R, Yang D, et al. Dosimetric predictors of radiation pneumonitis in patients with prior immunotherapy exposure: A multi-institutional analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2024, 190:110040.
- [201] Jabbour SK, Lee KH, Frost N, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy in patients with unresectable, locally advanced, stage III non-small cell lung cancer: The Phase 2 KEYNOTE-799 nonrandomized trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(9):1-9.
- [202] Wang K, Pearlstein KA, Patchett ND, et al. Heart dosimetric analysis of three types of cardiac toxicity in patients treated on dose-escalation trials for Stage III non-small-cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 125(2):293-300.
- [203] Yegya-Raman N, Wang K, Kim S, et al. Dosimetric predictors of symptomatic cardiac events after conventional-dose chemoradiation therapy for inoperable NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10):1508-1518.
- [204] Dolladille C, Akroun J, Morice PM, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(48):4964-4977.
- [205] Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41):4229-4361.

收稿日期:2026-01-20 修回日期:2026-01-26 本文编辑:边莉

【本文文献著录格式】

中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗(MDT)专业委员会,等. 不可切除肺癌放疗联合免疫治疗中国专家共识(2026年版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2026, 33(3):133-159.

DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2026.03.01