

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.12.011

## 免疫检查点抑制剂与放疗联合治疗局部晚期不可切除非小细胞肺癌的介入时机的研究进展

### Advances in the timing of intervention in the combination of immune checkpoint inhibitors and radiotherapy for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer

陈焕<sup>ab</sup> 综述; 徐裕金<sup>b</sup> 审阅(浙江省肿瘤医院中国科学院杭州医学研究所 a. 温州医科大学研究生培养基地; b. 胸部放射科, 浙江 杭州 310022)

**[摘要]** 局晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者治疗多采用放化疗联合的综合治疗模式,免疫检查点抑制剂(ICI)的加入显著改善了其疗效。放疗可通过诱导肿瘤细胞免疫原性死亡、刺激肿瘤细胞自身抗原释放、增加抗原提呈等机制,与免疫治疗产生协同抗肿瘤作用。基于放疗和免疫治疗的协同作用机制,以及PACIFIC研究的成功,一系列关于放疗联合ICI的临床研究在NSCLC中相继展开,研究组合形式各异,对于最佳组合方案仍无定论。对于放疗与免疫治疗联合的作用机制、介入时机和联合模式相关的最新临床研究进展的了解具有重要的临床意义。

**[关键词]** 非小细胞肺癌;放疗;免疫检查点抑制剂;时机

**[中图分类号]** R730.51;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)12-1110-06

肺癌是全球范围内发病率和病死率极高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总数的85%<sup>[2]</sup>。约有1/3的NSCLC起病时已为局部晚期,大部分不可手术切除,预后较差,5年生存率仅为15%<sup>[3]</sup>。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的出现为提高NSCLC患者尤其是局部晚期及晚期NSCLC患者的生存率带来了希望,其中程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡受体配体-1(PD-L1)抑制剂联合放疗在局部晚期NSCLC治疗中取得了良好的治疗效果,并将此治疗策略写入了指南<sup>[4]</sup>。随着免疫治疗相关研究的逐渐深入,研究者们逐步认识到放疗在全身免疫及与免疫治疗联合治疗NSCLC方面有着重要影响<sup>[5-6]</sup>。本文系统总结了放疗与免疫治疗的联合作用机制、介入时机和联合模式相关的最新临床研究进展,以期局晚期NSCLC的临床治疗提供参考。

#### 1 放疗与免疫治疗协同作用机制

##### 1.1 放疗对免疫系统的作用

大量研究<sup>[7-8]</sup>发现,放疗除了可以直接杀伤肿瘤细胞外,还具有全身免疫调节作用。放疗造成的细胞死亡可以促使损伤相关分子模式(danger associated molecular pattern, DAMP)和肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)的释放<sup>[9]</sup>。其中DAMP包含钙网蛋白、ATP和HMGB1,三者共同促进抗原提呈细胞的招募和成熟从而增强其对受损

肿瘤细胞的吞噬作用。此外,放疗还使肿瘤特异性T细胞的启动增加,然后在体内诱导抗肿瘤免疫作用<sup>[10-11]</sup>。另外,TAA可以激活环GMP-AMP合成酶-干扰素诱导基因(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon gene, cGAS-STING),从而诱导I型干扰素(type 1 interferon, T1IFN)的表达。T1IFN的表达在DC的激活和效应T细胞的启动中发挥着重要作用,有利于产生有效的免疫反应<sup>[12-13]</sup>。

放疗还能优化肿瘤免疫微环境<sup>[14-15]</sup>。放疗一方面通过上调血管内皮细胞间黏附分子的表达,促进免疫细胞的边缘和外渗再浸润肿瘤细胞,以及提高肿瘤微环境中趋化因子CXCL10和CXCL16的水平,进而促进效应T细胞向肿瘤部位迁移<sup>[12,16-17]</sup>;另一方面放疗可上调肿瘤细胞表面的MHC-I的表达,促进更多免疫相关细胞的浸润,进而提高免疫系统识别和杀伤肿瘤细胞的能力<sup>[18]</sup>。

放疗还会形成乏氧环境导致肿瘤细胞缺氧,然后通过各种直接或间接手段降低肿瘤的放射敏感性<sup>[19]</sup>。另外,放疗造成的缺氧环境还可促使骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)和M2型巨噬细胞等免疫抑制细胞的聚集,以及TGF- $\beta$ 等抑制性细胞因子的产生,从而发挥免疫抑制作用<sup>[20]</sup>。

**[基金项目]** 浙江省基础公益研究项目(No.LGF21H160005)

**[作者简介]** 陈焕(1999—),女,硕士生,从事胸部肿瘤基础与临床的相关研究。E-mail: chenhuang8280@163.com

**[通信作者]** 徐裕金, E-mail: xuyj@zjcc.org.cn

## 1.2 免疫治疗对放疗的作用

ICI恰巧能消除放疗引起的放射抗性。一些研究<sup>[21-23]</sup>表明,ICI不仅可以通过释放T细胞攻击肿瘤细胞,还可以使肿瘤血管正常化来调节肿瘤微环境,进而增加放射敏感性。

在免疫效应后期,放疗易导致肿瘤细胞表面PD-L1的表达增加,进而促进免疫逃逸。然而,ICI能识别并阻断PD-L1与PD-1结合,使效应T细胞重新激活并诱导其释放TNF,进而介导肿瘤微环境中MDSC的消除<sup>[24]</sup>。因此,ICI能通过促进效应T细胞浸润和减少MDSC等途径,增加协同抗肿瘤反应,为联合治疗提供强有力的理论基础。

综上所述,放疗可以增强抗肿瘤免疫治疗作用,免疫治疗能提高放疗疗效、减弱放射抗性。理论上,二者联合能产生更强的抗肿瘤效果,以及这种组合潜在的保护性抗肿瘤免疫反应,可能有助于消除未知部位的微转移灶和提高局部和远处的无复发生存率<sup>[10]</sup>。放疗联合ICI治疗局部晚期不可切除NSCLC的益处已被许多临床前试验所证实<sup>[7,25]</sup>,但最佳的组合方案尚无定论,还需进一步临床验证。

## 2 不同时机放疗联合ICI治疗局部晚期NSCLC

PACIFIC研究<sup>[26]</sup>的成功,引起了研究者们将放疗与ICI相结合的极大兴趣,并且利用这两种治疗方式来扩展当前局部晚期不可切除NSCLC可用的治疗策略。放疗联合ICI治疗NSCLC显示出了良好的临床应用效果,但两者间的最佳治疗时机还没有定论。先放疗后使用ICI的治疗效果可能取决于两者间的间隔时间,因为先放疗促进了TAA的释放,但如果抗原提呈在免疫检查点表达十分活跃的免疫抑制微环境中进行,会减弱两者的协同作用。同样,先使用ICI再放疗的疗效也可能会因为免疫相关细胞的减少或死亡以及TAA的减少而受到限制。因此,放疗联合ICI治疗局部晚期不可切除NSCLC的时机可能会影响治疗效果,这需要进一步探索,以便在未来提供更有效的联合方案<sup>[27]</sup>。

### 2.1 同步放化疗+免疫巩固治疗

有研究<sup>[26-28]</sup>表明,与放疗后较晚开始使用ICI相比,同时给予ICI或在放疗后立即开始使用ICI的患者预后似乎更好。PACIFIC研究<sup>[26]</sup>是一项针对不可手术切除的局部晚期NSCLC在根治性同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, cCRT)后,予以PD-L1抑制剂度伐利尤单抗治疗对比安慰剂的III期随机对照研究。结果显示,cCRT后使用度伐利尤单抗组的无进展生存期(PFS)显著优于安慰剂组(中位PFS, 16.8 vs 5.6个月,  $P < 0.001$ )。且该研究亚组分析对比

了放化疗后不同时间开始使用度伐利尤单抗的总生存期(OS),发现1~14 d组的OS [ $HR=0.43$ , 95%CI (0.28, 0.66)] 优于15~42 d组 [ $HR=0.79$ , 95%CI (0.61, 1.02)],这提示在放化疗后尽早使用度伐利尤单抗可能带来更好的生存获益<sup>[29-30]</sup>。

LUN14-179研究<sup>[31]</sup>是对不能手术切除的III期NSCLC患者cCRT后巩固帕博利珠单抗的II期试验,研究结果表明,与单纯放化疗相比,cCRT后巩固帕博利珠单抗可改善患者PFS和OS。巩固帕博利珠单抗治疗患者的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为18.7个月[95%CI(12.4, 33.8)个月],中位总生存期(median overall survival, mOS)为35.8个月[95%CI(24.2, 未达到)个月]。1年、2年和3年OS估计值分别为81.2%、62.0%和48.5%。LUN14-179研究和PACIFIC研究相比较,疗效、毒性反应均类似。这些数据进一步支持了ICI在局晚期NSCLC中的应用。LUN14-179研究显示放疗后6~8周开始使用帕博利珠单抗治疗组的PFS和OS优于在放疗后4~6周用药组,但两组间的数据结果无统计学差异。这与PACIFIC研究的亚组分析结果相矛盾,PACIFIC研究的亚组分析结果是14 d内给药组的OS优于14 d后给药组,可能是因为放化疗激活了患者的免疫作用,且度伐利尤单抗刚好在免疫激活的时间窗内使用因而提高了疗效,也可能是因为14 d内给药组患者体力状况更好,因而放化疗引起的毒性作用也更小;而LUN14-179研究是在放化疗后4~6周甚至6~8周才开始使用帕博利珠单抗,可能已经过了放化疗产生免疫激活作用的时间窗,但这些假设都有待验证。基于以上两项研究,表明同步放化疗后联合免疫巩固治疗对于局晚期NSCLC具有优越的疗效,但目前对于免疫治疗在放化疗后介入的确切时机尚无定论。

此外,LUN14-179研究还进行了探索性分析以确定某些变量是否与巩固帕博利珠单抗组更好的结果相关。在该试验中,PD-L1表达似乎不是疗效的预测因子,因为PD-L1<1%患者的生存数据优于PD-L1≥1%的患者,虽然两者没有统计学差异。但在PACIFIC研究和KEYNOTE-001研究中均显示PD-L1的高表达与较长的OS相关<sup>[30,32]</sup>。基于以上结果,PD-L1作为一种预测性生物标志物在这种情况下作用仍不清楚,值得进一步研究与探索,以便更好的预测哪些人群对巩固PD-1/PD-L1抑制治疗有效。

### 2.2 序贯放化疗+免疫巩固治疗

cCRT已成为局晚期NSCLC的标准治疗方式,但是有的患者自身体力状态不好、不能耐受同步治疗,或者有的患者是因为没有医疗资源接受同步治疗,

因此序贯放化疗(sequential radiochemotherapy, sCRT)在临床实践中也是被广泛应用的。GEMSTONE-301研究<sup>[33]</sup>就探索了在cCRT或sCRT后巩固ICI的疗效和安全性。该研究的中期分析结果显示,在中位随访14.3个月时,舒格利单抗组患者的PFS明显长于安慰剂组[9.0 vs 5.8个月;  $HR=0.64(95\%CI\ 0.48, 0.85)$ ,  $P=0.0026$ ]。舒格利单抗组在大多数预先指定的亚组(包括cCRT和sCRT亚组)中均显示PFS获益。另外,对患者OS随访还在进行中,所以OS数据仍不成熟,但初步分析显示 $HR$ 为0.4 [ $95\%CI(0.27, 0.73)$ ,  $P=0.0009$ ],有利于舒格利单抗组。

以上结果表明,与安慰剂相比,不论在同步或序贯放化疗后使用舒格利单抗均能改善局部晚期不可切除NSCLC患者的PFS,且这一益处是持久的,因为使用舒格利单抗治疗的患者12个月PFS率高于安慰剂组(45% vs 26%)。此外,GEMSTONE-301研究排除了已知EGFR突变或ALK和ROS1重排的患者,这在东亚国家很重要,因为亚洲NSCLC患者的EGFR突变率高于白人(50% vs 15%)<sup>[34-36]</sup>。在PACIFIC研究中,EGFR突变患者似乎不仅未从度伐利尤单抗中获益,而且免疫相关不良事件发生率也较高。另外,PACIFIC研究结果显示,采用度伐利尤单抗巩固治疗组的mPFS为16.8个月,这表明12个月的免疫治疗可能不足以使患者从研究药物中获益,但在GEMSTONE-301研究中,患者可以接受长达24个月的舒格利单抗治疗。因此,与PACIFIC研究相比,GEMSTONE-301研究招募的III期NSCLC患者可能更贴近临床实践中的患者,更具有代表性,巩固免疫治疗的时间更合理。

### 2.3 同步放化疗+双药免疫巩固治疗

放疗联合双重检查点抑制剂为治疗局晚期不可切除NSCLC提供了一种新思路。COAST试验<sup>[37]</sup>研究在cCRT后巩固度伐利尤单抗单药或联合抗CD73抗体奥来鲁单抗或联合抗NKG2A抗体莫那利珠单抗治疗不可切除的III期NSCLC患者的疗效及安全性。该试验将无法切除的III期NSCLC、ECOG评分为0~1分且cCRT后无进展的患者,按1:1:1比例随机分配至度伐利尤单抗单药组、度伐利尤单抗联合奥来鲁单抗组或度伐利尤单抗联合莫那利珠单抗组治疗,治疗时间最长为1年。该试验主要终点是研究者评估的总有效率(ORR)(RECISTv1.1),结果显示单独使用度伐利尤单抗巩固组的ORR只有17.9%,而加入奥来鲁单抗或莫那利珠单抗后,ORR分别提升到30.0%和35.5%,并且与单独使用度伐利尤单抗组(6.3个月)相比,联合奥来鲁单抗组和联合莫那利珠单抗组的mPFS得到显著改善(NR和15.1个月),3级

及以上不良反应发生率分别为39.4%、40.7%和27.9%,说明奥来鲁单抗和莫那利珠单抗的加入并没有带来额外的不良反应。COAST试验的结果证明了在cCRT后巩固双重检查点抑制剂治疗局晚期不可切除NSCLC是可行的、安全的,并可能进一步改善患者的预后。因此,基于COAST试验的结果支持对这一组合进行进一步的评估,目前正在进行的研究有PACIFIC-9试验(NCT05221840)、PACIFIC-8试验(NCT05211895)以及SKYSCRAPER-03试验(NCT04513925)等。

### 2.4 同步放化疗及免疫治疗+免疫巩固治疗

基础研究<sup>[38]</sup>表明,放疗与PD-1或PD-L1单抗(monocloning antibody, mAb)的联合使用可以增强放疗疗效,并且只有同步治疗而非序贯治疗,才能提高局部肿瘤控制和长期生存。该研究根据治疗时机,将接受10 Gy/5F放疗的结肠癌小鼠分为3组,分别为在放疗的第1天(方案A)、第5天(方案B)和放疗结束后7 d(方案C)开始给予抗PD-L1单抗。结果显示,放疗期间给予抗PD-L1单抗组的OS优于放疗后给药组,但方案A、B之间的OS无显著差异。与单纯放疗组相比,放疗后7 d给药组并未提高OS。另外该研究表明,抗PD-1或PD-L1单抗联合分割放疗可产生有效的CD8<sup>+</sup>T细胞反应,这改善了局部肿瘤控制、长期生存以及防止肿瘤再攻击。但CD8<sup>+</sup>T细胞反应可能因通过PD-1/PD-L1轴的信号传递而受到减弱,因为PD-1/PD-L1轴能抑制T细胞功能(如T细胞受体信号转导的丧失)或活化T细胞的凋亡<sup>[39-40]</sup>,所以早期抑制该轴对产生持久有效的抗肿瘤反应至关重要。序贯疗法则是延迟阻断PD-1/PD-L1信号轴直至放疗的完成,可能会导致肿瘤反应性CD8<sup>+</sup>T细胞的缺失或失去反应性,从而影响疗效,这可能是放疗期间给药组的OS优于放疗后给药组的内在机制。

目前关于ICI同步联合放化疗的临床试验正在开展。KEYNOTE-799试验<sup>[41-42]</sup>是一项非随机II期研究,采用了帕博利珠单抗同步cCRT,该试验纳入了216例患者,根据组织学亚型分为了两个队列(队列A包括鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌,队列B包括非鳞癌)。两个队列在放化疗与帕博利珠单抗联合的具体时间、化疗药物的选择及剂量上有些许差别,但均是在联合治疗后又维持了1年帕博利珠单抗。该研究的主要终点是由独立审查委员会根据RECISTv1.1评估的ORR和3级及以上肺炎发生率。结果显示,无论肿瘤组织学和PD-L1表达如何,两组患者的ORR都约为70%,提示具有显著的抗肿瘤活性,12个月的PFS和OS分别约为70%和80%。在最近更新的数据中,A组mPFS为30.6个月,B组未达到,2年OS

分别为64.3%和71.2%。另外,在A组和B组患者中3级及以上不良反应发生率分别为64.3%和51.0%,其中A、B组3级及以上肺炎发生率分别为8%、6.9%。由此可见,KEYNOTE-799 试验成功证明了帕博利珠单抗联合cCRT在治疗局晚期NSCLC中的强大抗肿瘤能力和可控的安全性。

ETOP NICOLAS 试验<sup>[43]</sup>是评估在标准cCRT方案基础上同步纳武单抗治疗不可切除III期NSCLC的安全性和有效性。结果显示,mPFS为12.7个月[95%CI,(10.1,22.8)个月],mOS为38.8个月[95%CI(28.8,未到达)个月],ORR为73.4%[95%CI(62.3,82.7)%],证明了放化疗联合巩固纳武单抗治疗不可切除III期NSCLC的可行性,而且没有观察到意外不良事件或严重肺炎风险增加,人们期待最终结果的发表。另外,DETERRED 试验<sup>[44]</sup>也是评估cCRT联合ICI的疗效及安全性。该试验结果与RTOG 0617研究<sup>[45]</sup>或PACIFIC研究<sup>[26]</sup>的历史数据相比没有增加不良反应,但是从初步疗效结果看,OS也没有得到明显改善。然而该试验的入组人数有限,与PACIFIC研究相比究竟是否能提高生存效益还需要在进一步的大型随机试验中确定。

上述三项临床试验均表明,cCRT联合巩固ICI是安全、可行的。但这些研究均是II期研究,且有的研究样本量较少,随访时间短,还需进一步开展前瞻性随机对照研究以探讨这种联合模式是否能超越PACIFIC研究的结果。

### 2.5 诱导免疫治疗+同步放化疗+免疫巩固治疗

从机制上讲,ICI的潜在放射增敏功能只有在与放疗同时或在放疗前使用,以预处理肿瘤微环境,才会增加肿瘤的放射敏感性<sup>[46]</sup>。一项回顾性研究显示,在同时接受ICI和放疗的患者中,在放疗前至少1个月前开始接受ICI并持续至放疗结束的患者mOS为20个月,相比之下,在放疗前不到1个月开始接受ICI并持续至放疗结束的患者mOS为11个月( $P=0.01$ )<sup>[28]</sup>,这表明在放疗前使用ICI是有益的,特别是在放疗前尽早开始使用ICI并持续至放疗结束的患者,OS得到明显改善。

为了进一步评估免疫治疗能否前移,AFT-16研究<sup>[47]</sup>评估在cCRT前后使用阿替利珠单抗的安全性和有效性。该研究入组了63例III期NSCLC患者,先使用4个疗程阿替利珠单抗诱导治疗,每3周1次;在第2和第4疗程治疗后进行重新评估分期。未进展患者开始给予每周卡铂和紫杉醇以及同步放疗(60 Gy),放化疗完成后3~5周再接受2个疗程的卡铂和紫杉醇方案巩固治疗,随后继续使用阿替利珠单抗维持治疗1年(从诱导开始)。初步研究结果表明,在放化

疗前后使用阿替利珠单抗是安全、有效的,mPFS为23.7个月,18个月OS率为84%(mOS尚未达到),该新辅助治疗模式值得进一步在局晚期不可切除NSCLC患者中评估。

目前评估先使用ICI后放疗治疗局晚期NSCLC的前瞻性研究相对较少,正在开展的有APOLO试验(NCT04776447)、(NCT04085250)和DEDALUS(NCT05128630)等,但都还没有结果。

## 3 结 语

学者们正在积极研究ICI与放疗联合治疗局部晚期不可切除NSCLC的最佳治疗时机,且大量研究数据表明二者联合具有协同作用。不管是先放疗后免疫,还是先免疫后放疗或者两者同步进行,每种方法都有其潜在的优点。诱导免疫策略可以实现最大化的免疫启动和早期的系统控制;同步治疗可以利用放疗对免疫的激活以及免疫的放射增敏机制来最大限度的提高两者的协同作用;放疗后序贯免疫可以充分发挥放疗的抗肿瘤免疫激活作用并减少不良反应发生的风险,尽管目前没有强有力的证据表明、不良反应存在差异<sup>[48]</sup>。因此,放疗联合ICI的最佳治疗时机目前还没有明确的共识,需要开展更多关于放疗和ICI联合治疗局部晚期不可切除NSCLC的研究,以进一步探讨两者联合的最佳治疗时机。另外还有许多其他问题尚未解决,包括两者联合时最佳的放疗技术、照射剂量、分割剂量、巩固治疗的最佳持续时间、不良反应以及是否有精准的预测因子等,因此尚需大量临床试验加以验证。

## [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA A Cancer J Clinicians, 2020, 70(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.
- [2] ETTINGER D S, AISNER D L, WOOD D E, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5.2018[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(7): 807-821. DOI: 10.6004/jncn.2018.0062.
- [3] DETTERBECK F C, BOFFA D J, KIM A W, et al. The eighth edition lung cancer stage classification[J]. Chest, 2017, 151(1): 193-203. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.010.
- [4] CARBONE D P, GANDARA D R, ANTONIA S J, et al. Non-small-cell lung cancer: role of the immune system and potential for immunotherapy[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(7): 974-984. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000551.
- [5] UPADHAYA S, NEFTELINOV S T, HODGE J, et al. Challenges and opportunities in the PD1/PDL1 inhibitor clinical trial landscape [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(7): 482-483. DOI: 10.1038/d41573-022-00030-4.
- [6] ZHANG Z F, LIU X, CHEN D W, et al. Radiotherapy combined

- with immunotherapy: the dawn of cancer treatment[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 258[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35906199/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01102-y.
- [7] YIN L M, XUE J X, LI R, *et al*. Effect of low-dose radiation therapy on abscopal responses to hypofractionated radiation therapy and anti-PD1 in mice and patients with non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(1): 212-224. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.002.
- [8] JANOPAUL-NAYLOR J R, SHEN Y, QIAN D C, *et al*. The abscopal effect: a review of pre-clinical and clinical advances[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11061[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8537037/>. DOI: 10.3390/ijms222011061.
- [9] PROCUREUR A, SIMONAGGIO A, BIBAULT J E, *et al*. Enhance the immune checkpoint inhibitors efficacy with radiotherapy induced immunogenic cell death: a comprehensive review and latest developments[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(4): 678[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567530/>. DOI: 10.3390/cancers13040678.
- [10] TUBIN S, KHAN M K, GUPTA S, *et al*. Biology of NSCLC: interplay between cancer cells, radiation and tumor immune microenvironment [J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(4): 775[2023-08-10]. <https://doi.org/10.3390/cancers13040775>. DOI: 10.3390/cancers13040775.
- [11] ZHANG Y H, HU J Y, JI K, *et al*. CD39 inhibition and VISTA blockade may overcome radiotherapy resistance by targeting exhausted CD8<sup>+</sup> T cells and immunosuppressive myeloid cells[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(8): 101151[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37567173/>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101151.
- [12] GENG Y C, ZHANG Q N, FENG S W, *et al*. Safety and efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(4): 1222-1239. DOI: 10.1002/cam4.3718.
- [13] WANG-BISHOP L, KIMMEL B R, NGWA V M, *et al*. STING-activating nanoparticles normalize the vascular-immune interface to potentiate cancer immunotherapy[J/OL]. *Sci Immunol*, 2023, 8(83): eadd1153[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37146128/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.add1153.
- [14] CHARPENTIER M, SPADA S, VAN NEST S J, *et al*. Radiation therapy-induced remodeling of the tumor immune microenvironment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86: 737-747. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.04.003.
- [15] MITTAL A, NENWANI M, SARANGI I, *et al*. Radiotherapy-induced metabolic hallmarks in the tumor microenvironment[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(10): 855-869. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.05.005.
- [16] AKANDA Z Z, NEESON P J, JOHN T, *et al*. A narrative review of combined stereotactic ablative radiotherapy and immunotherapy in metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6): 2766-2778. DOI: 10.21037/tlcr-20-1117.
- [17] MARCISCANO A E, HAIMOVITZ-FRIEDMAN A, LEE P, *et al*. Immunomodulatory effects of stereotactic body radiation therapy: preclinical insights and clinical opportunities[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2021, 110(1): 35-52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.046.
- [18] YANG Y, DENG L, YANG Y F, *et al*. Efficacy and safety of combined brain radiotherapy and immunotherapy in non-small-cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(2): 95-107. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.06.009.
- [19] LIU Z J, ZHAO Q, ZHENG Z Z, *et al*. Vascular normalization in immunotherapy: a promising mechanisms combined with radiotherapy[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111607 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965730/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111607.
- [20] CHEN Y, GAO M, HUANG Z Q, *et al*. SBRT combined with PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC treatment: a focus on the mechanisms, advances, and future challenges[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 105[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723363/>. DOI: 10.1186/s13045-020-00940-z.
- [21] HUANG Y H, KIM B Y S, CHAN C K, *et al*. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 195-203. DOI: 10.1038/nri.2017.145.
- [22] TIAN L, GOLDSTEIN A, WANG H, *et al*. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming[J]. *Nature*, 2017, 544(7649): 250-254. DOI: 10.1038/nature21724.
- [23] ZHENG X C, FANG Z X, LIU X M, *et al*. Increased vessel perfusion predicts the efficacy of immune checkpoint blockade[J]. *J Clin Investig*, 2018, 128(5): 2104-2115. DOI: 10.1172/JCI96582.
- [24] CHEN J L Y, PAN C K, HUANG Y S, *et al*. Evaluation of antitumor immunity by a combination treatment of high-dose irradiation, anti-PD-L1, and anti-angiogenic therapy in murine lung tumors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(2): 391-404. DOI: 10.1007/s00262-020-02690-w.
- [25] VANPOUILLE-BOX C, ALARD A, ARYANKALAYIL M J, *et al*. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15618[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28598415/>. DOI: 10.1038/ncomms15618.
- [26] 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. DOI: 10.1056/nejmoa1709937.
- [27] SHARABI A B, LIM M, DEWEESE T L, *et al*. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): e498-e509[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433823/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00007-8.
- [28] SAMSTEIN R, RIMNER A, BARKER C A, *et al*. Combined immune checkpoint blockade and radiation therapy: timing and dose fractionation associated with greatest survival duration among over 750 treated patients[J/OL]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(2): S129-S130[2023-08-10]. [https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=0433fde5f9bcb43bcabfca5fb85604f2&site=xueshu\\_se](https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=0433fde5f9bcb43bcabfca5fb85604f2&site=xueshu_se). DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.303.
- [29] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, *et al*. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24): 2342-2350. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697.
- [30] GRAY J E, VILLEGAS A, DANIEL D, *et al*. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-update from PACIFIC[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(2): 288-293. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.002.
- [31] 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. DOI: 10.1002/cncr.33083.
- [32] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, *et al.* Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28): 2518-2527. DOI: 10.1200/JCO.19.00934.
- [33] ZHOU Q, CHEN M, JIANG O, *et al.* Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 209-219. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00630-6.
- [34] SHI Y K, AU J S K, THONGPRASERT S, *et al.* A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162. DOI: 10.1097/jto.0000000000000033.
- [35] ROSELL R, MORAN T, QUERALT C, *et al.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 958-967. DOI: 10.1056/NEJMoa0904554.
- [36] BARLESI F, MAZIERES J, MERLIO J P, *et al.* Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) [J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1415-1426. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00004-0.
- [37] HERBST R S, MAJEM M, BARLESI F, *et al.* COAST: an open-label, phase II, multidrug platform study of durvalumab alone or in combination with oleclumab or monalizumab in patients with unresectable, stage III non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(29): 3383-3393. DOI: 10.1200/JCO.22.00227.
- [38] 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. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-1258.
- [39] DONG H D, STROME S E, SALOMAO D R, *et al.* Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 793-800. DOI: 10.1038/nm730.
- [40] FREEMAN G J, LONG A J, IWAI Y, *et al.* Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7): 1027-1034. DOI: 10.1084/jem.192.7.1027.
- [41] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2301.
- [42] JABBOUR SALMA K, HYEONG L K, NICOLAJ F, *et al.* KEYNOTE-799: phase 2 trial of pembrolizumab plus platinum chemotherapy and radiotherapy for unresectable, locally advanced, stage 3 NSCLC[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): 8512 [2023-08-10]. [https://scholar.cnki.net/Detail/index/GARJ2021\\_3/SJWKBAD6731625F95980DDDE1E606A254DE4](https://scholar.cnki.net/Detail/index/GARJ2021_3/SJWKBAD6731625F95980DDDE1E606A254DE4).
- [43] 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. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.001.
- [44] 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. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.024.
- [45] BRADLEY J D, HU C, KOMAKI R R, *et al.* Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: standard- versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(7): 706-714. DOI: 10.1200/JCO.19.01162.
- [46] WANG Y F, LIU Z G, YUAN H F, *et al.* The reciprocity between radiotherapy and cancer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2019, 25(6): 1709-1717. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2581.
- [47] ROSS HELEN J, KOZONO DAVID E, JOHN U J, *et al.* Phase II trial of atezolizumab before and after definitive chemoradiation for unresectable stage III NSCLC[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl): TPS8585[2023-08-10]. <https://scholar.cnki.net/Detail/index/GARJ2018/XJAZ2958C17A3BBB05C87E65B7E9F61D5640>.
- [48] WILLIAMSON C W, SHERER M V, ZAMARIN D, *et al.* Immunotherapy and radiation therapy sequencing: state of the data on timing, efficacy, and safety[J]. *Cancer*, 2021, 127(10): 1553-1567. DOI: 10.1002/cncr.33424.

[收稿日期] 2023-08-16

[修回日期] 2023-11-19

[本文编辑] 向正华