

不可切除肺癌放疗联合免疫治疗专家共识 (2024 年版)

中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗(MDT)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,
中华医学会呼吸病学分会肺癌学组

摘要:目前,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、中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌专家委员会、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、中华医学会呼吸病学分会肺癌学组成员,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循证医学证据进行深入研究讨论,就放疗联合免疫治疗的临床问题形成相关推荐意见,共同制定了本共识,旨在为临床实践提供重要参考。

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;R730.5 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-5269(2024)20-1223-17

肺癌长期以来都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的优势,已成为当前肺癌研究领域的热点之一^[5]。

尽管 PACIFIC、GEMSTONE-301 等大型 III 期研究的相继成功奠定了同步或序贯放疗化疗后行免疫巩固治疗在局部晚期 NSCLC 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有许多问题亟待解决,如人群选择、放疗剂量和分割方式,以及免疫治疗介入时机等。因此,亟需制定规范化的指导意见,为临床诊疗提供专业指引,以使患者最大

程度获益。在此背景下,本专家委员会组织了多学科专家,从临床实践问题出发,并参考国内外与放疗联合免疫治疗相关的重要文献,经认真讨论和多次修改,最终形成了本共识,旨在为不可切除肺癌的诊疗中放疗与免疫治疗的联合应用提供重要的参考。

1 共识制定的步骤和方法

本共识由来自放疗科、呼吸内科、肿瘤内科等多学科的 320 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 2024-05-31 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 共识推荐等级及其代表意义

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

2 临床问题与专家共识

2.1 不可切除局部晚期 NSCLC

临床问题 1: 对于不可切除局部晚期 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?

近年来,肿瘤细胞 PD-L1 的表达已被广泛应用于免疫治疗的临床决策。然而,由于缺乏统一的 PD-L1 评估标准,且 PD-L1 表达具有动态变化的特点,这一指标似乎并不是一个非常可靠的生物标志物。目前,在不可切除局部晚期 NSCLC 患者中,放化疗后是否应根据 PD-L1 的表达水平选择免疫巩固治疗仍存在争议。

PACIFIC 研究是一项全球多中心、随机 III 期临床研究,旨在评估经标准的同步放化疗后,疾病未进展的不可切除 III 期 NSCLC 患者使用度伐利尤单抗行巩固治疗的疗效和安全性^[6,8]。研究结果显示,与安慰剂组相比,同步放化疗后使用度伐利尤单抗巩固治疗显著改善了患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS; 中位 PFS: 16.9 个月 vs 5.6 个月, $HR=0.55$, 95% $CI: 0.45 \sim 0.68$) 和总生存期(overall survival, OS; 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,度伐利尤单抗巩固治疗组总体可耐受,3~4 级不良事件(adverse event, AE) 的发生率与安慰剂组相当(29.9% vs 26.1%)。因此,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 和中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指南对于接受标准同步放化疗后未进展的不可切除 III 期 NSCLC 患者,无论 PD-L1 表达水平如何,均推荐使用度伐利尤单抗巩固治疗,且相应适应证获得了中美两国国家药品监督管理局的批准。

另一项中国多中心、随机对照 III 期临床研究(GEMSTONE-301 研究) 纳入了 381 例接受以铂类药物为基础的同步或序贯放化疗后未发生进展的局部晚期不可切除 III 期 NSCLC 患者,并比较了舒格利单抗或安慰剂行巩固治疗的疗效和安全性^[7]。期中分析结果显示,与安慰剂组相比,舒格利单抗组的 PFS 显著延长(中位 PFS: 9.0 个月 vs 5.8 个月; $HR=0.64$, 95% $CI: 0.48 \sim 0.85$), OS 尚未成熟,3 级或 4 级以上

治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAE) 的发生率略高于安慰剂组(9.0% vs 6.0%), 安全性总体可控。基于此结果,中国国家药品监督管理局于 2022 年批准舒格利单抗用于在接受铂类药物为基础的同步或序贯放化疗后未出现疾病进展的、不可切除 III 期 NSCLC 患者的治疗,无论 PD-L1 表达水平如何。

然而,PACIFIC 研究的事后探索性分析结果显示,度伐利尤单抗巩固治疗在 PD-L1 表达 < 1% 的患者($n=90$) 中,未观察到 OS 的获益($HR=1.05$, 95% $CI: 0.69 \sim 1.62$)^[9]。基于此结果,2021 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO) 指南仅对 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的患者进行度伐利尤单抗巩固治疗的推荐^[10]。另一项国际多中心、回顾性 PACIFIC-R 研究评估了同步放化疗后使用度伐利尤单抗巩固治疗在真实世界中的疗效,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 期患者,其中有 967 例(69.1%) 接受了 PD-L1 检测^[11]。亚组分析结果显示,PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的患者($n=700$) 的 PFS 较 PD-L1 < 1% 的患者($n=174$) 在数值上更长(22.4 个月 vs 15.6 个月)。一项来自加拿大 5 家中心的回顾性、观察性、队列研究(RELEVANCE 研究) 收集了 342 例接受放化疗后行度伐利尤单抗治疗的患者数据,发现与 PD-L1 表达 < 1% 的患者相比,PD-L1 $\geq 50\%$ 的患者 OS 显著获益($HR=0.24$, 95% $CI: 0.12 \sim 0.51$), 但 PD-L1 表达为 1%~49% 的患者与 PD-L1 < 1% 的患者之间在 OS 方面没有观察到差异^[12]。与上述两项回顾性研究结果不同的是,一项来自韩国的回顾性真实世界研究(PACIFIC-KR 研究) 纳入了 157 例同步放化疗后接受度伐利尤单抗巩固治疗的局部晚期不可切除 III 期患者,其中 143 例(91.1%) 接受了 PD-L1 的检测,结果显示 PD-L1 表达 < 1% 的亚组($n=19$) 与 PD-L1 $\geq 1\%$ 的亚组($n=124$) 在 OS 方面的获益相当($HR=0.91$, 95% $CI: 0.37 \sim 2.22$)^[13]。值得注意的是,这些研究中 PD-L1 表达 < 1% 的人群样本量均较小,且大多为回顾性研究,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 1: 对于不可切除局部晚期 NSCLC 患者,无论 PD-L1 表达水平如何,同步或序贯放化疗后

进行免疫巩固治疗是标准治疗模式(共识水平:96.6%;推荐等级:Ⅱ级)。

临床问题 2: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患者预后的重要因素之一。目前大多数关注于不可切除局部晚期 NSCLC 免疫巩固治疗的临床研究均要求在放化疗完成后的 1~42 d 内开始启动免疫巩固治疗^[6,7,14-16];然而,其最佳介入时机尚无定论。

PACIFIC 研究对放化疗后度伐利尤单抗的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^[8]。同时,Ⅱ期 TORG1937(DATE)研究探索了对于不可切除局部晚期 NSCLC 患者放化疗后立即给予度伐利尤单抗巩固治疗的可行性,共纳入 50 例患者,其中 47 例接受度伐利尤单抗治疗^[16]。结果显示,在完成放化疗后于次日即刻启动度伐利尤单抗巩固治疗,患者的 1 年 PFS 率达 75.0%,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,提示了放化疗后即刻开始免疫巩固治疗的可行性。而另一项探索同步放化疗后使用帕博利珠单抗巩固治疗的Ⅱ期 LUN 14-179 研究结果显示,帕博利珠单抗巩固治疗在 93 例不可切除Ⅲ期 NSCLC 患者中表现出与 PACIFIC 研究一致的疗效^[17]。但与 PACIFIC 研究不同的是,LUN 14-179 研究要求在放化疗后 4~8 周开始使用帕博利珠单抗,且发现与 4~6 周开始使用的患者相比,6~8 周开始使用的患者 PFS 和 OS 呈现改善趋势。此外,多项大型真实世界研究结果表明,放化疗完成后延迟超过 42 d,甚至 120 d 以内开始使用免疫巩固治疗对患者的 PFS 和 OS 获益未产生不利影响^[18-19]。在安全性方面,一项基于提交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级别 AE 的发生率在数值上略高,但并未明显增加发生严重不良事件(serious adverse event, SAE)的风险^[20]。

专家共识 2:对于不可切除局部晚期 NSCLC 患者,推荐在放化疗后 1~42 d 内开始进行免疫巩固治疗。若患者发生放化疗相关的毒性,可结合安全性和生存获益进行综合评估,适当延迟免疫巩固治疗的开始时间(共识水平:93.1%;推荐等级:Ⅱ级)。

临床问题 3: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,建议免疫治疗应持续进行,以改善患者的长期 PFS 和 OS;但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,因此,主张应在治疗一段时间后停用免疫治疗^[21]。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 指南推荐同步放化疗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^[8]。而 GEMSTONE-301 研究和 PACIFIC-6 研究要求在同步或序贯放化疗后进行 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^[7,22]。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 例同步放化疗后至少接受过 1 次度伐利尤单抗巩固治疗的Ⅲ期 NSCLC 患者的数据,发现度伐单抗巩固治疗的时间越短,患者死亡相对风险越大,但这是一项回顾性研究,混杂因素不可避免^[23]。目前,基于现有的临床试验,关于放化疗后免疫巩固治疗最佳持续时间的相应信息仍不足,需要进一步探索。

专家共识 3: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ⅢB 和ⅢC 期患者,可考虑进行 2 年的免疫巩固治疗(共识水平:97.2%;推荐等级:Ⅱ级)。

临床问题 4: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 和中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, 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 同步放化疗后未进展患者的巩固治疗。此外,基于Ⅲ期 GEMSTONE-301 研究,

2022年舒格利单抗被NMPA批准用于不可切除Ⅲ期NSCLC同步或序贯放化疗后未进展患者的巩固治疗。同时,基于这两项研究的阳性结果,《2023 CSCO非小细胞肺癌诊疗指南》将度伐利尤单抗和舒格利单抗巩固治疗作为Ⅰ级推荐^[24]。除以上两种PD-1/PD-L1抑制剂外,其他PD-1/PD-L1抑制剂巩固治疗的临床研究(如COAST、BTCRC LUN 16-081、NCT04749394、LUN14-179等)均在Ⅱ期研究探索中^[14-15,17,25],尽管这些Ⅱ期研究均显示出有希望的疗效和安全性,但仍需要大型Ⅲ期随机对照研究来验证。

专家共识4:对于不可切除局部晚期NSCLC患者,免疫单药巩固治疗推荐获批适应证的度伐利尤单抗和舒格利单抗(共识水平:100%;推荐等级:Ⅰ级)。

临床问题5:不可切除局部晚期NSCLC患者,放化疗后免疫单药巩固治疗外其他治疗模式进展如何?如何选择?

尽管国内外诊疗指南均将放化疗后免疫单药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%的患者不适用于此治疗方案,同时也有约20%的患者对这一治疗不敏感^[6,7,26]。基于这些未满足的临床需求,目前已有多项研究正在探索放化疗联合免疫治疗的新模式(如免疫巩固联合治疗、放化疗与免疫同步治疗、免疫诱导后同步放化疗等),以进一步改善患者生存。

放化疗后免疫巩固联合治疗:Ⅱ期随机BTCRC LUN 16-081研究纳入了105例同步放化疗后未进展的不可切除局部晚期NSCLC患者,同步放化疗后1:1随机接受6个月的纳武利尤单抗单药(A组)或联合伊匹木单抗(B组)巩固治疗^[25]。研究结果显示,尽管巩固治疗的持续时长缩短,但与历史对照相比,两组18个月的PFS率均获得改善(A组:62.3% vs B组:67.0%),OS也呈现获益趋势(82.1% vs 85.5%);而安全性方面,B组导致治疗 ≥ 3 级TRAE的发生率高于A组(52.9% vs 38.9%),提示双免疫巩固治疗似乎并不能增加患者获益,且需警惕TRAE的发生。另一项Ⅱ期随机COAST研究评估了度伐利尤单抗单药或联合抗CD73抗体Oleclumab或联合抗NKG2A抗体Monalizumab巩固治疗同步放化疗后未进展的不可切除局部晚期NSCLC患者的疗效和安全性^[14]。研究共计纳入189例患者,结果发现与度伐利尤单抗单药相比,联合Oleclumab或Monalizumab的客观缓解率(objective response rate, ORR)和PFS均有所改善(ORR:30.0% vs 35.5% vs 17.9%;PFS:NR vs 15.1个月 vs 6.3个月),且联合治疗的安全性也与单药治疗相似。目前Ⅲ期PACIFIC-9研究(NCT05221840)正在开展中以进一步验证这些结果。此外,免疫联合

抗血管生成药物也已在NSCLC中显示出协同作用。Hui等^[15]采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼巩固治疗42例同步放化疗后未进展的不可切除Ⅲ期NSCLC患者,研究结果显示,ORR为28.6%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为92.9%,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的发生率为42.9%,未出现新的安全性信号。

免疫同步放化疗后免疫巩固治疗:在不可切除Ⅲ期NSCLC患者中,约有30.0%的患者在同步放化疗后会发生疾病进展,从而无法进行免疫巩固治疗^[26]。而将免疫治疗提前可为所有进行同步放化疗的患者提供接受免疫治疗的机会,从机制看,放化疗可以改变免疫微环境,将免疫提前至同步放化疗阶段可能具有协同效应^[27-28]。目前临床上已开展多个免疫同步放化疗治疗不可切除Ⅲ期NSCLC患者的Ⅱ/Ⅲ期研究。单臂Ⅱ期NICOLAS研究纳入79例不可切除ⅢA/ⅢB期NSCLC患者,在同步放化疗期间同步接受纳武利尤单抗,然后序贯纳武利尤单抗巩固治疗,1年PFS率为53.7%,中位PFS达12.7个月,中位OS为38.8个月,放疗后6个月患者发生 ≥ 3 级肺炎的比例为11.7%^[29-30]。另一项单臂Ⅱ期DETERRED研究纳入40例不可切除NSCLC患者,接受阿替利珠单抗联合同步放化疗,随后阿替利珠单抗巩固治疗。研究结果显示,20%的患者发生 ≥ 3 级免疫相关AE,中位PFS为15.1个月,中位OS尚未达到,3年和4年OS率分别为53.8%和47.4%^[31-32]。KEYNOTE-799研究是一项非随机化、开放标签、Ⅱ期双队列研究,评估了帕博利珠单抗联合同步放化疗,随后行帕博利珠单抗巩固治疗不可切除ⅢA~ⅢC期NSCLC患者的疗效和安全性^[33]。研究共计纳入216例患者,分为队列A(鳞癌和非鳞癌)和队列B(鳞癌),结果显示,队列A和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%以上的患者实现了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的发生率分别为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同步放化疗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,与同步放化疗相比,度伐利尤单抗联合同步放化疗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)^[34]。CheckMate-73L研究也获得了类似的阴性结果^[35]。PACIFIC-2和CheckMate-73L研究的失败提示目前不可切除的局部晚期NSCLC患者的标准

治疗仍为同步放化疗后序贯免疫单药巩固治疗。

免疫治疗±化疗诱导后同步放化疗或放疗±免疫巩固治疗:临床前研究表明,在原发肿瘤完整存在时进行免疫治疗,可利用原发肿瘤本身具有的更高水平的新抗原来启动免疫系统,而更强劲的免疫系统激活则可以转化为对微转移性疾病更有效的免疫监视^[36-37]。此外,诱导免疫治疗可能通过增加 T 细胞数量和促进血管正常化来实现放疗增敏作用^[37-38]。基于此,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后行同步放化疗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^[39]。研究共计纳入 64 例患者,中位 PFS 为 23.7 个月,12.0 个月和 18.0 个月的 PFS 率分别为 66.0%和 57.0%,中位 OS 尚未达到,18.0 个月的 OS 率为 84.0%,仅有 4 例发生≥3 级 TRAE,总体安全性良好。Tang 等^[40]采用替雷利珠单抗联合化疗诱导治疗行胸部放疗序贯替雷利珠单抗巩固治疗 30 例不可切除的 III 期 NSCLC 患者,研究结果显示,12 个月的 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%。此外,一些回顾性研究也探讨了免疫诱导治疗的可行性。Wang 等^[41]的回顾性队列研究收集了 75 例接受免疫联合化疗诱导治疗行同步或序贯放化疗的不可切除 III 期 NSCLC 患者的数据,所有患者均具有大块肿瘤,结果显示免疫联合化疗诱导治疗后,患者的 ORR 达 76.1%,序贯放化疗后的 ORR 达 86.7%,1 年和 2 年 PFS 率分别为 85.8%和 64.2%,1 年 OS 率为 91.5%,2 年 OS 率则为 75.1%,≥3 级肺炎的发生率为 9.3%。另一项回顾性队列研究纳入了 102 例接受过免疫联合化疗诱导治疗,随后行放化疗的不可切除 III 期 NSCLC 患者,发现与 PD-L1 表达<50%的患者相比,PD-L1 表达≥50%的患者部分缓解(partial response, PR)率,PFS 和 OS 均明显更优(PR 率:45.3% vs 70.4%;中位 PFS:17.3 个月 vs 未达到;中位 OS:26.5 个月 vs 未达到)^[42]。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 患者中初步显示出令人鼓舞的疗效,且安全性可耐受,尤其是具有大块肿瘤、PD-L1 表达≥50%的患者获益更明显,但仍需大样本 III 期随机对照的循证医学证据。

除以上研究外,其他 II/III 期临床研究也正在进行中,如 PACIFIC-8 研究(同步放化疗后度伐利尤单抗联合抗 TIGIT 抗体 domvanalimab 巩固治疗)^[43]、KEYLYNK-012(帕博利珠单抗联合同步放化疗后序贯帕博利珠单抗联合 PARP 抑制剂奥拉帕利巩固治

疗)^[44]和 DEDALUS 研究(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)^[45]。这些研究结果将进一步阐明更强化治疗模式是否能在不损害安全性的情况下改善不可切除局部晚期 NSCLC 患者预后。

专家共识 5:对于不可切除的局部晚期 NSCLC 患者,目前同步放化疗后免疫巩固联合治疗(如免疫联合抗血管、双免联合)、免疫与同步放化疗同步治疗,以及免疫±化疗诱导后同步放化疗±免疫巩固等其他模式已显示出了初步疗效和可耐受的安全性,但 III 期 PACIFIC-2 和 CheckMate-73L 研究的失败,提示对于其他治疗模式的探索仍需大量 III 期随机对照的循证医学证据(共识水平:95.6%;推荐等级:II 级)。

临床问题 6:不可切除局部晚期 NSCLC 患者,哪些患者适合在 PACIFIC 模式基础上进行“减法”治疗?“减法”的治疗模式有哪些?

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^[46-47],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^[48],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 期临床研究公布了初步的数据^[49-51]。如 DUART 研究,共计纳入 102 例常规放疗或姑息放疗后接受度伐利尤单抗的患者,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,ORR 为 26.5%,中位 PFS 为 8.0 个月,中位 OS 为 15.9 个月^[49]。SPRINT-RT 研究纳入了 33 例不适合放化疗的 III 期 NSCLC 患者,给予放疗后序贯度伐利尤单抗治疗,结果显示,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,≥3 级 AE 的发生率为 39.4%^[51]。此外,在 II 期 SPRINT 研究中,25 例 PD-L1 表达≥50%且不可切除的 NSCLC 患者接受了 3 个周期的帕博利珠单抗诱导治疗,随后接受胸部放疗,然后再接受帕博利珠单抗巩固治疗,ORR 为 48.0%,中位 PFS 为 26 个月,1 年 PFS 率为 76.0%,1 年和 2 年 OS 率分别为 92.0%和 76.0%,3 级 TRAE 发生率较低,未发生 4 级以上 AE^[52]。另一项单臂 II 期 DOLPHIN 研究探索了放疗联合度伐利尤单抗治疗 PD-L1 阳性且不可切除的局部晚期 NSCLC 患者的可行性,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^[53]。上述研究表明,在 PACIFIC 模式基础上进行“减法”治疗在老年或 PD-L1 阳性的不可切除局部晚期 NSCLC 患者中具有良好的疗效和可控的安全性,但缺乏大型 III 期临床研究的确证性结果,其与 PACIFIC 标准治疗模式疗效的比较尚无定论。

专家共识 6: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(共识水平:94.6%;推荐等级:II 级)。

临床问题 7: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 非小细胞肺癌诊疗指南,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维持治疗,而不推荐使用免疫巩固治疗^[54-55]。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 期不可切除的 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($HR=0.16, 95\%CI:0.10\sim0.24, P<0.001$),中位 OS 尚未成熟;安全性方面,两组 ≥ 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^[56]。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 研究针对 35 例 EGFR 突变的患者进行了事后亚组分析,结果显示,度伐利尤单抗组的 PFS 和 OS 与安慰剂组相似(PFS: $HR=0.91, 95\%CI:0.39\sim2.13$; OS: $HR=1.02, 95\%CI:0.39\sim2.63$),无生存获益^[57]。此外,多项回顾性真实世界研究显示,放化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 growth 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^[58-60]。Riudavets 等^[58]的一项多中心回顾性研究共计纳入 323 例放化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,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 例接受同步放化

疗的不可切除 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),结果显示,与未接受度伐利尤单抗巩固治疗的患者相比,接受度伐利尤单抗巩固治疗的患者中位 PFS 和中位 OS 有所改善(PFS: 24.9 个月 vs 12.6 个月, OS: 未达到 vs 14.9 个月),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^[61]。需要注意的是,在免疫治疗期间或之后使用酪氨酸激酶抑制剂可能会增加患者发生免疫相关 SAE 的风险。一项回顾性数据表明,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^[62]。

专家共识 7:对于 EGFR 突变阳性不可切除局部晚期 NSCLC 患者,不推荐进行免疫巩固治疗,建议靶向巩固治疗。ALK 重排不可切除局部晚期 NSCLC 从免疫巩固治疗中获益不大,而 KRAS 和其他罕见突变的患者可能从免疫巩固治疗中获益,仍需大量前瞻性研究进一步验证(共识水平:90.1%;推荐等级:II 级)。

2.2 晚期 NSCLC

临床问题 8:对于晚期颅外寡转移的 NSCLC 患者,是否会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具有寡转移性疾病(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^[63-64]。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 个月后出现的寡转移)^[64]。2023 版 ASTRO/ESTRO 发布的《非小细胞肺癌寡转移诊疗指南》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^[65]。尽管如此,对于颅外寡转移病灶,放疗介入的时机仍然未有明确的定论。

两项前瞻性、随机、II 期临床研究显示,对于一线系统治疗后疾病稳定的寡转移 NSCLC 患者采用放疗巩固治疗显著改善了患者的 PFS^[66-67]。一项局部治疗后帕博利珠单抗用于同时性或异时性寡转移 NSCLC

患者的单臂 II 期临床研究纳入了 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^[68]。SABRcure 研究是一项评估度伐利尤单抗联合化疗和放疗治疗晚期寡转移 NSCLC 患者的 II 期临床研究,研究共计纳入 35 例患者,其中 28 例(80.0%)接受了放疗,23 例(65.7%)接受了立体定向消融放疗(stereotactic ablative radiotherapy, 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%^[69]。另有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立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, 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^[70]。以上研究结果提示,对于寡转移 NSCLC 患者,放疗联合免疫治疗似乎是可行的,但仍需大型 III 期随机对照临床研究验证。

专家共识 8:同时性寡转移、异时性寡转移、寡进展等不同寡转移模式的 NSCLC 患者可能从免疫联合放疗中获益,但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:95.7%;推荐等级:II 级)。

临床问题 9:非寡转移的晚期 NSCLC 患者,是否考虑加入放疗?

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,局部治疗在非寡转移 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^[71,72]。研究共分为两个队列: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($P=0.43$)^[71]。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^[72]。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^[73],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($HR=0.83, 90\%CI:0.50\sim1.38, P=0.55$; $HR=0.81, 90\%CI:0.60\sim1.58, P=0.92$)以及 OS($HR=0.61, 90\%CI:0.30\sim1.22, P=0.24$; $HR=0.72, 90\%CI:0.36\sim1.45, P=0.44$)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%。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。

专家共识 9:对于非寡转移的初治患者,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:99.6%;推荐等级:II 级)。

临床问题 10: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;当单次剂量超过 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^[74]。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^[75]。

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^[76]。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(22.0% vs 25.0%, $P=0.99$)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(38.0% vs 10.0%, $P=0.11$)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(19.0% vs 47.0%, $P=0.003$)。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, $P=0.031$)^[77]。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^[71], 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。

Zhou 等^[78]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, 给予低剂量放疗(2 Gy/次、4 Gy/2 次或 10 Gy/5 次)、SBRT(30 Gy/3 次)和信迪利单抗三联治疗, 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 为 57.1%, 中位 PFS 为 8.6 个月, 中位 OS 尚未达到。此研究提示, 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。

专家共识 10: 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: 95.7%; 推荐等级: II 级)。

临床问题 11: 非孤立性脑转移的晚期 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, 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^[79]。对于脑转移患者, 局部治疗是标准治疗手段, 包括手术、立

体定向放疗(stereotactic radiosurgery, SRS)和全脑放疗(whole-brain radiation therapy, WBRT), 而 NC-CN 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^[80]。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^[81-84]。

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^[85]; 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^[86]。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: 0.71~0.83, $P<0.001$), 但未增加 3~4 级神经系统 AE 的风险($RR=0.91$, 95%CI: 0.41~2.02, $P=0.809$); 此外, 放疗同步免疫治疗的生存获益优于序贯治疗^[87]。另外, 一项多中心、单臂、II 期临床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 70.8% 的患者存在脑转移症状, 中位 PFS 为 8.7 个月, 6 个月的 PFS 率为 70.2%, 中位 OS 为 21 个月, 颅内 ORR 为 81.5%, 总体 ORR 为 75.4%, DCR 为 96.9%, 3~4 级 AE 的发生率为 49.2%^[88]。这些研究结果提示, 放疗联合免疫治疗能为脑转移 NSCLC 患者带来生存获益。目前, 相关 III 期随机对照研究(如 USZ-STRIKE 研究)也正在进行中^[89]。

专家共识 11: 对于无症状的脑转移患者, 优先推荐免疫治疗; 对于有症状的脑转移患者, 相关临床研究证据仍不足, 可考虑在免疫治疗的基础上提前介入放疗, 基于目前尚无最优的放疗方式和剂量, 建议依据转移灶的大小、个数等方面结合既往脑放疗原则决定(共识水平: 96.5%; 推荐等级: II 级)。

2.3 SCLC

临床问题 12: 广泛期小细胞肺癌(extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC)免疫治疗时代, 是否进行胸部放疗? 适合胸部放疗的人群, 胸部放疗剂量如何选择? 放疗介入的时机?

目前, 基于 IMpower133 和 CASPIAN 这 2 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^[90-91]。而针对接受免疫联合化疗治

疗的 ES-SCLC 患者是否应接受放疗、推荐放疗剂量与介入时间尚缺乏高质量的循证医学证据。

CREST 研究是一项 III 期随机对照研究,此研究共纳入 498 例对化疗有反应的 ES-SCLC 患者。这些患者被随机分为两组,一组后续不接受放疗,一组接受剂量为 30 Gy/10 次的胸部放疗。研究结果显示,接受胸部放疗的患者 2 年 OS 为 13.0%,对照组为 3.0%,放疗组 ≥ 3 级 AE 发生率为 10.5%^[92]。RTOG 0937 是一项随机 II 期研究,其中纳入 42 例对化疗有反应的 ES-SCLC 患者接受剂量为 45 Gy/15 次的胸部放疗,结果显示,患者的中位 OS 达到 13.8 个月, ≥ 3 级治疗相关 AE 发生率为 25%^[93]。尽管上述两项研究仅纳入了对化疗有反应的 ES-SCLC 患者而不涉及免疫治疗,但可以为接受化疗联合免疫治疗后产生反应的患者是否应接受胸部放疗和剂量的选择提供参考。

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^[94]。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^[95]。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^[96]。另有一项 II 期研究纳

入了 33 例未经治的 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 10.2 个月, ≥ 3 级 AE 的发生率为 60.6%, ≥ 3 级肺炎发生率为 9.1%^[97]。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^[98]。目前,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^[99-100]。

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,但是生存数据尚不成熟,正在继续随访^[101]。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),中位 OS 未达到^[102]。ES-SCLC 免疫联合放疗相关研究总结见表 2。

专家共识 12:对于接受免疫联合化疗治疗有效的 ES-SCLC 患者,在评估获益风险比的前提下可考虑接受胸部放疗。放疗剂量推荐 30 Gy/10 次,剂量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:95.3%;推荐等级:II 级)。

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	中位 OS	AE
Perez 等 ^[94]	21	对一线化疗有反应的 ES-SCLC 患者	I / II 期	巩固放疗	30 Gy/10 次	4.5 个月	11.7 个月	≥ 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 ^[95]	40	ES-SCLC 患者	II 期	放疗联合免疫化疗	30~45 Gy/(10~15)次	8.6 个月	NA	肺炎发生率为 12.5%, ≥ 3 级肺炎发生率位 5%
TREASURE ^[96]	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 5 人发生 SAE,无放疗组 1 人发生 SAE
Wang 等 ^[97]	33	未经治的 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	10.2 个月 (95%CI: 5.8~14.7)	NA	≥ 3 级 AE 的发生率为 60.6%, ≥ 3 级肺炎发生率为 9.1%
Welsh 等 ^[98]	38	ES-SCLC 患者	I 期	放疗联合免疫治疗	45 Gy/15 次	6.1 个月 (95%CI: 4.1~8.1)	8.4 个月 (95%CI: 6.7~10.1)	无 3 级以上肺炎
MARCH ^[101]	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%
LEAD ^[102]	30	未经治的 ES-SCLC 患者	II 期	放疗联合免疫化疗	15 Gy/5 次	8.3 个月 (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:TRT, 胸部放疗;PFS, 无进展生存期;OS, 总生存期;AE, 不良事件;SAE, 严重不良事件。

临床问题 13:局限期小细胞肺癌(limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC)治疗中是否增加免疫治疗?免疫巩固治疗模式 *vs* 免疫联合同步放化疗模式?放疗的剂量如何选择?

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 次对照组,66 Gy/33 次试验组未达到优效性终点,同时两组患者生存数据差异无统计学意义,安全性数据接近^[103]。基于此研究,当前 LS-SCLC 患者的标准治疗为化疗联合放疗,推荐放疗剂量为 45 Gy/30 次(2 次/d)或 66 Gy/33 次(1 次/d)。

针对免疫巩固治疗模式在 LS-SCLC 患者中的疗效与安全性的研究包括 STIMULI 研究与 ADRIATIC 研究。STIMULI 研究为一项随机Ⅱ期研究,其中纳入 153 例 LS-SCLC 患者分别接受放化疗或放化疗后巩固免疫治疗(纳武利尤单抗联合伊匹木单抗)。由于免疫巩固治疗后患者 ≥ 3 级 AE 发生率为 63%,明显高于对照组的 25%,此研究被提前终止。同时此研究对照组中位 PFS 为 14.5 个月,免疫巩固治疗组中位 PFS 为 10.7 个月,OS 数据在两组间并无显著性差异^[104]。然而,近期的 ADRIATIC 研究结果与 STIMULI 研究并不一致。ADRIATIC 研究是一项随机、双盲、Ⅲ期临床试验,共纳入 730 例 LS-SCLC 患者。患者在接受放化疗后分为 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曲美木单抗治疗,或安慰剂,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% $CI:0.57\sim0.93$);度伐利尤单抗联合曲美木单抗治疗组的患者生存数据尚未报道^[105]。ADRIATIC 研究采用的治疗方案将会成为 LS-SCLC 患者治疗新标准。

同时,也有一些研究针对免疫联合同步放化疗模式在 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,并给予患者同步放化疗联合帕博利珠单抗治疗,研究结果显示, ≥ 4 级 AE 发生率为 7.5%,中位 PFS 为 19.7 个月,中位 OS 为 39.5 个月^[106]。一项单臂、Ⅱ期研究纳入了 20 例 LS-SCLC 患者接受同步放化疗联合信迪利单抗,旨在探索此方案的疗效与安全性。目前此研究 2 年 PFS 率为 75.0%,2 年 OS 率为 90.0%, ≥ 3 级 AE 发生率为 45.0%^[107]。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

患者接受放化疗联合度伐利尤单抗治疗后,2 年 PFS 率达到 42.0%,2 年 OS 率达到 67.8%,相对于历史数据明显提高,此研究中 ≥ 3 级免疫相关 AE 发生率为 6.0%^[108]。一项Ⅲ期、随机对照研究正在开展中(NCT04691063),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同步放化疗,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%^[109]。

专家共识 13:推荐 LS-SCLC 患者接受放化疗后的免疫巩固治疗。放疗的剂量推荐为 45 Gy/30 次(2 次/d)或 60~70 Gy/30 次(1 次/d)。免疫同步放化疗在 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:92.6%;推荐等级:Ⅱ级)。

临床问题 14:SCLC 免疫治疗时代,LS-SCLC 和 ES-SCLC 患者是否应进行预防性颅部放射治疗(prophylactic cranial irradiation, PCI),还是应选择 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,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^[110]。需要注意的是此研究纳入的患者都未接受免疫治疗。由于此前免疫巩固治疗并非标准治疗,因此已报道的 PCI 联合免疫巩固治疗的安全性与疗效数据非常匮乏。目前只有 ADRIATIC 研究报道 LS-SCLC 患者在接收巩固度伐利尤单抗后得到了较好的生存受益,此研究中 53.8% 患者接受了 PCI,但是此研究暂未报道 PCI 放疗剂量及相关 AE 等信息;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的对比亦未见相关报道^[111]。

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^[112]。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^[113]。免疫时代来临后,ES-SCLC 免疫治疗基础上接受 PCI 的研究数据较为有限。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^[114]。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^[115]。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^[116]。

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 14:建议通过颅脑 MRI 对化疗联合免疫治疗有反应、治疗前无脑转移、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。若患者后续接受常规 MRI 定期监测,监测频率建议为第 1 年每 3 个月 1 次,第 2 年每 6 个月 1 次(共识水平:96%;推荐等级:Ⅱ级)。

2.4 不良反应

临床问题 15:在放射免疫联合治疗之前,是否对患者进行肺炎风险评估?

虽然在 PACIFIC、ADRIATIC 等多项研究中证实胸部放疗联合免疫治疗的肺炎发生率在可耐受的范围内,且较安慰剂组无明显增加。但在随机、Ⅱ期 STIMUL 研究中,153 例 LS-SCLC 患者在接受同步放疗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 9.0%和 1.3%^[104]。同时,另有一项随机、Ⅱ期 BTCRC LUN 16-081 研究纳入了 150 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 15.7%和 9.3%^[117]。提示双免治疗的毒性风险增加,需高度警惕高级别肺炎的发生。

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^[118]。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^[119]。

专家共识 15: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,建议积极评估患者的危险因素;同时优化放疗计划,尽量降低对正常肺组织的损伤。(共识水平:100%;推荐等级:Ⅰ级)。

临床问题 16: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 214 例患者,分为 NSCLC 鳞癌组和混合 NSCLC 组,两组患者分别接受帕博利珠单抗联

合放疗(60 Gy/30 次)联合不同的化疗方案,结果显示两组患者 ≥ 3 级 AE 发生率分别为 64.3%和 50.0%。两组患者 ≥ 3 级肺炎的发生率都低于 10%^[120]。MDACC 研究是一项随机、Ⅰ/Ⅱ期研究。在研究的第二阶段,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^[76]。上述研究的安全性都处于可控范围内。

同时,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^[65]。

专家共识 16:现有研究提示,胸部放疗期间进行免疫治疗安全性可控,但需要结合人种差异、放射范围、基础肺功能等因素综合考量(共识水平:94.8%;推荐等级:Ⅱ级)。

临床问题 17: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^[121-122]。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一组患者接收免疫治疗,结果显示免疫治疗的实施与心肌炎、心脏衰竭等多项心血管相关 AE 的发生率呈正相关^[123]。目前,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为 0~4.4%^[6-7,120,124]。

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^[125]。

专家共识 17: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)。

结语

肺癌的治疗已进入免疫治疗时代,免疫治疗与放疗的联合应用在多种类型肺癌中展现出积极的前景。然而,关于免疫与放疗联合治疗在肺癌患者中的合适人群、联合治疗模式、AE 的处理等问题尚未得到定论。本专家共识通过对一系列关键临床问题的探讨,

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的解答。本共识的提出旨在为临床实践提供指导,同时也鼓励更多的研究和探索,以优化不可切除肺癌患者的治疗策略。

《不可切除肺癌放疗联合免疫治疗专家共识(2024 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)

程 颖 (吉林省肿瘤医院)

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)

刘士新 (吉林省肿瘤医院)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

致谢 感谢马池先生、宋楠楠女士、徐燕华女士、杨芸宁女士、李明亮先生、曲鑫女士为本专家共识形成过程中的联络沟通、统筹协调所做的辛勤工作。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

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, 74:229-263.

- [2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4: 47-53.
- [3] Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40: 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: 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: 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: 209-219.
- [8] 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: 1301-1311.
- [9] 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: 860-867.
- [10] Remon J, Soria JC, Peters S, et al. 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: 1637-1642.
- [11] 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: 181-193.
- [12] Wheatley-Price P, Navani V, Pabani A, et al. MA16. 06 Real-world survival with CRT+durvalumab for unresectable, stage III NSCLC in Canada; the RELEVANCE study[J]. J Thorac Oncol, 2023, 18: S159.
- [13] 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: 1042-1054.
- [14] 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: 3383-3393.
- [15] Hui Z, Zhai Y, Men Y, et al. 72P Camrelizumab plus apatinib after chemoradiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer; a multi-center, single-arm, phase II study[J]. Imm Oncol Technol, 2023, 20: 100544.
- [16] 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: 1104-1110.
- [17] 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: 4353-4361.
- [18] 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: 1154-1164.
- [19] 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: 60-65.
- [20] 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: 232-240.
- [21] 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.
- [22] Garassino MC, Mazieres J, Reck M, et al. Durvalumab after sequential chemoradiotherapy in stage III, unresectable NSCLC; the phase 2 PACIFIC-6 trial [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17: 1415-1427.
- [23] 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.
- [24] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 1-10.
- [25] 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: 8509-8509.
- [26] 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.
- [27] Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3: 436-443.
- [28] 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: 5458-5468.
- [29] 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: 278-288.

- [30] Peters S, Felip E, Dafni U, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemoradiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-The ETOP NICOLAS trial[J]. *Lung Cancer*, 2019, 133: 83-87.
- [31] 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.
- [32] 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: 248-257.
- [33] 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): 8508.
- [34] Bradley JD, Sugawara S, Lee KHH, et al. Durvalumab in combination with chemoradiotherapy for patients with unresectable stage III NSCLC: final results from PACIFIC-2[J]. *Ann Oncol*, 2024, S3: 1-12.
- [35] Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb provides update on phase 3 CheckMate -73L trial[EB/OL]. (2024-05-10) [2024-09-23]. <https://tinyurl.com/429nenbb>.
- [36] Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 367(6477): eaax0182.
- [37] 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: 1382-1399.
- [38] Huang Y, Kim BYS, Chan CK, et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 195-203.
- [39] 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: 8513.
- [40] Tang M, Li L, Zhang P, et al. P2. 01-05 The safety and efficacy of induction chemoimmunotherapy followed by radiotherapy and consolidation immunotherapy in locally advanced NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18: S297.
- [41] 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: 590-600.
- [42] Wu L, Yan Y, Xu Y. Induction immunochemotherapy followed by definitive chemoradiotherapy for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117: e75.
- [43] Özgüroğlu 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: TPS8609.
- [44] 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]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23: e342-e346.
- [45] Filippi AR, Saddi J, Agustoni F, et al. 125P Preliminary analysis on safety of the DEDALUS phase II trial: Induction chemoradiotherapy followed by reduced-dose radiotherapy and maintenance durvalumab for patients with unresectable stage III NSCLC [J]. *ESMO Open*, 2024, 9: 102704.
- [46] 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: 895-903.
- [47] 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: 467-475.
- [48] Vanneste BGL, Van Limbergen EJ, Dubois L, et al. Immunotherapy as sensitizer for local radiotherapy [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9: 1832760.
- [49] Filippi ARR, Garcia-Campelo MR, Paoli JB, et al. LBA62 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.
- [50] Bozorgmehr F, Buchmeier EL, Hammer-Hellmig M, et al. 1293MO Safety and efficacy of hypo- and conventionally fractionated thoracic radiotherapy plus durvalumab in elderly or frail NSCLC stage III patients unfit for chemotherapy: interim results from the TRADE-hypo trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S746.
- [51] 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.
- [52] 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: 562-570.
- [53] 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: 1505-1513.
- [54] Passaro A, Leighl 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: 466-487.
- [55] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer Version 10[EB/OL]. (2024) [2024-9-23]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- [56] Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after chemoradiotherapy in stage III EGFR-mutated NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391: 585-597.
- [57] 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: 657-663.
- [58] 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.

- [59] 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: 868-872.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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: 839-844.
- [63] Gobbini E, Bertolaccini L, Giaj-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: 3339-3350.
- [64] Jasper K, Stiles B, McDonald F, et al. Practical management of oligometastatic non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 635-641.
- [65] 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: 393-412.
- [66] Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4: e173501.
- [67] Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, 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: 1672-1682.
- [68] 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: 1283-1290.
- [69] Li Q, Ma H, Zheng R, et al. 65P Durvalumab combined with chemotherapy and radiotherapy in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (SABRcure) [J]. *ESMO Open*, 2024, 9: 102644.
- [70] Wang Z, Wei L, Li J, et al. Combining stereotactic body radiotherapy with checkpoint inhibitors after oligoprogression in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10: 4368-4379.
- [71] 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: 130-140.
- [72] Juloori A, Bestvina CM, Pointer KB, et al. OA22. 03 The addition of multisite sbtr to ipilimumab and nivolumab in first line metastatic NSCLC: the COSINR trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18: S95-S96.
- [73] 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: 279-291.
- [74] Haikerwal SJ, Hagekyriakou J, MacManus M, et al. Building immunity to cancer with radiation therapy[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368: 198-208.
- [75] 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: 1065-1073.
- [76] Welsh J, Menon H, Chen D, et al. Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001001.
- [77] 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: 2291-2300.
- [78] 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]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29: 4098-4108.
- [79] Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23: 1447-1456.
- [80] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Central Nervous System Cancers Version 3. (2024) [2024-9-23]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
- [81] Crino 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.
- [82] Borghaei H, Pluzanski A, Caro RB, et al. Abstract CT221: Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPD) 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: CT221.
- [83] Nadal E, Rodriguez-Abreu D, Simo 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: 4478-4485.
- [84] 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 NSCLC with brain metastases (CAP-BRAIN): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18: 769-779.
- [85] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. *Nature*, 2015, 523: 337-341.
- [86] 放射肿瘤学免疫联合治疗专家讨论小组, 艾星浩, 蔡勇, 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: 532-540.
- [87] 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: 95-107.

- [88] Fan Y, Xu Y, Huang Z, et al. 1439P Brain radiotherapy combined with camrelizumab and platinum-based chemotherapy as first-line treatment for advanced NSCLC with brain metastases; a multicenter, open-label, single-arm, phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S818.
- [89] Yang J, Pan Y, Ning F, et al. 118TiP 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.
- [90] 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: 2220-2229.
- [91] 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: 1929-1939.
- [92] Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer; a phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385: 36-42.
- [93] Gore EM, Hu C, Sun AY, et al. Randomized phase II study comparing prophylactic cranial irradiation alone to prophylactic cranial irradiation and consolidative extracranial irradiation for extensive-disease small cell lung cancer (ED SCLC); NRG Oncology RTOG 0937[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12: 1561-1570.
- [94] 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: 425-435.
- [95] 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.
- [96] Bozorgmehr F, Weykamp F, Overbeck T, 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.
- [97] 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: S58-S59.
- [98] 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: 266-273.
- [99] Simone CB, Bogart JA, Cabrera AR, et al. Radiation therapy for small cell lung cancer; an ASTRO clinical practice guideline[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2020, 10: 158-173.
- [100] 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.
- [101] Zhou L, Sun J, Xie C, et al. Abstract CT219; 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 Research*, 2023, 83: CT219.
- [102] Zhang Y, Xie Y, Gong Y, et al. 194MO 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.
- [103] 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: 1116-1125.
- [104] 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: 67-79.
- [105] Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024[Ahead of print].
- [106] 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: 1919-1927.
- [107] Wang X, Huang W. Phase II study of sintilimab combined with concurrent chemoradiotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer (SINCE-01 Trial) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 11: e412.
- [108] Park S, Noh JM, Choi Y-L, et al. Durvalumab with chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 169: 42-53.
- [109] Cheng Y, Wang H, Min X, et al. 198P 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.
- [110] 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: 274.
- [111] 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) [C]. *American Society of Clinical Oncology*, 2024.
- [112] 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: 663-671.
- [113] Maeng CH, Song J-U, 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: 840-848.

- [114] 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, 38:2369-2379.
- [115] 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, 22:51-65.
- [116] 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: 619-630.
- [117] 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, 40:8509.
- [118] 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: 718-723.
- [119] 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.
- [120] 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, 7:1-9.
- [121] 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, 125:293-300.
- [122] 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, 13:1508-1518.
- [123] Dolladille C, Akroun J, Morice P-M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42:4964-4977.
- [124] Theelen WSME, 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, 9:467-475.
- [125] 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, 43:4229-4361.

收稿日期:2020-03-29 修回日期:2020-11-07 本文编辑:马骏

【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, 中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会, 等. 不可切除肺癌放疗联合免疫治疗专家共识(2024年版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2024, 31(20):1223-1239.

DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2024.20.01

《中华肿瘤防治杂志》唯一投稿官网！

www.cjcpt.cn