



· 专家述评与论著 ·



樊旻，主任医师，硕士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院放疗中心副主任，复旦大学附属肿瘤医院肺癌中心副主任。现任中国医师协会放疗医师分会肺癌放疗学组副组长、中国医师协会放疗医师分会营养专业委员会委员、中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会肺癌学组委员、中华医学会上海肿瘤放疗专科分会委员，立体定向放疗学组副组长、上海市抗癌协会放射肿瘤学专业委员会委员、胸部肿瘤专业委员会委员、肺癌免疫专业委员会委员、脑转移瘤专业委员会常务委员。此外，兼任上海市呼吸病研究所肺癌放射治疗研究室副主任。获教育部新世纪优秀人才、上海市优秀青年医学人才等称号。

## 非小细胞肺癌的放射治疗：演进与提高

许新颜<sup>1</sup>，陈佳艳<sup>1</sup>，茅静芳<sup>1,2</sup>，樊旻<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属肿瘤医院放疗科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 上海市质子重离子医院放疗科，上海 201321

**【摘要】** 肺癌是全球范围内占首位的肿瘤相关死亡病因，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）约占整体肺癌病例数的85%。长久以来，放射治疗（简称放疗）一直是肺癌的重要治疗手段之一。多年来随着放疗技术的不断发展以及针对NSCLC的基础和临床研究的不断深入，放疗在肺癌治疗领域的应用也得以不断拓展，并显示出广阔的未来发展前景。

**【关键词】** 肺癌；放射治疗；进展

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.008

中图分类号：R734.2 文献标志码：A 文章编号：1007-3639(2020)10-0777-08

**Radiotherapy for non-small cell lung cancer: evolution and development** XU Xinyan<sup>1</sup>, CHEN Jiayan<sup>1</sup>, MAO Jingfang<sup>1,2</sup>, FAN Min<sup>1</sup> (1. Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Radiation Oncology, Shanghai Proton and Heavy Ion Center, Shanghai 201321, China)

Correspondence to: FAN Min E-mail: fanming@fudan.edu.cn

**【Abstract】** Lung cancer is the leading cause of tumor-related death worldwide, and non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 85% of all cases of lung cancer. Radiotherapy has long been one of the fundamental therapeutic approaches for lung cancer. Over the years, with the ever-accelerated development of radiotherapy technology and the deepened basic and clinical research on NSCLC, the application of radiotherapy in lung cancer treatment has been dramatically expanded, with a promising landscape for future development.

**【Key words】** Lung cancer; Radiotherapy; Progress

肺癌是全世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。所有肺癌类型中，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）占85%左

右。放射治疗（简称放疗），作为重要治疗手段在肺癌中的地位已毋庸置疑。多年以来，放疗技术的革新对NSCLC放疗效果的积极影响已逐步显

基金项目：上海申康医院发展中心临床科技创新项目（SHDC12017637）；上海申康医院发展中心市级医院新兴前沿技术联合攻关项目（SHDC12017114）。

通信作者：樊旻 E-mail: fanming@fudan.edu.cn

现。近年来随着“精准医疗”的深化和靶向治疗以及免疫治疗的迅速发展,放疗作为一种潜在可提升疗效的联合治疗手段在肺癌中的应用范围也得以不断拓展,具有更加广阔的发展前景。

## 1 放疗技术的发展及其临床应用

肺癌放疗是现代放疗中集成应用多重新技术的范例。长久以来,如何安全而准确地实施胸部放疗一直充满挑战。“新”技术应用是否能够提高疗效或减轻损伤也一直需要临床数据的支持,而近年的研究也确为这一领域提供了部分答案。

### 1.1 已成功应用的定位、投照新技术

肺组织的电子密度较低,这可能会导致侧向剂量的改变,从而降低剂量的跌落速度和适形度。胸廓的生理运动、肿瘤异质性以及对辐射敏感的邻近正常组织的存在(如肺、食管和心脏),增加了放疗实施的复杂性。根据既往经验,缺乏图像引导可能会增加肿瘤区域漏照的可能性,然而简单的射野分布和大范围的均一剂量可能会限制根治剂量的使用。令人欣慰的是,先进放疗技术的发展有望克服这些困难。

这些技术中最早被用于改善放疗适形性的是多叶准直器(multi-leaf collimator, MLC),它能根据目标形态调整射野开口的形状。此外,通过多个MLC序列注量调制实现了调强适形放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT),这使得高剂量得以集中在目标周围,同时尽量远离危及器官(organs at risk, OAR),从而提高疗效比、降低毒性,并使得那些在过去只能得到姑息性治疗的大肿瘤患者得到根治性放疗。从2015年至今,NCCN指南中已经明确三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)是局部晚期患者放疗应用的最低技术要求<sup>[1]</sup>。尽管还没有一项比较IMRT和3DCRT优选性的随机试验,放射肿瘤协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)0617研究的二次数据分析为选择IMRT提供了一定证据<sup>[2]</sup>。RTOG 0617是一项针对局部晚期患者的2×2设计的多中心Ⅲ期随机研究:4组共423例患者均接受泰素+卡铂化疗及同步放疗,组1为常规60 Gy,组2为74 Gy,组3为60 Gy+西

妥昔单抗,组4为74 Gy+西妥昔单抗。本试验中47%的患者接受IMRT治疗,IMRT组的ⅢB期NSCLC患者明显更多,且计划靶体积(planning target volume, PTV)更大。尽管如此,3DCRT组和IMRT组之间患者生存率差异无统计学意义。此外,接受IMRT治疗的患者3~5级肺炎发生率明显更低并且心脏辐射剂量更低。这说明基于IMRT的几何个体化放疗可用于治疗具有较大肺部肿瘤负荷的患者。

四维定位CT(4-dimensional CT, 4DCT)是肺癌放疗另一项意义重大的技术发展,它通过整合患者的呼吸运动信息进行个体化的放疗规划。患者的呼吸周期使用呼吸检测仪来记录,随后获取整个呼吸过程的不同窗位的CT图像,分为8~10个时相<sup>[3]</sup>。每一个时相的图像会被重建为代表特定呼吸阶段的胸部三维CT图像。这个过程可以准确地描述呼吸运动引起的肿瘤、转移淋巴结或OAR的位移。4DCT的应用可以帮助确定较小的安全边界,降低区域肿瘤漏照风险从而提高治疗的个体化程度。

质子束治疗(proton beam therapy, PrBT)是另一种有可能改善NSCLC患者疗效的技术。质子的物理特性意味着它们的能量沉积会随着组织中深度的增加而增加。因此,最大能量沉积发生在质子射程的末端(Bragg peak即布拉格峰),超过这个范围的正常组织的剂量会显著减少。在局部晚期NSCLC患者中进行IMRT与被动散射PrBT的随机Ⅱ期临床试验发现,PrBT中虽然有更多的肺组织暴露于≥20 Gy的剂量,但肺部的低剂量区域显著减少。此外,与IMRT相比,PrBT在所有剂量水平上都能减少心脏受照体积<sup>[4]</sup>。尽管有这一剂量优势,但这项随机Ⅱ期试验并未显示出质子治疗患者的临床获益。显然在将PrBT应用于肺癌等移动靶点时,还有许多问题亟待解决。

### 1.2 方兴未艾的自适应放疗

治疗中的成像或图像引导放疗(image-guided radiation therapy, IGRT)对于纠正由于患者摆位或解剖变化引起的分次间差异非常重要,因为这些差异可能会导致局域肿瘤漏照。第

一种治疗中成像是千伏或兆伏X光片[射野影像(portal imaging)],可用解剖标记(如骨骼)进行匹配,但通常不足以使照射目标可视化。这些方法很大程度上已被锥形束CT(cone beam CT, CBCT)所取代,后者能提供更好的软组织对比度,因此能更准确地实现摆位。如果在治疗前的CBCT上观察到摆位偏差,患者的位置可以在治疗前通过移动床来调整。近期一些证据显示出修正摆位偏差的重要性,未纠正的偏移使高剂量区域向心脏移动,导致更差的生存率<sup>[5]</sup>。

然而,纠正患者体位无法解决因肿瘤形状和体积变化带来的影响。因此欧洲癌症研究治疗组织(The European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)指南建议每天使用CBCT来评估软组织变化会对剂量分布产生的负面影响,这也被称为胸腔内解剖变化(intrathoracic anatomic changes, ITAC)<sup>[6]</sup>。如果出现剂量分布变化则应该制定新的治疗计划,以应对ITAC的影响。这就是所谓的被动适应。Kwint等<sup>[7]</sup>已经证明,大约70%的接受根治性放疗的肺癌患者会出现ITAC(主要是Ⅲ期患者)。该团队开发了一个决策支持系统,指导放疗技师评估ITAC对治疗的潜在影响,以及何时需要临床医师或物理师提供支持。

近年来,研究者开始关注“主动适应”放疗,即预测潜在的ITAC,并根据目标几何形状的变化定期(甚至每天)调整治疗方案。这种频繁调整计划的策略结合到分次放疗中,可以使肿瘤覆盖最大化,同时最大限度地减少OAR的剂量<sup>[8]</sup>。当然,这样做的风险在于主动减少照射体积后,可能会使部分亚临床病灶得不到充分治疗,增加局部失败的风险。这一问题在Ⅱ期LARTIA研究中得到了研究<sup>[9]</sup>,该研究中217例Ⅲ期NSCLC患者每周进行胸部CT检查,如果临床上有显著的肿瘤缩小,则创建新的放疗计划,并相应缩小治疗范围,共有23%的患者创建了新的计划。虽然这项试验显示了惊人的低毒性(2%急性和4%晚期3级以上肺毒性)和可接受的边缘失败率(6%),但如何定义“显著肿瘤退缩”这一临床概念尚缺乏客观标准,因而在被

随机研究进一步证实之前,这种方法尚不推荐常规使用。与CBCT相比,MR引导的直线加速器(MR-guided linear accelerator, MR-linac)结合了直线加速器和机载诊断级MRI,有优越的软组织辨识能力,能更好地显示病灶,是日常在线计划调整研究的理想平台,其未来应用值得关注。

## 2 早期NSCLC

立体定向放疗(stereotactic radiotherapy, SRT)是指集中射线束,摧毁某些类型肿瘤的放疗技术。能够提供准确靶区运动范围和形变信息的4DCT、可逆向通量优化的精确算法、可确保肺部肿瘤不会因为呼吸或摆位等因素脱离靶区的IGRT和能够高效、可靠投照射束的加速器等促进了体部SRT的发展。

一般认为,早期NSCLC患者SRT的生物等效剂量(biological equivalent dose, BED)需达到100 Gy以上。CHISEL试验比较了不可手术的Ⅰ期NSCLC患者中SRT与常规分割放疗的效果,发现在两年内SRT与更好的局部肿瘤控制相关(89% vs 65%, HR=0.32, 95% CI: 0.13~0.77, P=0.008)<sup>[10]</sup>。此外,该试验发现SRT可以改善中位生存时间,这与以往的回溯性研究结果一致。SRT已在世界范围内被推荐为不适合手术的早期NSCLC患者的标准治疗方法<sup>[11]</sup>。

周围型肺癌接受SRT的毒性通常较低,但肿瘤位于近端支气管树(proximal bronchial tree, PBT)2 cm以内的患者,接受BED $\geq$ 210 Gy的治疗后相关死亡率较高<sup>[11]</sup>。为使中央型肺癌的OAR能够耐受治疗,多建议采用更多分次的治疗方案,如60 Gy分8次治疗<sup>[12]</sup>。在一项大型回顾性分析中,肿瘤位于PBT 1~2 cm内的患者接受风险适应性SRT,其非癌症相关死亡率与外周型肿瘤患者相当。肿瘤位于PBT 1 cm以内(超中央型)的患者的非癌症相关死亡率则明显升高<sup>[13]</sup>。最近的一项Ⅰ期研究结果显示,对中央型肿瘤可以采用最高12 Gy $\times$ 5次的照射方法,损伤风险较大的OAR是主支气管和大血管<sup>[14]</sup>。超中央型肿瘤的PTV与PBT、食管或心脏等中央结构重叠。在荷兰的一项回顾性研究中,47例超中央型早期NSCLC患者接受SRT治疗(60 Gy/12

次), 21%的患者产生了治疗相关死亡, 包括15%的致死性肺部出血<sup>[15]</sup>。为了评估疗效和确定OAR的耐受剂量, 需要针对中央型肿瘤接受SRT开展更多的前瞻性临床试验。

虽然SRT已被证实是不可手术早期肺癌患者的最佳治疗方法, 但对于适合手术的人群其作用和地位仍存在较大争议。回顾性分析表明, 手术和SRT的癌症生存率相当<sup>[16]</sup>。然而, 接受手术的患者总生存期(overall survival, OS)有所改善, 部分原因是这些患者更年轻, 合并症更少。目前已有对比SRT与手术治疗周围型肺癌的临床试验在开展, 但由于患者和医师通常对一种治疗方式有主观偏好, 其中一些试验由于招募不力而提前结束。

### 3 局部晚期NSCLC

#### 3.1 放化疗最佳模式的探讨

20世纪80年代以来的多项试验已经证实放化疗综合治疗较单纯放疗可以明显延长患者生存期, 而后续的RTOG 9410研究的结果为同期放化疗是否优于序贯放化疗给出了比较明确的答案: 对于身体状况良好的患者, 应该选择同期放化疗<sup>[17]</sup>。先前NSCLC协作小组(NSCLC Collaborative Group)对1988—2003年6项随机试验1 205例患者资料进行的Meta分析也有类似的发现: 相较于序贯放化疗, 同期放化疗组死亡率明显降低16%, 但其食管毒性较序贯组有明显增加, 故建议选择合并症相对少的患者进行。

#### 3.2 放疗剂量的增加是否有意义

放射生物学证据表明, 在NSCLC中, 给予较高的放射剂量可使肿瘤控制率提高。因此, 在20世纪90年代末和21世纪初, 在无法手术的肺癌患者中进行了多项I/II期放疗剂量升级试验, 试图提高患者的生存率。前述的随机III期RTOG 0617研究比较了在III A/B期患者中联合或不联合西妥昔单抗的标准剂量60 Gy和高剂量74 Gy的放疗效果。该研究发现, 74 Gy组患者的中位生存期劣于60 Gy组(20.3个月 vs 28.7个月)<sup>[18]</sup>。而RTOG 0617标准剂量组患者的生存期优于以往其他试验结果, 部分原因可能是由于分期的精准化: RTOG 0617中91%的患者进行了PET/CT分

期。虽然RTOG 0617的结果未能显示出传统分割模式下剂量升级的好处, 但更为个体化的治疗策略仍值得进一步研究。例如, 可以利用功能成像信息来增加特定区域的放疗剂量。

#### 3.3 基于正常组织剂量限制的个体化剂量优化

个体化剂量优化可以根据OAR可耐受的最大剂量来反推(所谓的“等毒性放疗”)。英国研究者进行了一项相关的可行性研究(isotoxic IMRT)<sup>[19]</sup>, 结果显示, 在接受序贯放化疗和IMRT治疗的局部晚期NSCLC患者中, 可以达到77.4 Gy的中位肿瘤剂量(61.2~79.2 Gy, 每天2次分割照射)。等毒性IMRT已被纳入正在进行的英国随机II期ADSCAN试验<sup>[20]</sup>中, 该试验在不适合同步放化疗的患者中首先比较标准序贯放化疗和其他3种剂量升级方案, 然后在随机III期试验中将最有效的放疗方案与标准方案进行比较。

#### 3.4 免疫治疗在局部晚期NSCLC中的价值

尽管过去20年来放疗/放化疗效果有所改善, 但无法手术的局部晚期NSCLC患者生存率改善的最大原因来自于免疫巩固治疗。PACIFIC是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心III期临床试验, 纳入了来自26个国家的235个研究中心的713例患者, 以2:1的比例随机将患者分配至德瓦鲁单抗(durvalumab)组( $n=476$ , 静脉注射10 mg/kg)或安慰剂组( $n=237$ ), 放化疗后每2周用药1次, 最长持续12个月。结果显示, 在同期放化疗后加用1年的德瓦鲁单抗可以改善2年OS(66.3% vs 55.6%)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)[中位PFS(median PFS, mPFS)17.2个月 vs 5.6个月]。该研究没有发现新的安全问题, 德瓦鲁单抗组和安慰剂组中任何原因的3或4级不良事件发生率分别为30.5%和26.1%, 严重和致死性肺损伤发生率为3.6%和1.1%, 但东亚患者的肺损伤率较高<sup>[21]</sup>。

目前, 德瓦鲁单抗免疫巩固治疗被推荐为对根治性同步放化疗有效的局部晚期NSCLC患者的标准治疗<sup>[1]</sup>。

### 4 晚期NSCLC

传统上, IV期NSCLC患者应接受含铂类药

物的双药化疗。在过去的10年中,这类患者的治疗越来越基于分子病理学,精准化的个体化治疗决策为这类患者带来了治疗获益。具有EGFR突变、ALK融合和ROS-1突变等驱动基因突变的肿瘤患者可适用相应的靶向治疗。近年来,免疫治疗领域的迅猛发展已经改变了晚期NSCLC的治疗格局。在这一时代背景下,放疗作为经典的治疗手段,其临床价值也焕发出新的生命力。

#### 4.1 放疗作为局部治疗手段的应用价值

长久以来,对于IV期患者,姑息性放疗作为局部治疗可用于改善疼痛、咳嗽或咯血等症状。近年来出现了寡转移性疾病(oligometastasis)的概念,有证据表明局部放疗可以提高这些患者的生存率<sup>[22]</sup>。放疗在寡转移患者中获益的第一个证据来自于一项在有1~3个脑转移病灶的患者中联合/不联合SRT的全脑放疗的随机试验。该试验结果表明,单个脑转移患者加用SRT后,OS显著改善(6.5个月 vs 4.9个月)<sup>[23]</sup>。

最近,一些随机II期研究提供了积极的局部治疗可以带来生存获益的证据。Iyengar等<sup>[24]</sup>对29例NSCLC的寡转移患者进行了单纯维持性化疗与维持性化疗联合SRT的比较。由于SRT组的PFS显著改善(9.7个月 vs 3.5个月),因此提前结束了这项研究。Gomez等<sup>[25-26]</sup>的多中心随机II期研究,纳入了49例接受标准治疗后病情稳定的寡转移NSCLC患者,随机分为局部治疗组(放疗为主)和维持治疗观察组,前者的PFS显著改善(11.9个月 vs 3.9个月,  $P=0.01$ ),而且OS也明显提高(41.2个月 vs 17个月,  $P=0.017$ ),两组患者3级以上损伤相近。目前有许多正在进行的试验在研究放疗在寡转移晚期NSCLC中的应用,期待未来有更有说服力的研究结果公布。

#### 4.2 放疗与免疫治疗的联合

众所周知,放疗与化疗相结合可以提高局部抗肿瘤效果,而近年来发展迅速的免疫治疗作为一种在部分经选择人群中可替代化疗的全身疗法,具有更高的有效性。鉴于放疗具有免疫刺激作用,当放疗与免疫治疗联合时,可以进一步改善肿瘤患者的生存结局。随着研究的深入,人们越发认识到放疗与免疫系统之间存在复杂的相互

作用。因此,在包括NSCLC在内的晚期实体瘤患者中,挖掘放疗与免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)联合治疗的潜在效果至关重要。

##### 4.2.1 放疗联合免疫治疗的理论依据

除了在受照的肿瘤部位产生局部治疗效应外,放疗还可以介导一种“远隔效应”,即未经照射的病灶产生自发性肿瘤退缩的效应<sup>[27]</sup>。尽管数十年来,人们一直在研究远隔效应,但这一现象的确切机制尚不明确。Demaria等<sup>[28]</sup>首次将放疗的远隔效应与免疫介导的机制联系起来。临床前研究指出,放疗相当于免疫治疗的一个“激动剂”,可以通过调节宿主的免疫系统,使肿瘤细胞更容易受到T细胞介导的免疫攻击。放疗可以促使受损的肿瘤细胞释放更多新抗原,增强MHC I类分子的表达,并上调趋化因子、细胞黏附分子及其他免疫调节细胞表面分子,从而诱导免疫原性细胞死亡来增强抗肿瘤免疫效应<sup>[29]</sup>。

在NSCLC和其他肿瘤的临床前研究模型中,程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)的表达在受辐照以后会上调<sup>[30]</sup>。在黑色素瘤、结直肠癌和乳腺癌的小鼠模型中,射线和PD-L1的阻断导致肿瘤生长显著延迟,而这一效应是由CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞介导的<sup>[31]</sup>。在NSCLC的小鼠模型中也发现了类似的协同抗肿瘤效应。在临床前模型中,ICI结合不同分次剂量方案的照射,其全身效应会有不同。射线诱导的细胞质双链DNA可以被环状GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)途径感知,从而产生树突状细胞募集和成熟的关键递质——IFN-I<sup>[32-33]</sup>。Vanpouille-Box等<sup>[34]</sup>证实分次剂量达到一定阈值以上的照射会诱导TREX1的产生。TREX1作为一种外切酶,可以降解细胞质双链DNA,从而清除触发cGAS-STING信号的底物。这些发现对放疗与免疫治疗联合时放疗剂量和分次的选择具有重要的参考意义。

##### 4.2.2 放疗联合免疫治疗在晚期肺癌中的临床实践

近年来的临床研究一直在利用同步或序贯的

放疗与ICI联合治疗晚期NSCLC患者, 这些临床研究中越来越多的证据支持放疗与免疫治疗相联合的模式。

Formenti等<sup>[35]</sup>报道的一项Ⅱ期临床试验评估了局部放疗和依匹木单抗(ipilimumab)联合治疗晚期NSCLC患者的效果。该研究纳入了39例年龄在18岁及以上、至少有2个明显的可测量转移病灶的患者, 要求患者的ECOG评分 $\leq 2$ , 预期寿命大于3个月, 器官和骨髓功能良好。该研究的主要终点是由放疗与ipilimumab协同诱导的免疫介导的全身抗肿瘤效应。放疗方案包括在研究的第一阶段每天照射6.0 Gy, 连续照射5 d; 在研究的第二阶段每天照射9.5 Gy, 连续照射3 d, 放疗采用IGRT和IMRT技术。第一阶段放疗后静脉注射ipilimumab, 剂量为3 mg/kg, 每3周重复1次, 共4个周期。39例患者中, 2例(5%)取得了影像学上的完全缓解(complete response, CR), 5例(13%)取得部分缓解(partial response, PR), 5例(13%)疾病稳定(stable disease, SD)。因此, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为18%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为31%。应答程度与生存终点显著相关, 对治疗有响应的患者的mOS为20.4个月, 而疾病进展患者的mOS仅为3.5个月。同样, 在应答患者中, PFS为7.1个月, 而在疾病持续进展的患者中, PFS仅为3.0个月。该临床研究结果优于既往报道的单独使用ipilimumab的结果, 提示放疗的加入可能会进一步加强晚期NSCLC患者的全身抗肿瘤免疫反应。

Theelen等<sup>[36]</sup>报道的PEMBRO-RT Ⅱ期随机研究评估了SRT后使用帕博利珠单抗(pembrolizumab)对比pembrolizumab单药在晚期NSCLC患者中的临床疗效。与接受pembrolizumab单药的患者相比, 放疗联合pembrolizumab的患者的ORR显著增高(19% vs 41%), mPFS也明显延长(1.8个月 vs 6.4个月)。KEYNOTE-001的二次分析评估了放疗联合pembrolizumab的安全性和有效性<sup>[37]</sup>。在98例入组的晚期NSCLC患者中, 42例(43%)在第1个周期pembrolizumab之前接受了放疗。

与使用pembrolizumab前未接受放疗的患者相比, 这些患者的mPFS显著延长(2.1个月 vs 4.4个月,  $P=0.019$ ), 6个月PFS率也更高(23% vs 49%)。此外, 接受了放疗和pembrolizumab的患者与没有接受放疗的患者相比, OS有所延长(10.7个月 vs 5.3个月,  $P=0.026$ ), 6个月OS率也更高(73% vs 45%)。这些研究结果表明, 放疗和免疫治疗的协同作用既能改善晚期NSCLC患者的局控, 也能改善这些患者的远处肿瘤控制, 最终转化为生存获益。

Chicas-Sett等<sup>[38]</sup>利用已发表研究的汇总数据评估了晚期NSCLC患者中SRT联合免疫治疗的效果, 共纳入1 736例晚期NSCLC患者, 接受SRT和ICI的联合治疗, 平均局部控制率和远处控制率分别为71%和41%, 平均PFS和OS分别为4.6和12.4个月结果表明SRT与ICI联合可获得较高的局部控制率, 并有很大概率获得远处病灶的响应。

近期, Foster等<sup>[39]</sup>回顾性分析了国家癌症数据库中的数据, 其中包括接受联合放疗和免疫治疗的Ⅳ期NSCLC患者, 并将其结果与单纯接受免疫治疗或化疗的患者进行比较。该研究包括接受颅内和(或)颅外病灶放疗的患者。在44 498例患者中, 5 807例(13%)接受了免疫治疗, 2 084例(4.7%)接受了SRT, 20 821例(46.8%)接受了常规放疗。多因素分析显示, 与接受免疫治疗的患者相比, 接受SRT的患者mOS更长(14.5个月 vs 18.2个月,  $P<0.000 1$ ), 然而接受常规放疗的患者的mOS比接受免疫治疗的患者短(10.9 vs 14.5月,  $P<0.000 1$ ), 表明SRT与晚期NSCLC患者OS的改善有关。在接受SRT的患者的亚组分析中, 联合免疫治疗和化疗的mOS分别为18.2和14.3个月( $P=0.004$ ), 免疫治疗与OS的延长密切相关( $HR=0.82$ , 95% CI: 0.69~0.98)。BED $>60$  Gy的SRT也是OS改善的独立相关因素。接受SRT联合免疫治疗的患者生存率较高, 提示放疗联合免疫治疗可提高晚期NSCLC患者的肿瘤反应率, 延长OS。

#### 4.2.3 放疗联合免疫治疗的难点与未来研究方向

总体而言, 大量临床前基础研究及临床实践都证实放疗与免疫治疗相联合可以提高全身抗肿

瘤免疫反应。目前,大量相关临床研究正在如火如荼地进行。这些临床试验已经证实了放疗联合免疫的潜在协同关系。然而,并非所有研究都取得了支持性的结论,现有研究也存在样本量小、随访期短、缺乏随机对照、免疫疗法及放疗剂量差异太大等问题。此外,放疗和免疫治疗产生协同作用的机制目前尚未有定论。尽管如此,放疗作为“助燃剂”联合免疫治疗药物产生协同抗肿瘤活性的这一特点在未来仍显示出巨大的应用前景和发展潜力。

在未来研究和临床实践中,放疗的理想剂量或分割方式以达到免疫治疗的最佳引物效果还有待进一步探索。此外,鉴于患者的基线免疫功能对短期或长期免疫治疗药物的影响也很重要,开发临床潜在的生物标志物用于疗效预测,可能会进一步提高这种联合疗法的临床应用效果。

## 5 总结与展望

在本篇综述中,我们总结了NSCLC的放疗相关进展。放疗技术的进步提高了放疗的精准度,在改善放疗效果的同时也保证了治疗的安全性。毫无疑问,未来放疗技术在定位、靶区勾勒、计划制定和射束投照等方面持续不断的优化和革新仍将是推动放疗在肺癌领域应用和发展的强大驱动力。近年来,技术升级催生的SRT技术已奠定了放疗在早期及晚期肺癌中的应用地位,未来这一技术如何进一步优化以更好地对肿瘤实施精准打击以及扩大适应证范围,也将是全体放疗界同仁和相关研究人员面临的新课题。在局部晚期和晚期肺癌患者中,如何在靶向治疗和免疫治疗的大背景下,结合基础研究及大样本随机临床试验进一步优化放疗与全身治疗的联合模式将是未来努力的方向。

## [参 考 文 献]

- [1] Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer version 3.2020. 2020. [EB/OL]
- [2] CHUN S G, HU C, CHOY H, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1): 56-62.
- [3] LIU H H, BALTER P, TUTT T, et al. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(2): 531-540.
- [4] LIAO Z, LEE J J, KOMAKI R, et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(18): 1813-1822.
- [5] JOHNSON-HART C N, PRICE G J, FAIVRE-FINN C, et al. Residual setup errors towards the heart after image guidance linked with poorer survival in lung cancer patients: do we need stricter IGRT protocols? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(2): 434-442.
- [6] DE RUYSSCHER D, FAIVRE-FINN C, MOELLER D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(1): 1-10.
- [7] KWINT M, CONIJN S, SCHAAKE E, et al. Intra thoracic anatomical changes in lung cancer patients during the course of radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113(3): 392-397.
- [8] BAINBRIDGE H, SALEM A, TIJSSSEN R H N, et al. Magnetic resonance imaging in precision radiation therapy for lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(6): 689-707.
- [9] RAMELLA S, FIORE M, SILIPIGNI S, et al. Local control and toxicity of adaptive radiotherapy using weekly CT imaging: results from the LARTIA trial in stage III NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(7): 1122-1130.
- [10] BALL D, MAI G T, VINOD S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 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.
- [11] SENTHI S, HAASBEEK C J, SLOTMAN B J, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106(3): 276-282.
- [12] HANNA G G, MURRAY L, PATEL R, et al. UK consensus on normal tissue dose constraints for stereotactic radiotherapy [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2018, 30(1): 5-14.
- [13] STAM B, KWINT M, GUCKENBERGER M, et al. Subgroup survival analysis in stage I - II NSCLC patients with a central tumor partly treated with risk-adapted SBRT [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(1): 132-141.
- [14] BEZJAK A, PAULUS R, GASPARI L E, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small cell lung cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1316-1325.
- [15] TEKATLI H, HAASBEEK N, DAHELE M, et al. Outcomes of hypofractionated high-dose radiotherapy in poor-risk patients with “ultracentral” non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7): 1081-1089.

- [ 16 ] CHANG J Y, SENAN S, PAUL M A, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials [ J ] . *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 630-637.
- [ 17 ] CURRAN W J, PAULUS R, LANGER C J, et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410 [ J ] . *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(19): 1452-1460.
- [ 18 ] BRADLEY J D, PAULUS R, KOMAKI R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study [ J ] . *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 187-199.
- [ 19 ] HASLETT K, FRANKS K, HANNA G G, et al. Protocol for the isotoxic intensity modulated radiotherapy (IMRT) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): a feasibility study [ J ] . *BMJ Open*, 2016, 6(4): e010457.
- [ 20 ] HATTON M Q F, LAWLESS C A, FAIVRE-FINN C, et al. Accelerated, dose escalated, sequential chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer (ADSCaN): a protocol for a randomised phase II study [ J ] . *BMJ Open*, 2019, 9(1): e019903.
- [ 21 ] HUI R, OZGURUGLU M, VILLEGAS A, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study [ J ] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1670-1680.
- [ 22 ] PALMA D A, OLSON R, HARROW S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial [ J ] . *Lancet*, 2019, 393(10185): 2051-2058.
- [ 23 ] ANDREWS D W, SCOTT C B, SPERDUTO P W, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial [ J ] . *Lancet*, 2004, 363(9422): 1665-1672.
- [ 24 ] IYENGAR P, WARDAK Z, GERBER D E, et al. Consolidative Radiotherapy for limited metastatic non-small cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial [ J ] . *JAMA Oncol*, 2018, 4(1): e173501.
- [ 25 ] GOMEZ D R, BLUMENSCHN G R, LEE J J, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study [ J ] . *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1672-1682.
- [ 26 ] GOMEZ D R, TANG C, ZHANG J, et al. Local consolidative therapy vs maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study [ J ] . *J Clin Oncol*, 2019, 37(18): 1558-1565.
- [ 27 ] ABUODEH Y, VENKAT P, KIM S. Systematic review of case reports on the abscopal effect [ J ] . *Curr Probl Cancer*, 2016, 40(1): 25-37.
- [ 28 ] DEMARIA S, NG B, DEVITT M L, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3): 862-870.
- [ 29 ] DALY M E, MONJAZEB A M, KELLY K. Clinical trials integrating immunotherapy and radiation for non-small cell lung cancer [ J ] . *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12): 1685-1693.
- [ 30 ] GONG X, LI X, JIANG T, et al. Combined radiotherapy and anti-PD-L1 antibody synergistically enhances antitumor effect in non-small cell lung cancer [ J ] . *J Thorac Oncol*, 2017, 12(7): 1085-1097.
- [ 31 ] DOVEDI S J, ADLARD A L, 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.
- [ 32 ] HARDING S M, BENCI J L, IRIANTO J, et al. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei [ J ] . *Nature*, 2017, 548(7668): 466-470.
- [ 33 ] MACKENZIE K J, CARROLL P, MARTIN C A, et al. cGAS surveillance of micronuclei links genome instability to innate immunity [ J ] . *Nature*, 2017, 548(7668): 461-465.
- [ 34 ] VANPOUILLE-BOX C, ALARD A, ARYANKALAYIL M J, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity [ J ] . *Nat Commun*, 2017, 8: 15618.
- [ 35 ] FORMENTI S C, RUDQVIST N P, GOLDEN E, et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade [ J ] . *Nat Med*, 2018, 24(12): 1845-1851.
- [ 36 ] THEELEN W, PEULEN H, LALEZARI F. Randomized phase II study of pembrolizumab after stereotactic radiotherapy (SBRT) versus pembrolizumab alone in patients with advanced non-small lung cancer: the PEMBRO-RT study [ J ] . *J Clin Oncol*, 2018, 36: 9023.
- [ 37 ] SHAVERDIAN N, LISBERG A E, 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.
- [ 38 ] CHICAS-SETT R, MORALES-ORUE I, CASTILLA-MARTINEZ J, et al. Stereotactic ablative radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors reboots the immune response assisted by immunotherapy in metastatic lung cancer: a systematic review [ J ] . *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9).
- [ 39 ] FOSTER C C, SHER D J, RUSTHOVEN C G, et al. Overall survival according to immunotherapy and radiation treatment for metastatic non-small-cell lung cancer: a National Cancer Database analysis [ J ] . *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 18.

( 收稿日期: 2020-09-20 修回日期: 2020-09-28 )