



· 专家述评 ·



朱正飞，复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心主任医师，教授，博士研究生导师。现任复旦大学附属肿瘤医院临床研究中心主任，复旦大学胸部肿瘤研究所副所长。兼任中国抗癌协会肺癌专业委员会委员，中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会委员，中华医学会放疗分会青委，中国临床肿瘤学会（CSCO）青年委员会常委，CSCO非小细胞肺癌专业委员会委员，中国医药教育学会肿瘤放疗专业委员会副主任委员，*Frontiers in Oncology*杂志副编辑（associate editor），《中国肺癌杂志》青年编委。主要从事胸部肿瘤放射治疗及综合治疗相关的临床与基础工作。2012年3月—2014年3月在美国MD Anderson癌症中心放疗科以访问学者身份学习两年。入选上海市浦江人才计划和上海市卫健委“医苑新星”杰出青年医学人才培养计划。以项目负责人身份承担国家自然科学基金（面上项目）、教育部留学回国人员科研启动基金、上海市自然科学基金、上海市卫健委课题（面上项目）等课题项目共10余项。以第一作者或通信作者身份发表论文60余篇，其中在SCI收录期刊上发表论文40余篇。获上海市抗癌科技奖一等奖（第一完成人）。

## 免疫治疗时代不可手术局部晚期非小细胞肺癌的治疗：现状与展望

虞思来<sup>1</sup>，倪建佼<sup>2</sup>，朱正飞<sup>2,3</sup>

1. 复旦大学上海医学院基础医学院，上海 200032；
2. 复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
3. 复旦大学胸部肿瘤研究所，上海 200032

[摘要] PACIFIC研究拉开了不可手术局部晚期非小细胞肺癌（locally advanced non-small cell lung cancer, LA-NSCLC）免疫治疗新时代的序幕，同时也提出了如何将放化疗与免疫治疗有机整合及进一步优化的新命题。本文对不可手术LA-NSCLC的治疗进展进行综述，旨在探讨免疫治疗背景下LA-NSCLC的研究现状和未来方向。本文将汇总PACIFIC研究的更新数据和这个模式在特殊人群，如老年、程序性死亡[蛋白]配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）阴性、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）基因突变的研究进展，探讨放化疗和免疫治疗的最佳时序安排。回顾放疗在剂量分割、靶区勾画、射线选择方面的技术进步和实施优化的探索，并展望其在免疫治疗时代的应用前景。

[关键词] 非小细胞肺癌；免疫治疗；放射治疗；化学疗法

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.06.003

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)06-0487-11

**Treatment of unresectable locally advanced non-small cell lung cancer in the era of immunotherapy: status and prospects** YU Silai<sup>1</sup>, NI Jianjiao<sup>2</sup>, ZHU Zhengfei<sup>2,3</sup> (1. School of Basic Medical Sciences, Shanghai Medical

第一作者: 虞思来 (ORCID: 0000-0002-0293-3782), 复旦大学八年制在读。E-mail: nancyyusilai@163.com

通信作者: 朱正飞 (ORCID: 0000-0001-7537-3619, 博士, 主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院临床研究中心主任。

E-mail: fusczzf@163.com

College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Institute of Thoracic Oncology, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHU Zhengfei E-mail: fusczzf@163.com

[ **Abstract** ] The PACIFIC trial uncovered a new era of immunotherapy in the multi-disciplinary treatment of unresectable locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC), but also proposed a new question of how to further optimize radiotherapy and chemotherapy, in order to maximize synergistic effects with immunotherapy. The treatment progress of unresectable LA-NSCLC was reviewed in the context of immunotherapy. Updated data of the PACIFIC trial along with the research progress among special populations, especially for elderly patients, programmed death ligand-1 (PD-L1) expression negative and epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutant were summarized. Meanwhile, the optimal sequence of radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy, the technical advancement and implementation of radiotherapy, including dose fractionation, target delineation and ray selection, were discussed, as well as its application prospect in the era of immunotherapy.

[ **Key words** ] Non-small cell lung cancer; Immunotherapy; Radiotherapy; Chemotherapy

肺癌是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 根据国家癌症中心发布的最新统计数据, 新发肺癌病例占中国新发癌症总数的20%, 每年约有65.7万人死于肺癌<sup>[1]</sup>。其中, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌患者总数的80%以上, 局部晚期NSCLC (locally advanced NSCLC, LA-NSCLC) 占NSCLC患者总数的30%左右, 同步放化疗 (concurrent chemoradiotherapy, CCRT) 是从20世纪90年代就被确立的不可手术LA-NSCLC的标准治疗<sup>[2]</sup>。2017年, 基于PACIFIC研究<sup>[3]</sup>的结果, 免疫治疗开辟了LA-NSCLC治疗的新纪元: 同步化放疗后采用程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抑制剂度伐利尤单抗免疫巩固治疗1年成为了新的标准治疗模式。如何进一步优化放化疗联合免疫治疗的综合治疗模式, 成为学术界研究的热门话题。本综述将总结不可手术LA-NSCLC治疗的研究现状, 探讨如何进一步优化放化疗与免疫治疗的时序安排, 回顾放疗技术及实施策略本身的研究进展。

## 1 PACIFIC模式的治疗现状

### 1.1 PACIFIC研究数据更新

过去的5年中, PACIFIC研究更新了众多临床试验数据, 进一步证实该模式安全、有效、性价比高<sup>[3-4]</sup>。疗效方面, 度伐利尤单抗相比于安慰剂可以显著延长无进展生存期 (progression-free survival, PFS) (HR=0.55; 95% CI:

0.45~0.68; 中位PFS: 16.9个月 vs 5.6个月) 和总生存期 (overall survival, OS) (HR=0.72; 95% CI: 0.59~0.89; 中位OS: 47.5个月 vs 29.1个月), 5年PFS率和OS率分别为33.1%和42.9%<sup>[3, 5-6]</sup>。安全性方面, 度伐利尤单抗组免疫性肺炎 (9.4%) 和非肺炎性免疫相关不良事件 (10.7%) 整体发生率较低, 3~4级免疫性肺炎 (1.9%) 和非肺炎性免疫相关不良事件 (1.7%) 发生率更低, 患者耐受性好<sup>[6]</sup>。绝大多数免疫介导的不良事件可以通过全身糖皮质激素、内分泌替代治疗和度伐利尤单抗的中断/停药得到很好的控制<sup>[7]</sup>。成本效益方面, 真实世界研究显示, PACIFIC模式表现出较好的成本效益<sup>[8]</sup> 以及与PACIFIC研究相一致的安全性和有效性 (12个月OS率和PFS率分别为90%和62%, 任意级别和 $\geq 3$ 级肺炎的发生率分别为35%和6%)<sup>[9]</sup>, 并且局部控制效果优于单独的CCRT<sup>[10]</sup>。

### 1.2 特殊人群

#### 1.2.1 老年人群

近年来, PACIFIC模式在老年人群中也已被证实安全有效。PACIFIC研究<sup>[11]</sup>中, 针对大于等于70岁患者的亚组分析显示, 度伐利尤单抗组和安慰剂组中位PFS分别为12.3和6.1个月 (HR=0.62, 95% CI: 0.41~0.95), 中位OS分别为29.0和26.9个月 (HR=0.78, 95% CI: 0.50~1.22), 3级肺炎发生率为7.9%, 5级肺炎发生率为2.0%, 属于可接受范围。因此, 老年人

群在CCRT后接受度伐利尤单抗巩固治疗仍能获益,并且不良反应相对可控。

### 1.2.2 PD-L1表达阴性人群

程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)/PD-L1信号转导通路负向调节T细胞介导的免疫反应,并作为肿瘤逃避抗原特异性T细胞免疫反应的主要机制;众多临床研究显示,PD-L1表达与晚期NSCLC免疫治疗的效果呈正相关<sup>[12-13]</sup>。不过,PD-L1表达与LA-NSCLC接受PACIFIC模式疗效的相关性,一直存在争议。PACIFIC研究中,根据治疗前肿瘤细胞表面PD-L1的表达水平进行的亚组分析<sup>[14]</sup>显示,度伐利尤单抗与安慰剂相比,在所有亚组中均显著改善了PFS;然而,度伐利尤单抗与安慰剂相比,未能改善PD-L1表达<1%人群的OS(HR=1.14, 95% CI: 0.71~1.84, 33.1个月 vs 45.6个月)。不过,在PD-L1阴性人群中,OS结果的HR可信区间较宽,且PD-L1的表达根据阴性与否并非事先预设的分层因素,该结论有待商榷。在另一项纳武单抗联合标准CCRT研究(NICOLAS)中,PD-L1<1%亚组与PD-L1≥1%亚组PFS差异无统计学意义<sup>[15]</sup>。此外,PD-L1表达的状态,会随着放化疗发生改变<sup>[16]</sup>;其在LA-NSCLC患者中的预后和预测价值,仍有待进一步探索。

### 1.2.3 驱动基因阳性人群

多项研究表明,驱动基因阳性[尤其是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变和ALK融合]的NSCLC对PD-1/PD-L1抑制剂的反应较差<sup>[17-19]</sup>,且更易发生免疫相关不良事件<sup>[17]</sup>。Borghaei等<sup>[19]</sup>对晚期NSCLC患者使用纳武单抗治疗效果的亚组分析中得出,EGFR突变的患者使用纳武单抗相对于多西他赛的HR为1.18。涵盖5项临床试验(CheckMate-017、CheckMate-057、KEYNOTE-010、OAK和POPLAR)的一项汇总分析<sup>[20]</sup>也证实,仅在EGFR野生型组中观察到OS延长,而在EGFR突变组中没有。近期,多项回顾性研究同样发现,EGFR突变的LA-NSCLC似乎不能从度伐利尤单抗巩固治疗中获益<sup>[17, 21]</sup>,

因此针对这类人群PACIFIC治疗模式值得商榷。

另一方面,EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的靶向治疗,在晚期EGFR突变的NSCLC患者中取得了很好的疗效;因此,近年来不断有学术研究尝试将EGFR-TKI有机整合到LA-NSCLC的综合治疗中去。于金明等<sup>[22]</sup>主持开展的前瞻性随机对照Ⅱ期临床试验RECEL,是截至目前该领域唯一的一项随机对照临床试验,相比于传统的CCRT,厄洛替尼联合根治性胸部放疗显著延长了患者的中位PFS(24.5个月 vs 9.0个月,  $P<0.001$ ),且两组任意级别不良事件发生率基本相当(88.9% vs 84.2%)。另外,有一些类似的单臂试验,如AKAMATSU等<sup>[23]</sup>利用吉非替尼的研究结果显示,2年的PFS率为29.6%,客观缓解率为81.5%,中位PFS为18.6个月,中位OS为61.1个月。另一项对吉非替尼的研究<sup>[24]</sup>,得到的2年OS率为90.0%,2年的PFS率为37%。目前,对比放化疗后奥希替尼维持治疗与安慰剂的Ⅲ期临床试验正在进行中(LAURA、NCT03521154)。

## 2 免疫治疗与放化疗时序优化的探索

PACIFIC模式是在同步化放疗后进行免疫巩固治疗,而免疫治疗与放化疗的时序安排还有另外两种模式,即免疫同步治疗和免疫诱导治疗。

### 2.1 免疫巩固治疗

除了PACIFIC研究中的PD-L1抑制剂,也有研究采用PD-1抑制剂进行免疫巩固治疗的探索。在LUN 14-179试验<sup>[25]</sup>中,以帕博利珠单抗作为不可切除的Ⅲ期NSCLC患者CCRT后的巩固治疗:92例有效病例中,中位PFS为18.7个月,中位OS为35.8个月;1、2和3年的OS率分别为81.2%、62.0%和48.5%,3/4级肺炎发生率为5.4%。通过对比LUN 14-179研究和PACIFIC研究可以发现,LUN 14-179研究的PFS、OS,以及不良反应发生情况与PACIFIC研究类似,但还需要Ⅲ期随机对照临床试验的进一步确认。

在真实世界中,受限于毒性反应等因素,并非所有LA-NSCLC患者都有机会接受CCRT、CCRT的使用率仅30%~55%<sup>[26-29]</sup>,而序贯放化疗(sequential chemoradiotherapy, SCRT)

是一种常见的替代方案。吴一龙等设计开展的GEMSTONE-301研究, 是全球第一个探索CCRT或SCRT后免疫巩固治疗的Ⅲ期注册随机对照临床研究, 探索的药物是PD-L1抑制剂舒格利单抗。该研究除接受CCRT患者外, 还纳入了一部分接受SCRT的患者, 覆盖人群更广, 也更符合中国的临床实践; 另外, GEMSTONE-301研究排除了东亚人群中更常见的EGFR/ALK等突变, 减少了这部分患者可能带来的异质性。结果显示, 相比于安慰剂对照组, 舒格利单抗组由独立评审委员会评估的PFS明显延长(9.0个月 vs 5.8个月, HR=0.64, 95% CI: 0.48~0.85,  $P=0.0026$ ), 并在CCRT和SCRT亚组中均有显著获益。不良反应方面, 舒格利单抗组( $N=255$ )和安慰剂组( $N=126$ )分别有22例(9%)和7例(6%)患者发生3/4级治疗相关不良事件, 最常见的是肺炎(3% vs <1%)<sup>[30]</sup>。GEMSTONE-301研究与PACIFIC研究在PFS上差异有统计学意义, 一方面由于前者纳入预后相对较差、接受了SCRT的受试者, 还可能与前者纳入的受试者分期更晚有关(ⅢB/ⅢC患者的比例更高)——GEMSTONE-301研究与PACIFIC研究中, ⅢA期的患者占比分别为不足30%和53%。

2022年欧洲肺癌大会上, 不可切除的Ⅲ期NSCLC患者SCRT后接受度伐利尤单抗巩固治疗的PACIFIC-6研究首次公布了结果, 中位PFS为10.9个月(95% CI: 7.3~15.6), 12个月PFS率为49.6%; 中位OS为25.0个月(95% CI: 25.0~无法计算), 12个月OS率为84.1%, 确认的客观缓解率为17.1%。安全性方面, PACIFIC-6研究与PACIFIC研究基本相似, 117例受试者中仅5例(4.3%)在开始治疗的6个月内发生了3/4级治疗相关不良反应。

## 2.2 同步免疫治疗

PD-1抑制剂和胸部照射的同步实施, 在小鼠模型中发现可以增强抗癌免疫反应<sup>[16]</sup>; PACIFIC研究<sup>[3]</sup>的探索性分析也表明, 在CCRT后更早( $\leq 14$  d)地给予度伐利尤单抗治疗可能获益更多。因此, PD-1/PD-L1抑制剂与CCRT同步实施, 具有潜在的临床获益。不过, 几项临床

前研究表明, 胸腔照射同时给予PD-1抑制剂将显著增加心肺毒性<sup>[31-32]</sup>。目前, LA-NSCLC的免疫同步治疗模式尚处于早期探索阶段, 多数已报道的临床研究结果仅限于安全性和近期疗效方面。

ETOP NICOLAS研究<sup>[33]</sup>评估PD-1抑制剂纳武单抗同步联合CCRT治疗Ⅲ期NSCLC的安全性和有效性: 在80例入组患者中, 34%(19例2级和8例3级)的受试者在6个月内出现肺炎。尽管NICOLAS研究中肺炎发病率高于PACIFIC研究, 但与历史对照相当<sup>[34]</sup>。纳武单抗联合CCRT治疗局部晚期ⅢA-B期NSCLC患者的中位PFS为12.7个月, 中位OS为38.8个月, 2年OS为63.7%。ⅢA期患者的OS明显高于ⅢB期患者, 2年OS分别为81%和56%( $P=0.037$ )<sup>[35]</sup>。DETERRED研究<sup>[36]</sup>评估了阿替利珠单抗联合CCRT同步治疗LA-NSCLC的安全性和可行性, 接受CCRT同步免疫治疗的30例患者中, 2级和3级肺炎的发生率分别是13%和3%, 与PACIFIC研究相当。帕博利珠单抗同步模式也有类似的探索<sup>[37]</sup>, 一项I期临床试验表明, 3级及以上不良事件发生率为18%, 21例接受至少1剂帕博利珠单抗的患者中位PFS为18.7个月, 19例接受至少2剂帕博利珠单抗治疗的患者中位PFS为21.0个月。KEYNOTE-799试验<sup>[38]</sup>中, 将患者分为A队列(鳞癌+非鳞癌)及B队列(仅非鳞癌), 接受帕博利珠单抗与CCRT免疫同步治疗, 两组的客观缓解率分别为70.5%和70.6%, 且与PD-L1表达、肿瘤组织学类型无关;  $\geq 3$ 级的肺炎发生率分别为8.0%和6.9%, 提示该综合治疗模式不良反应可耐受。截至目前, 一些更大规模的免疫同步治疗模式的Ⅲ期临床试验正在进行中, 包括PACIFIC 2(NCT 03519971)和EA 5181(NCT 04092283)。

## 2.3 免疫诱导治疗

虽然现在学术界更多关注放疗的免疫调节作用, 一些证据也显示出免疫治疗本身的反应对放疗的效果会产生影响。例如, 在动物模型中, 肿瘤放疗的效果在一定程度上依赖于功能性T细胞反应<sup>[39-40]</sup>, 增强功能性T细胞免疫反应可以使放疗更加有效<sup>[39-41]</sup>。另一方面, PD-1抑制剂

可以通过改造肿瘤局部免疫微环境,从而提高NSCLC患者接受包括挽救性化疗在内的常规治疗的疗效<sup>[42-45]</sup>。这些研究结果奠定了免疫诱导治疗的理论基础,目前该治疗模式已处于早期临床探索中。

AFT-16<sup>[46]</sup> (NCT03102242) 研究是一项单臂Ⅱ期临床试验, LA-NSCLC患者在接受4个周期的阿替利珠单抗诱导治疗后接受CCRT, 然后继续接受阿替利珠单抗巩固治疗。结果显示, 阿替利珠单抗诱导治疗开始后12和18个月的PFS率分别为66%和57%, 中位PFS为23.7个月, 18个月的OS率为84%。由此可见, 免疫诱导治疗模式呈现出了初步的疗效, 有待更大范围随机对照临床试验的验证。

### 3 放疗技术和策略的考量

放疗作为潜在根治性的治疗手段, 在不可手术LA-NSCLC中的地位举足轻重。在免疫治疗时代之前, 放疗技术本身及其实施策略的进步促进了不可手术LA-NSCLC疗效的不断提高, 而放疗与免疫治疗在生物学上又具有相互的协同效应, 因此在免疫治疗时代, 放疗技术和使用策略方面亟需进一步优化, 本文将从靶区范围、放疗剂量和射线选择方面分别进行阐述。

#### 3.1 靶区范围

放疗对免疫系统是一把双刃剑, 一方面放疗通过诱导肿瘤细胞发生免疫源性死亡, 释放抗原、改造免疫微环境, 从而促进抗癌免疫反应的发生<sup>[47-50]</sup>, 这一点在免疫治疗时代尤为关键。另一方面辐射对机体免疫系统会产生一些负面影响, 如导致循环系统中淋巴细胞减少、免疫系统正常功能受损, 从而可能促进肿瘤进展<sup>[51]</sup>。因此, 尽可能减少高剂量放疗对胸部免疫系统的杀伤, 具有重大临床意义。此外, 无论是在免疫治疗时代前还是免疫治疗时代, 降低放疗不良反应是永恒不变的主题, 缩小靶区则是其中重要一环。免疫治疗与放疗的联合可能导致更严重的不良反应, 动物实验中免疫治疗同步胸部放疗的急性死亡率更高, 且心肌组织内免疫细胞的浸润增多<sup>[32]</sup>。临床试验中也发现, 不良事件在联合免疫检查点阻断治疗的患者中比在单独放疗的患者

中更频繁地发生<sup>[52]</sup>。因此, 在免疫治疗时代需要探索更适合的放疗靶区范围以减轻不良反应, 促进放疗与免疫治疗的协同作用。

#### 3.2 累及野放疗

淋巴结是肿瘤转移重要的中转站, 同时也是抗癌免疫反应启动必要的结构。既往研究<sup>[53]</sup>表明, 对淋巴结的直接照射可以部分地解释淋巴细胞减少症, 因为淋巴结既是淋巴细胞的储存库, 也是抗原特异性淋巴细胞克隆扩增的场所。Tang等<sup>[54]</sup>报道, 较大的肿瘤靶区与淋巴细胞最低值有显著相关性。放疗过程中, 循环淋巴细胞在通过心脏的过程中接受了大剂量的放射线, 加之经肺循环, 因此更容易受辐射影响<sup>[53]</sup>。此外, 有新的证据<sup>[54-56]</sup>表明, 淋巴细胞的损耗可能预示NSCLC患者较差的疗效。免疫治疗的核心功能依赖于肿瘤组织中有足够的抗肿瘤细胞, 肿瘤组织中免疫细胞的破坏将导致免疫治疗的失败<sup>[57-58]</sup>, 而放疗相关的淋巴细胞减少会影响肺癌患者的总生存率<sup>[59]</sup>。

在免疫治疗时代前, 大量证据表明, 累及野照射 (involved field irradiation, IFI) 代替选择性淋巴结照射 (elective node irradiation, ENI), 是LA-NSCLC更好的一种治疗策略<sup>[60-64]</sup>。IFI相比ENI不良反应少, 放射性肺炎发生率低, 同时有研究表明, IFI可使OS增加<sup>[61]</sup>。一项前瞻性随机研究<sup>[65]</sup>比较了IFI与ENI治疗不能手术的Ⅲ期NSCLC患者同时接受放化疗的情况。结果显示, 与ENI组 (60~64 Gy) 相比, IFI组 (68~74 Gy) 的总生存率 (90% vs 79%,  $P=0.032$ ) 和5年局部控制率 (51% vs 36%,  $P=0.032$ ) 更高。尽管剂量较高, 但IFI组的放射性肺炎发生率低于ENI组 (17% vs 29%,  $P=0.044$ )。然而, 鉴于IFI组的规定剂量较高, 更好的结果是由于较高的辐射剂量还是由于IFI, 仍然存在争议。一项大型回顾性研究, 进一步比较了IFI和ENI的优劣。在接受标准CCRT的ⅢB/C期不可手术的NSCLC患者中, 采用倾向得分匹配方法比较了两者的疗效和安全性<sup>[66]</sup>, 结果表明, ENI (323例) 和IFI (323例) 亚组5年的选择性淋巴结复发发生率、中位局部PFS和中位PFS差异均无统计学意义。

然而, IFI组不良事件发生率(白细胞减少、恶心呕吐、放射性食管炎等)显著低于ENI组。

展望未来, 在免疫治疗时代, 由于未发生癌细胞转移的正常淋巴结在机体抗癌免疫反应的激活和维持过程中发挥着不可替代的作用, 而正常淋巴结的照射会导致淋巴细胞的减少, 从而造成患者生存期折损<sup>[53]</sup>, 因此IFI更应该成为首选的放疗理念。

### 3.3 不勾画CTV

除了IFI, 省略临床靶区(clinical target volume, CTV)是另一种减少目标体积的策略。传统上, 计划靶区(plan target volume, PTV)是通过从肿瘤靶区(gross target volume, GTV)、CTV和内部靶区(internal target volume, ITV)逐步扩展生成的, 然而一些研究<sup>[67-68]</sup>证明, 根除亚临床病灶所需的剂量低于用于控制常见上皮性肿瘤肉眼可见肿瘤的剂量。考虑到这一点, 我们对LA-NSCLC靶区勾画过程中省略CTV(不勾画CTV, PTV直接由GTV扩展而来)的新模式进行了剂量学研究<sup>[69]</sup>, 结果发现, 使用调强放疗技术可以为亚临床区域提供足够的剂量覆盖, 省略CTV可以减少对正常组织的剂量。随后, 我们团队<sup>[70]</sup>和国内外其他研究组开展的回顾性研究, 均证实了省略CTV的可行性和初步疗效: 55例接受省略CTV的调强放疗的LA-NSCLC患者, 对比50例接受传统调强放疗的患者, 在局部复发、远处转移、PFS、OS和3~4级放射性食管炎及血液系统不良反应方面, 两者的差异无统计学意义; 省略CTV组的放射性肺炎发生率显著降低( $P=0.044$ )<sup>[71]</sup>。Kilburn等<sup>[72]</sup>评估了110例省略CTV的调强放疗的II~III期NSCLC患者的复发部位, 发现只有2例在临床靶区发生复发(PTV扩大1 cm), 进一步证实了省略CTV的新模式是一种可行的策略<sup>[72]</sup>。

除了在治疗开始前通过省略CTV来一定程度地缩小照射野、降低不良反应发生率, 另一种思路是通过在治疗中期进行基于正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography and computed tomography, PET/CT)的疗效评估, 据此开展靶区和计划的微调。Jiang等<sup>[73]</sup>对

III期NSCLC放化疗期间缩野放疗的可行性进行回顾性研究, 发现接受缩野放疗的患者中急性症状性放射性肺炎的发生率往往较低(实验组 vs 对照组: 18.0% vs 23.4%,  $P=0.51$ ), 疾病进展风险明显下降(66.0% vs 95.7%,  $P<0.001$ ), 中位PFS明显延长(14.0个月 vs 11.0个月,  $P=0.006$ ), 但两组的中位OS差异无统计学意义(均为30.0个月,  $P=0.58$ )。

结合上文提及的放疗对免疫系统的负面影响, 通过省略CTV和治疗过程中缩小靶区等方式有望进一步降低放疗对淋巴细胞的影响, 从而更好地发挥放化疗与免疫治疗之间的协调作用。

### 3.4 放疗剂量-分割模式

放疗技术的进步以及缩小靶区的可行性, 使得我们对于剂量-分割模式的选择有了更大的余地。然而在免疫治疗时代前对于放疗剂量-分割模式的优化并没有改善LA-NSCLC患者的生存, 但在免疫治疗时代这点需要重新考量, 如大分割放疗具有更强的免疫增敏效应。一项临床前研究<sup>[74]</sup>表明, 与传统的分割方案相比, 大分割放疗可以更好地诱导肿瘤细胞发生免疫源性死亡, 从而更强烈地激活抗癌免疫反应。据报道, NSCLC患者接受立体定向放疗后, CD8<sup>+</sup>T细胞和干扰素- $\gamma$ 水平升高, 调节性T细胞水平下降<sup>[75]</sup>。因此, 在免疫治疗时代对于放疗剂量-分割模式的优化需要新的探索。

精准医学的发展改变了NSCLC的药物治疗方式, 但对于放疗剂量的个体化精确定在临床实践中仍然滞后。越来越多的证据显示, 具有相同肿瘤组织学和疾病分期但分子生物学特征不同的患者, 其肿瘤细胞的放射敏感性存在较大的差异<sup>[76-79]</sup>。基于患者的肿瘤放射敏感性来个性化地调整放射剂量, 是一种值得探索的放疗策略。在肺癌中, 已发现大量集中于DNA损伤修复信号转导与放射敏感性相关的分子改变, 如p53、ATM、BRCA1、BRCA2、ERCC1、XRCC3和Rad51的基因突变或单核苷酸多态性<sup>[80-83]</sup>。近期, 一项转化医学研究<sup>[84]</sup>发现, NSCLC中STK11/LKB1突变与放疗抵抗相关, 在接受标准CRT的III期NSCLC中, STK11/LKB1突变的患者

局部复发率 (local recurrence rate, LRR) 更高、DFS更短、OS更短, 研究证实*LKB1*的丢失可促进肺癌细胞对放射治疗的抵抗性。

目前, 仅有基因表达校正的放疗剂量 (genomic-adjusted radiation dose, GARD) 是提示可行的放射敏感性预测算法, 它由基于基因表达的放射敏感性指数和线性二次模型推导而来。通过训练线性回归模型来预测来自9个不同疾病部位的48个癌细胞系<sup>[85-87]</sup>在2 Gy照射下的存活率。对来自5个不同队列的患者的GARD评分进行了测量, 并证明其与乳腺癌、肺癌、胶质母细胞瘤和胰腺癌的临床结果独立相关<sup>[88]</sup>。基于这些数据, 可以对原发肿瘤<sup>[89]</sup>和淋巴结<sup>[90]</sup>进行个性化辐射剂量放疗。近期的一项研究<sup>[91]</sup>利用GARD模型预测放疗效果, 通过使用实际照射剂量和依据GARD评分优化而来的虚拟剂量, 来检验GARD评分与预后之间的相关性, 结果发现, GARD评分作为一个连续变量与首次复发的时间 (HR=0.98) 和总生存率 (HR=0.97) 显著相关, 该结论仅适用于接受了放疗的患者; 生物统计学模型还显示, 接受了依据GARD评分优化的虚拟剂量的患者, 相比于实际照射剂量, 能诱导产生更好的治疗效果和更长的总生存期。该研究表明, 放射治疗的生物学效应而非物理剂量应成为放射治疗效果的预测指标。另一项大型回顾性研究<sup>[92]</sup>, 利用GARD模型来解释RTOG0617临床试验失败的潜在原因, 得出了与现实结果相一致的结论。当下GARD模型主要应用于回顾性研究和疗效预测的层面, 尚缺乏利用GARD评分优化放疗剂量用于前瞻性干预性临床试验的数据。将肿瘤基因组、蛋白质组等多组学信息纳入放疗剂量决策中, 基于GARD评分等模型来指导个性化放疗处方剂量, 是未来重要的研究方向。而免疫治疗时代的个体化剂量还需要考虑剂量对于免疫微环境的影响, 显得更为复杂。

### 3.5 射线选择

目前国内添置了不少粒子治疗设备。粒子放疗主要包括质子和重离子放疗。与光子放疗相比, 粒子放疗的主要优势在于其精准的剂量分布能力。布拉格峰现象带来独特的剂量分布特征,

允许粒子高度整合和高剂量递送至肿瘤, 并且避免周围正常组织的损伤。这些特性使得粒子放疗成为LA-NSCLC的一种治疗选择, 可以避免伤及病灶附近的心脏、脊髓和食管等重要器官, 在减少胸部关键结构的剂量方面优于光子治疗<sup>[93]</sup>。与传统治疗方法相比, 质子治疗在LA-NSCLC患者中是否能获得更好临床结果仍不确定。美国国家癌症数据库的一项大型回顾性研究表明, 与光子疗法相比, 质子疗法在II期和III期NSCLC患者中具有显著的OS改善, 而在倾向匹配分析的队列中, OS差异无统计学意义<sup>[94]</sup>。在对比被动散射质子放疗 (passive scattering proton therapy, PSPT) 和调强放疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) 的几项临床试验中, 未能证明质子治疗在降低毒性方面优于IMRT,  $\geq 3$ 级放射性肺炎的发生率差异无统计学意义或PSPT毒性更高<sup>[95-96]</sup>。更高剂量 (20~80 Gy) 的暴露和缺乏足够的质子治疗计划经验可能是不佳的临床结果的原因<sup>[96]</sup>。目前, 对于碳离子治疗的临床试验较少, 一项对于不可切除LA-NSCLC的非随机前瞻性研究指出, 接受碳离子治疗的患者2年的局部控制率和OS分别为93.1%和51.9%, 3级放射性肺炎1例 (1.6%)<sup>[97]</sup>, 具有较好的疗效和安全性。

免疫治疗时代, 粒子治疗可能具有更广阔的应用前景。粒子放疗相比于光子放疗, 有更大的潜力诱导免疫源性死亡, 尤其是重离子放疗<sup>[98]</sup>。动物实验显示, 单独使用碳离子治疗比光子放疗可更有效地减少肺转移的数量<sup>[99-100]</sup>, 而与免疫治疗联合使用时, 两种辐射类型都可抑制转移瘤的生长, 但碳离子的效率更高<sup>[100]</sup>。因此, 在免疫治疗时代粒子治疗在LA-NSCLC中的探索值得期待。

## 4 结论

随着免疫治疗开启了LA-NSCLC治疗的新纪元, 化疗、放疗和免疫治疗三者综合运用的重要性逐渐凸显。PACIFIC研究获得巨大成功后, 其后续研究进一步证实了该治疗模式在不同人群中的应用前景和潜在的缺陷, 尤其是在PD-L1表达阴性和*EGFR*突变人群中尚需探索更好的综合

治疗模式。此外, 免疫治疗与放化疗的时序安排是近年来研究的热点, 有待未来进一步优化和探索。在放疗的技术进步和实施优化方面, 减少靶区体积的策略(如IFI和省略CTV)可以实现更好的正常组织保留, 同时保存免疫功能。个体化放疗是未来重要的发展方向, 根据每种肿瘤的遗传背景和每个患者的免疫状态, 给予个体化的放疗剂量或将成为可能。另外, 粒子放疗的剂量分布优势以及更强的激活抗癌免疫反应的潜能, 使其成为免疫治疗时代的一个有吸引力的选择, 有待更多大型的临床研究探索其疗效上的优势。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [ 1 ] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [ J ] . J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
- [ 2 ] EBERHARDT W E E, DE RUYSSCHER D, WEDER W, et al. 2nd ESMO consensus conference in lung cancer: locally advanced stage III non-small cell lung cancer [ J ] . Ann Oncol, 2015, 26(8): 1573-1588.
- [ 3 ] ANTONIA S J, 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.
- [ 4 ] BANG A, SCHOENFELD J D, SUN A Y. PACIFIC: shifting tides in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer [ J ] . Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(Suppl 2): S139-S146.
- [ 5 ] 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.
- [ 6 ] SPIGEL D R, FAIVRE-FINN C, GRAY J E, 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.
- [ 7 ] NAIDOO J, VANSTEENKISTE J F, FAIVRE-FINN C, et al. Characterizing immune-mediated adverse events with durvalumab in patients with unresectable stage III NSCLC: a post-hoc analysis of the PACIFIC trial [ J ] . Lung Cancer, 2022, 166: 84-93.
- [ 8 ] PANJE C M, LUPATSCH J E, BARBIER M, et al. A cost-effectiveness analysis of consolidation immunotherapy with durvalumab in stage III NSCLC responding to definitive radiochemotherapy in Switzerland [ J ] . Ann Oncol, 2020, 31(4): 501-506.
- [ 9 ] WANG Y, ZHANG T, HUANG Y L, 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.
- [ 10 ] OFFIN M, SHAVERDIAN N, RIMNER A, et al. Clinical outcomes, local-regional control and the role for metastasis-directed therapies in stage III non-small cell lung cancers treated with chemoradiation and durvalumab [ J ] . Radiother Oncol, 2020, 149: 205-211.
- [ 11 ] SOCINSKI M A, ÖZGÜROĞLU M, VILLEGAS A, et al. Durvalumab after concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (PACIFIC) [ J ] . Clin Lung Cancer, 2021, 22(6): 549-561.
- [ 12 ] KEIR M E, FRANCISCO L M, SHARPE A H. PD-1 and its ligands in T-cell immunity [ J ] . Curr Opin Immunol, 2007, 19(3): 309-314.
- [ 13 ] KEIR M E, BUTTE M J, FREEMAN G J, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [ J ] . Annu Rev Immunol, 2008, 26: 677-704.
- [ 14 ] 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.
- [ 15 ] TUFMAN A, NEUMANN J, MANAPOV F, et al. Prognostic and predictive value of PD-L1 expression and tumour infiltrating lymphocytes (TiLs) in locally advanced NSCLC treated with simultaneous radiochemotherapy in the randomized, multicenter, phase III German intergroup lung trial (GILT) [ J ] . Lung Cancer, 2021, 160: 17-27.
- [ 16 ] 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.
- [ 17 ] AREDO J V, MAMBETSARIEV I, HELLYER J A, et al. Durvalumab for stage III EGFR-mutated NSCLC after definitive chemoradiotherapy [ J ] . J Thorac Oncol, 2021, 16(6): 1030-1041.
- [ 18 ] TO K K W, FONG W, CHO W C S. Immunotherapy in treating EGFR-mutant lung cancer: current challenges and new strategies [ J ] . Front Oncol, 2021, 11: 635007.
- [ 19 ] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer [ J ] . N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [ 20 ] LEE C K, MAN J, LORD S, et al. Clinical and molecular characteristics associated with survival among patients treated with checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis [ J ] . JAMA Oncol, 2018, 4(2): 210-216.
- [ 21 ] HELLYER J A, AREDO J V, 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.
- [ 22 ] XING L G, WU G, WANG L H, et al. Erlotinib versus etoposide/cisplatin with radiation therapy in unresectable stage III epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, open-label, phase 2 trial [ J ] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 109(5): 1349–1358.
- [ 23 ] AKAMATSU H, MURAKAMI H, HARADA H, et al. Gefitinib with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable locally advanced NSCLC with *EGFR* mutation; west Japan oncology group 6911L [ J ] . J Thorac Oncol, 2021, 16(10): 1745–1752.
- [ 24 ] HOTTA K, SAEKI S, YAMAGUCHI M, et al. Gefitinib induction followed by chemoradiotherapy in *EGFR*-mutant, locally advanced non-small cell lung cancer: LOGIK0902/OLCSG0905 phase II study [ J ] . ESMO Open, 2021, 6(4): 100191.
- [ 25 ] DURM G A, JABBOUR S K, ALTHOUSE S K, 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.
- [ 26 ] HUNG A, LEE K M, LYNCH J A, et al. Chemoradiation treatment patterns among United States Veteran Health Administration patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer [ J ] . BMC Cancer, 2021, 21(1): 824.
- [ 27 ] ZHANG T, BI N, ZHOU Z M, et al. The impact of age on the survival outcomes and risk of radiation pneumonitis in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer receiving chemoradiotherapy [ J ] . J Thorac Dis, 2020, 12(8): 4347–4356.
- [ 28 ] SENAN S, OKAMOTO I, LEE G W, et al. Design and rationale for a phase III, randomized, placebo-controlled trial of durvalumab with or without tremelimumab after concurrent chemoradiotherapy for patients with limited-stage small cell lung cancer: the ADRIATIC study [ J ] . Clin Lung Cancer, 2020, 21(2): e84–e88.
- [ 29 ] JAZIEH A R, ONAL H C, TAN D S W, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with stage III NSCLC: results of KINDLE, a multicountry observational study [ J ] . J Thorac Oncol, 2021, 16(10): 1733–1744.
- [ 30 ] ZHOU Q, CHEN M, WU G, et al. GEMSTONE-301: a phase III clinical trial of CS1001 as consolidation therapy in patients with locally advanced/unresectable (stage III) non-small cell lung cancer (NSCLC) who did not have disease progression after prior concurrent/sequential chemoradiotherapy [ J ] . Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(5): 2008–2015.
- [ 31 ] MYERS C J, LU B. Decreased survival after combining thoracic irradiation and an anti-PD-1 antibody correlated with increased T-cell infiltration into cardiac and lung tissues [ J ] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99(5): 1129–1136.
- [ 32 ] DU S S, ZHOU L, ALEXANDER G S, et al. PD-1 modulates radiation-induced cardiac toxicity through cytotoxic T lymphocytes [ J ] . J Thorac Oncol, 2018, 13(4): 510–520.
- [ 33 ] 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.
- [ 34 ] PILLAI R N, BEHERA M, OWONIKOKO T K, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic analysis of the literature [ J ] . Cancer, 2018, 124(2): 271–277.
- [ 35 ] PETERS S, FELIP E, DAFNI U, et al. Progression-free and overall survival for concurrent nivolumab with standard concurrent chemoradiotherapy in locally advanced stage IIIA–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.
- [ 36 ] LIN S H, LIN Y, YAO L Y, et al. Phase II trial of concurrent atezolizumab with chemoradiation for unresectable NSCLC [ J ] . J Thorac Oncol, 2020, 15(2): 248–257.
- [ 37 ] JABBOUR S K, BERMAN A T, DECKER R H, et al. Phase 1 trial of pembrolizumab administered concurrently with chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a nonrandomized controlled trial [ J ] . JAMA Oncol, 2020, 6(6): 848–855.
- [ 38 ] JABBOUR S K, LEE K H, 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.
- [ 39 ] LEE Y J, AUH S L, WANG Y G, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8<sup>+</sup> T cells: changing strategies for cancer treatment [ J ] . Blood, 2009, 114(3): 589–595.
- [ 40 ] GOUGH M J, CRITTENDEN M R, SARFF M, et al. Adjuvant therapy with agonistic antibodies to CD134 (OX40) increases local control after surgical or radiation therapy of cancer in mice [ J ] . J Immunother, 2010, 33(8): 798–809.
- [ 41 ] DEMARIA S, KAWASHIMA N, YANG A M, et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer [ J ] . Clin Cancer Res, 2005, 11(2 Pt 1): 728–734.
- [ 42 ] FORDE P M, CHAFT J E, SMITH K N, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer [ J ] . N Engl J Med, 2018, 378(21): 1976–1986.
- [ 43 ] YOST K E, SATPATHY A T, WELLS D K, et al. Clonal replacement of tumor-specific T cells following PD-1 blockade [ J ] . Nat Med, 2019, 25(8): 1251–1259.
- [ 44 ] KATO R, HAYASHI H, CHIBA Y, et al. Propensity score-weighted analysis of chemotherapy after PD-1 inhibitors versus chemotherapy alone in patients with non-small cell lung cancer (WJOG10217L) [ J ] . J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000350.

- [ 45 ] SCHVARTSMAN G, PENG S A, BIS G, et al. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer [ J ] . *Lung Cancer*, 2017, 112: 90–95.
- [ 46 ] ROSS H J, KOZONO D E, URBANIC J J, 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.
- [ 47 ] BRAHMER J R. Harnessing the immune system for the treatment of non-small cell lung cancer [ J ] . *J Clin Oncol*, 2013, 31(8): 1021–1028.
- [ 48 ] SWANN J B, SMYTH M J. Immune surveillance of tumors [ J ] . *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1137–1146.
- [ 49 ] APETOH L, GHIRINGHELLI F, TESNIERE A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy [ J ] . *Nat Med*, 2007, 13(9): 1050–1059.
- [ 50 ] FORMENTI S C, DEMARIA S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift [ J ] . *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(4): 256–265.
- [ 51 ] LADBURY C J, RUSTHOVEN C G, CAMIDGE D R, et al. Impact of radiation dose to the host immune system on tumor control and survival for stage III non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(2): 346–355.
- [ 52 ] MATTES M D, EUBANK T D, ALMUBARAK M, et al. A prospective trial evaluating the safety and systemic response from the concurrent use of radiation therapy with checkpoint inhibitor immunotherapy in metastatic non-small cell lung cancer [ J ] . *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(4): 268–273.
- [ 53 ] VENKATESULU B P, MALLICK S, LIN S H, et al. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors [ J ] . *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 123: 42–51.
- [ 54 ] TANG C, LIAO Z X, GOMEZ D, et al. Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(5): 1084–1091.
- [ 55 ] CAMPIAN J L, YE X B, BROCK M, et al. Treatment-related lymphopenia in patients with stage III non-small cell lung cancer [ J ] . *Cancer Invest*, 2013, 31(3): 183–188.
- [ 56 ] CHO O, OH Y T, CHUN M, et al. Radiation-related lymphopenia as a new prognostic factor in limited-stage small cell lung cancer [ J ] . *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 971–978.
- [ 57 ] FARHOOD B, NAJAFI M, MORTEZAEE K. CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: a review [ J ] . *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8509–8521.
- [ 58 ] BÖTTCHER J P, SOUSA C R E. The role of type I conventional dendritic cells in cancer immunity [ J ] . *Trends Cancer*, 2018, 4(11): 784–792.
- [ 59 ] ABRAVAN A, FAIVRE-FINN C, KENNEDY J, et al. Radiotherapy-related lymphopenia affects overall survival in patients with lung cancer [ J ] . *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1624–1635.
- [ 60 ] LI R J, YU L, LIN S X, et al. Involved field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) for locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of incidence of elective nodal failure (ENF) [ J ] . *Radiat Oncol*, 2016, 11(1): 124.
- [ 61 ] CHEN M, BAO Y, MA H L, et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized study [ J ] . *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 371819.
- [ 62 ] SENAN S, BURGERS S, SAMSON M J, et al. Can elective nodal irradiation be omitted in stage III non-small cell lung cancer? Analysis of recurrences in a phase II study of induction chemotherapy and involved-field radiotherapy [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(4): 999–1006.
- [ 63 ] ROSENZWEIG K E, SURA S, JACKSON A, et al. Involved-field radiation therapy for inoperable non-small cell lung cancer [ J ] . *J Clin Oncol*, 2007, 25(35): 5557–5561.
- [ 64 ] FERNANDES A T, SHEN J, FINLAY J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a comparative analysis of toxicities and clinical outcomes [ J ] . *Radiation Oncol*, 2010, 95(2): 178–184.
- [ 65 ] YUAN S H, SUN X D, LI M H, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer [ J ] . *Am J Clin Oncol*, 2007, 30(3): 239–244.
- [ 66 ] TOPKAN E, OZDEMIR Y, GULER O C, et al. Comparison of involved field radiotherapy versus elective nodal irradiation in stage III B/C non-small cell lung carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a propensity score matching study [ J ] . *J Oncol*, 2020, 2020: 7083149.
- [ 67 ] WITHERS H R, PETERS L J, TAYLOR J M G. Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease [ J ] . *Int J Radiat Oncol*, 1995, 31(2): 353–359.
- [ 68 ] WITHERS H R, SUWINSKI R. Radiation dose response for subclinical metastases [ J ] . *Semin Radiat Oncol*, 1998, 8(3): 224–228.
- [ 69 ] XIA F, ZHOU L J, YANG X, et al. Is a clinical target volume (CTV) necessary for locally advanced non-small cell lung cancer treated with intensity-modulated radiotherapy? A dosimetric evaluation of three different treatment plans [ J ] . *J Thorac Dis*, 2017, 9(12): 5194–5202.
- [ 70 ] ZOU L Q, CHU L, XIA F, et al. Is clinical target volume necessary? A failure pattern analysis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy technique [ J ] . *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(5): 1986–1995.
- [ 71 ] LIANG X C, YU H M, YU R, et al. Efficacy of the smaller target

- volume for stage III non-small cell lung cancer treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(5): 1172-1176.
- [72] KILBURN J M, LUCAS J T, SOIKE M H, et al. Is a clinical target volume (CTV) necessary in the treatment of lung cancer in the modern era combining 4-D imaging and image-guided radiotherapy (IGRT)? [J]. *Cureus*, 2016, 8(1): e466.
- [73] JIANG C X, HAN S Y, CHEN W C, et al. A retrospective study of shrinking field radiation therapy during chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(15): 12443-12451.
- [74] MORISADA M, CLAVIJO P E, MOORE E, et al. PD-1 blockade reverses adaptive immune resistance induced by high-dose hypofractionated but not low-dose daily fractionated radiation [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(3): e1395996.
- [75] ZHANG T, YU H F, NI C, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy activates the peripheral immune response in operable stage I non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4866.
- [76] PAVLOPOULOU A, BAGOS P G, KOUTSANDREA V, et al. Molecular determinants of radiosensitivity in normal and tumor tissue: a bioinformatic approach [J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 37-47.
- [77] KERNS S L, FACHAL L, DORLING L, et al. Radiogenomics consortium genome-wide association study meta-analysis of late toxicity after prostate cancer radiotherapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(2): 179-190.
- [78] BERNICHON E, VALLARD A, WANG Q, et al. Genomic alterations and radioresistance in breast cancer: an analysis of the ProfILER protocol [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2773-2779.
- [79] AHMED K A, BERGLUND A E, WELSH E A, et al. The radiosensitivity of brain metastases based upon primary histology utilizing a multigene index of tumor radiosensitivity [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(8): 1145-1146.
- [80] JIN J Y, WANG W L, TEN HAKEN R K, et al. Use a survival model to correlate single-nucleotide polymorphisms of DNA repair genes with radiation dose-response in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 117(1): 77-82.
- [81] LEE Y S, OH J H, YOON S, et al. Differential gene expression profiles of radioresistant non-small cell lung cancer cell lines established by fractionated irradiation: tumor protein p53-inducible protein 3 confers sensitivity to ionizing radiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(3): 858-866.
- [82] EDVARDBSEN H, TEFRE T, JANSEN L, et al. Linkage disequilibrium pattern of the *ATM* gene in breast cancer patients and controls; association of SNPs and haplotypes to radiosensitivity and post-lumpectomy local recurrence [J]. *Radiat Oncol*, 2007, 2: 25.
- [83] SAK A, STUEBEN G, GRONEBERG M, et al. Targeting of Rad51-dependent homologous recombination: implications for the radiation sensitivity of human lung cancer cell lines [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(6): 1089-1097.
- [84] SITHIDEATPHAIBOON P, GALAN-COBO A, NEGRAO M V, et al. STK11/LKB1 mutations in NSCLC are associated with KEAP1/NRF2-dependent radiotherapy resistance targetable by glutaminase inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(6): 1720-1733.
- [85] ESCHRICH S A, PRAMANA J, ZHANG H L, et al. A gene expression model of intrinsic tumor radiosensitivity: prediction of response and prognosis after chemoradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(2): 489-496.
- [86] ESCHRICH S, ZHANG H L, ZHAO H Y, et al. Systems biology modeling of the radiation sensitivity network: a biomarker discovery platform [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(2): 497-505.
- [87] TORRES-ROCA J F, ESCHRICH S, ZHAO H Y, et al. Prediction of radiation sensitivity using a gene expression classifier [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16): 7169-7176.
- [88] SCOTT J G, BERGLUND A, SCHELL M J, et al. A genome-based model for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): 202-211.
- [89] AHMED K A, LIVERINGHOUSE C L, MILLS M N, et al. Utilizing the genomically adjusted radiation dose (GARD) to personalize adjuvant radiotherapy in triple negative breast cancer management [J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 163-169.
- [90] OLIVER D E, MOHAMMADI H, FIGURA N, et al. Novel genomic-based strategies to personalize lymph node radiation therapy [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2019, 29(2): 111-125.
- [91] SCOTT J G, SEDOR G, ELLSWORTH P, et al. Pan-cancer prediction of radiotherapy benefit using genomic-adjusted radiation dose (GARD): a cohort-based pooled analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1221-1229.
- [92] SCOTT J G, SEDOR G, SCARBOROUGH J A, et al. Personalizing radiotherapy prescription dose using genomic markers of radiosensitivity and normal tissue toxicity in NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): 428-438.
- [93] NICHOLS R C, HUH S N, HENDERSON R H, et al. Proton radiation therapy offers reduced normal lung and bone marrow exposure for patients receiving dose-escalated radiation therapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: a dosimetric study [J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12(4): 252-257.
- [94] HIGGINS K A, O'CONNELL K, LIU Y, et al. National cancer database analysis of proton versus photon radiation therapy in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 97(1): 128-137.
- [95] GJYSHI O, XU T, ELHAMMALI A, et al. Toxicity and survival after intensity-modulated proton therapy versus passive scattering proton therapy for NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 269-277.
- [96] LIAO Z X, 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.
- [ 97 ] TAKAHASHI W, NAKAJIMA M, YAMAMOTO N, et al. A prospective nonrandomized phase I/II study of carbon ion radiotherapy in a favorable subset of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [ J ] . Cancer, 2015, 121(8): 1321-1327.
- [ 98 ] ONISHI M, OKONOGI N, OIKE T, et al. High linear energy transfer carbon-ion irradiation increases the release of the immune mediator high mobility group box 1 from human cancer cells [ J ] . J Radiat Res, 2018, 59(5): 541-546.
- [ 99 ] ANDO K, FUJITA H, HOSOI A, et al. Intravenous dendritic cell administration enhances suppression of lung metastasis induced by carbon-ion irradiation [ J ] . J Radiat Res, 2017, 58(4): 446-455.
- [ 100 ] BROWNSTEIN J M, WISDOM A J, CASTLE K D, et al. Characterizing the potency and impact of carbon ion therapy in a primary mouse model of soft tissue sarcoma [ J ] . Mol Cancer Ther, 2018, 17(4): 858-868.

( 收稿日期: 2022-04-15 修回日期: 2022-05-16 )

## 2022年《中国癌症杂志》专刊计划

《中国癌症杂志》计划2022年推出如下专刊, 欢迎广大医务工作者关注及踊跃投稿。

刊期	专刊内容	执行主编	执行主编单位
第5期	儿童甲状腺肿瘤	林岩松	北京协和医院
第6期	肺癌免疫治疗	周彩存	上海市肺科医院
第7期	胃肠肿瘤	朱正纲	上海交通大学医学院附属瑞金医院
第8期	乳腺肿瘤精准治疗	邵志敏	复旦大学附属肿瘤医院
第9期	神经内分泌肿瘤	陈洁	复旦大学附属肿瘤医院
第10期	肿瘤心脏病学	程蕾蕾	复旦大学附属中山医院

《中国癌症杂志》全部采用网站投稿, 网址: [www.china-oncology.com](http://www.china-oncology.com) ( 投稿时请选择相应的专刊投稿栏目或在附言中备注 )

投稿指南详见: <http://www.china-oncology.com/CN/column/column359.shtml>

地址: 上海市徐汇区东安路270号10号楼415《中国癌症杂志》编辑部

邮编: 200032; 电话: 021-64188274

E-mail: [zgazzz@china-oncology.com](mailto:zgazzz@china-oncology.com)

《中国癌症杂志》编辑部