

放免联合时序在非小细胞肺癌中的研究进展

巩小红¹ 陈 凡^{2*}

1. 青海大学临床医学院 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院放射治疗中心 青海西宁 810000

摘要: 放疗和免疫治疗已成为晚期非小细胞肺癌^[1] (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的重要治疗手段, 显著延长了部分患者的生存期。然而, 随着治疗的推进, 放疗和免疫治疗的时序问题存在争议, 同时考虑不良反应的叠加, 适用人群的筛选, 及放射线最佳剂量的确定等问题。放疗和免疫联合治疗具有双面性^[2], 一方面可激活并产生抗肿瘤免疫促进效应, 另一方面也可能产生免疫抑制作用。本文系统总结了NSCLC放疗联合免疫治疗的时序, 相互作用的机制, 放疗的最佳治疗剂量。未来需通过大规模临床试验进行验证, 同时除了联合治疗带来的疗效外, 我们更应该注意联合治疗对肺部的影响。通过放疗与免疫治疗联合协同作用的基础与临床研究最新进展进行系统综述, 以期放疗联合免疫治疗的理论基础发展与临床实践进步提供参考^[3]。

关键词: 非小细胞肺癌; 放疗; 免疫检查点抑制剂; 免疫放疗; 时序

肺癌是全球最常见的肿瘤, 其中超过75%的肺癌为非小细胞肺癌 (NSCLC), 因早期症状不典型, 确诊患者基本为晚期^[4], 无法手术者, 只能采取同步放化疗。目前, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗在恶性肿瘤的治疗方面取得了重大突破, 肺癌患者也在免疫治疗时代获得了显著的生存获益^[5]。然而, 绝大多数应用免疫治疗的患者或早或晚都会出现免疫治疗耐药的问题, 免疫治疗耐药后发生疾病进展, 肺癌患者后线的治疗选择有限, 后线治疗疗效不容乐观。而放射治疗作为肿瘤局部根治性治疗的另一主要方法, 在局部晚期肺癌的综合治疗中具有重要作用。因此, 放疗联合免疫治疗模式在临床中试验开展, 本研究对不同模式下免疫放疗 (combined radiotherapy and immunotherapy, IRT) 在非小细胞肺癌中的作用机制及研究进展进行综述^[6]。

一、IRT在非小细胞肺癌中的作用机制

(一) 放疗与免疫治疗协同机制

在临床中, 研究发现, 单用PD-1/PD-L1抑制剂时, 其应答率普遍较低, 而联合放疗等治疗方式则能产生显著效果。通过联合放疗, 能够抑制免疫耐受, 缓解ICIs耐药性、增强癌抗原释放以及抗原提呈细胞 (antigen-presenting cells, APCs) 功能, 从而增强抗肿瘤效果。放疗与免疫治疗的协同作用在非小细胞肺癌的治疗中已得到多项临床试验验证。这种协同作用主要通过以下潜在

机制来增强抗肿瘤效果^[7]:

a. 增强免疫识别与杀伤: 放疗可以增加肿瘤细胞上的主要组织相容性复合体 I (MHC-I), 诱导FAS/CD95等“死亡受体”高表达, 使得免疫系统更容易识别肿瘤细胞, 同时缓解肿瘤对PD-1/PD-L1抑制剂的耐药性, 让免疫治疗能够更好地发挥杀伤肿瘤细胞的作用。

b. 提高免疫治疗靶点利用: 放疗增加肿瘤细胞中PD-L1表达, 这意味着有更多的PD-L1可以被PD-1/PD-L1抑制剂所作用, 从而提高免疫治疗的靶向性和有效性。

c. 促进T细胞浸润与活化: 放疗能够促进T细胞浸润到肿瘤组织, 使肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs) 数量增加, 并且扩大肿瘤微环境 (TME) 中的T细胞受体 (TCR) 谱系, 增强机体的抗肿瘤免疫反应^[8]。

d. 激发全身免疫反应: 放疗所致的免疫激活可通过远隔效应刺激由全身免疫反应介导的抗肿瘤效应, 诱导免疫抑制性细胞聚集并产生长期的免疫记忆, 不仅能够杀伤局部肿瘤细胞, 还可能对全身潜在的肿瘤细胞起到抑制作用。

然而, 放射治疗与PD-1/PD-L1抑制剂的使用顺序目前尚无定论。部分学者认为放疗前启动免疫治疗, 能使APC和T细胞更易对肿瘤释放的抗原产生免疫反应, 最大化放疗效果; 另一种理论则指出放疗后产生的新肿瘤抗原可打破肿瘤外周免疫耐受, 进而增强免疫治疗的

抗肿瘤效果。

放疗联合免疫治疗为非小细胞肺癌的治疗提供了更有效的手段,尽管使用顺序仍存争议,但随着研究的不断深入,有望进一步优化治疗方案,为患者带来更好的生存获益^[9]。

(二) 放疗后免疫治疗

1. 抗原释放与免疫激活

放疗通过电离辐射导致肿瘤细胞DNA损伤和死亡,释放大量的肿瘤抗原(如双链DNA、HMGB1等),激活抗原提呈细胞(APC),通过STING通路诱导I型干扰素分泌,促进树突状细胞(DC)成熟和T细胞活化^[10]。放疗还可上调肿瘤细胞PD-L1表达,增强免疫检查点抑制剂(ICIs)的敏感性。

2. 肿瘤微环境(TME)重塑^[11]

研究表明,局部肿瘤照射后血清干扰素- γ 水平的升高会导致另一个非照射区域的肿瘤消退。同时趋化因子在电离辐射诱导抗肿瘤免疫中也起到关键作用,因此可以将CTL招募到肿瘤和转移灶中。辐射诱导的细胞因子和间质、免疫以及血管的改变重塑了TME,并介导了抗肿瘤反应。辐射诱导重塑的TME将免疫细胞浸润较少的“冷”肿瘤转变为淋巴细胞渗透的“热”肿瘤,为应对免疫检查点抑制剂(TCIs)提供了先决条件。低剂量放疗(LDRT)可逆转免疫抑制微环境,增强免疫治疗的远隔效应(abscopal effect)^[12]。

3. 免疫抑制的双刃剑效应

放疗可能通过杀伤外周免疫细胞、增加免疫抑制性细胞因子(如TGF- β)或诱导PD-L1高表达,削弱抗肿瘤免疫反应。因此,治疗时机和剂量分割需精准优化。已经被大家广泛认可的PACIFIC研究^[13](2017),针对不可切除III期非小细胞肺癌(NSCLC),同步放化疗(cCRT)后序贯度伐利尤单抗(Durvalumab)巩固治疗1年。结果显示中位无进展生存期(PFS)延长至17.2个月(安慰剂组5.6个月),中位总生存期(OS)达47.5个月,4年生存率49.6%。该研究确立了“PACIFIC模式”作为标准治疗。后开展的KEYNOTE-867研究^[14](2024),探索早期NSCLC患者SBRT联合帕博利珠单抗的疗效,但因未改善无事件生存(EFS)且增加毒性而失败,提示需精准筛选获益人群。SACTION01研究^[15](2024),针对可切除IIA-IIIB期NSCLC,采用SBRT序贯免疫+化疗新辅助治疗,主要病理缓解率(MPR)达76.1%,为术前综合治疗提供新思路。

放疗与免疫治疗的协同机制核心在于抗原释放与微环境重塑^[16],而PACIFIC研究系列奠定了III期NSCLC的治疗标准。未来需通过精准分层和新型联合策略(如靶向+放疗+免疫)克服耐药与毒性挑战。其他研究(如LAURA、LEAD)则拓展了特定分子亚型的治疗选择,体现了精准医学的进展。

(三) 放疗前免疫治疗

1. 改善缺氧免疫微环境

肿瘤在生长过程中,虽能诱导VEGF等促血管生成物质分泌增多,但形成的血管却存在功能障碍,致使物质运输受阻,进而诱发缺氧微环境的形成。缺氧通过多种机制降低放射敏感性,例如增加缺氧诱导因子-1(HIF1),招募更多免疫抑制细胞,促进骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)向M2型肿瘤相关巨噬细胞(TAM)转变,这不仅会使放射损伤肿瘤的效果下降,还会促进原癌基因的表达以及抑制肿瘤细胞S期DNA的复制^[17]。而免疫检查点抑制剂(ICIs)在此过程中发挥关键作用。ICIs可通过产生CD8⁺T细胞和IFN- γ 促进肿瘤血管正常化,增加肿瘤细胞血液灌注。这使得肿瘤微环境(TME)从免疫抑制状态转变为免疫允许状态,反过来又促进了肿瘤内效应T细胞的扩增并改善其功能,进一步导致更多的血管和TME重塑,形成一条正反馈通路,最终产生长期的肿瘤控制,有效增加肿瘤辐射敏感性^[18]。有研究表明,在非小细胞肺癌模型中,通过给予ICIs,观察到肿瘤组织内血管形态和功能得到改善,血液灌注增加,同时效应T细胞数量显著上升,肿瘤生长受到明显抑制。

2. ICIs增敏放疗

cGAS-STING途径相关^[19]:如同前文所描述的cGAS-STING途径,Carroza等在小鼠模型上证实,外泌体中cGAS产生的环状GMP-AMP和肿瘤细胞产生的DNA可以激活免疫细胞反式cGAS-STING信号,从而加强放射治疗效果。由于哺乳动物体内cGAMP会被胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1(ENPP1)降解,抑制ENPP1活性同样可增强放疗效果。在对非小细胞肺癌细胞系的研究中发现,抑制ENPP1活性后,再进行放疗,肿瘤细胞的凋亡率明显提高。

阻断免疫逃逸与PD-L1表达调控:Chen等通过流式细胞技术测量小鼠免疫应答及免疫表型发现,在PD-L1起效后,放疗所导致的免疫逃逸将被有效阻断。这可以有效刺激效应T细胞释放肿瘤坏死因子(TNF)

[20], 进而增加CD8+T细胞、DCs、肿瘤细胞和MDSCs上PD-L1的表达, 介导消除TME中的MDSCs, 为放疗治疗起到增敏作用。在临床前研究中, 对接受放疗前免疫治疗的非小细胞肺癌患者样本分析显示, 肿瘤组织中MDSCs数量明显减少, CD8+T细胞浸润增加, 放疗后的肿瘤缓解率提高。

综上所述, 放疗前进行免疫治疗通过改善缺氧免疫微环境和对放疗的增敏作用, 为非小细胞肺癌的治疗提供了更有效的策略, 相关研究也为这种治疗模式的临床应用提供了坚实的理论基础和实践依据。

(四) 放疗同步免疫治疗^[21]

放疗对肿瘤微环境的调节: 放疗可以通过促进损伤相关分子模式和肿瘤相关抗原的释放, 优化肿瘤免疫微环境。此外, 放疗还能形成乏氧环境导致肿瘤细胞缺氧, 这有助于增强肿瘤对免疫治疗的敏感性。研究表明, 放疗能够诱导免疫原性细胞死亡, 增强癌细胞抗原表达, 以及调控基因表达。这些作用与免疫治疗的机制相协同, 使得免疫系统更容易识别和攻击癌细胞。其次, 免疫检查点抑制剂如PD-1/PD-L1抑制剂可以消除放疗引起的放射抗性, 通过释放T细胞攻击肿瘤细胞, 并使肿瘤血管正常化来调节肿瘤微环境, 增加放射敏感性。临床应用: 在不可切除的Ⅲ期非小细胞肺癌(NSCLC)患者中, 放疗联合免疫治疗的策略已被证实可以显著改善预后。研究中显示, 这种联合治疗不仅可以延长患者的无进展生存期(PFS), 还能提高总生存期(OS)。

综上所述, 放疗同步进行免疫治疗通过调节肿瘤微环境、增强放疗效果和促进免疫细胞的抗肿瘤活性, 为肺癌治疗提供了一种有效的策略^[22]。

二、IRT在非小细胞肺癌中的研究^[23]

目前获批用于治疗非小细胞肺癌的免疫药物包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、阿替利珠单抗等多个PD-1抑制剂。现有临床试验探索了放疗与ICIs之间不同联合方式的疗效, 目前暂无诱导免疫治疗后同步放化疗在肺癌领域的研究, 以下将依据研究对象的不同分别展开阐述。

(一) 序贯化免疫联合放疗的探索

近年来, 非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗模式逐步从传统放化疗向精准化、多学科联合的方向发展^[9]。以下结合具体医院和研究方案, 总结几项具有代表性的临床研究成果及其生存数据。

PACIFIC研究: 全球多中心研究(中国参与单位

包括复旦大学附属肿瘤医院等)对于不可手术的Ⅲ期NSCLC患者接受根治性同步放化疗(cCRT)后, 序贯度伐利尤单抗(PD-L1抑制剂)巩固治疗1年。中位无进展生存期(PFS): 16.9个月(安慰剂组5.6个月, HR=0.55)。中位总生存期(OS): 47.5个月(安慰剂组29.1个月, HR=0.72), 5年生存率提高至42.9%。该模式被纳入国内外指南, 成为Ⅲ期不可切除NSCLC的标准治疗, 尤其适用于驱动基因阴性患者。

GEMSTONE-301研究^[24]: 一项随机、双盲、安慰剂对照、Ⅲ期临床试验, 在中国50家医院或学术研究中心进行。评估了舒格利单抗或安慰剂作为巩固治疗在含铂方案同步或序贯放化疗后未出现疾病进展的局部晚期、不可切除、Ⅲ期非小细胞肺癌患者中的疗效。舒格利单抗组和安慰剂组的中位PFS分别为10.5个月和6.2个月。OS数据尚未成熟, 但可看到舒格利单抗组可降低疾病进展/死亡风险达35%。

KEYNOTE-799研究^[25]: 多中心Ⅱ期研究, 把免疫治疗时机前移, 探索了免疫联合放化疗在局晚期非小细胞肺癌中的应用。A队列中位PFS为30.6个月, B队列中位PFS未达到, 两个队列的中位OS都未达到, 暂无与安慰剂组对比的5年生存率数据, 但从ORR等数据显示出较好疗效, A队列ORR为71.4%, B队列ORR为75.5%。

SACC16/18研究^[26]: 前瞻性、非随机对照多中心Ⅱ期研究, 探索了免疫联合放疗增强新辅助化疗后新辅助PD-L1抑制剂的疗效, 参与医院包括多个欧洲的医学中心。研究主要展示了较好的病理缓解情况, 如MPR率为76%, PCR率为28%, 暂无与安慰剂组对比的中位无进展生存期、中位总生存期及5年生存率的明确数据。

(二) 放疗增强免疫应答的机制

放疗通过释放肿瘤抗原(如HMGB1)激活树突状细胞, 促进T细胞浸润, 同时上调PD-L1表达, 增强免疫检查点抑制剂的敏感性。低剂量放疗(如15Gy/5次)可逆转免疫抑制微环境, 减少调节性T细胞(Treg)和髓源性抑制细胞(MDSC), 增强远隔效应^[27]。

三、结语与展望

综上所述, 免疫治疗时代的来临, 为非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗带来了重大变革与机遇^[28]。免疫治疗已成为NSCLC治疗领域不可或缺的重要发展方向。放疗与免疫治疗之间存在多种协同机制, 为序贯化免疫联合放疗(IRT)模式在NSCLC治疗中提供了坚实的理论依据, 并且在一系列临床试验如GEMSTONE-301、

PACIFIC、KEYNOTE-799、SACC16/18等研究中彰显出显著优势。在生存期及预后方面，多个研究显示出免疫联合放疗相较于传统治疗方式在延长患者无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）上的潜力。免疫联合放疗能为NSCLC患者带来更好的生存获益。然而，目前NSCLC治疗中放疗与免疫联合仍面临诸多挑战^[29]。免疫抑制剂的种类丰富多样，不同的免疫抑制剂在疗效和安全性上存在差异，如何选择最适合的免疫抑制剂有待进一步探索。放疗方面，放疗靶区的精准划定以及照射剂量的优化，对治疗效果和患者耐受性有着重要影响，当前放疗方案的细节仍需进一步完善。此外，放疗与免疫治疗的最佳联合模式尚未明确，包括联合的时机、顺序以及剂量强度等方面，均需要深入研究。为了进一步明确放疗与免疫联合在NSCLC治疗中的价值，亟待开展更多高质量、高级别的前瞻性临床试验^[30]。通过严谨的科学研究，优化治疗方案，明确最佳联合模式，为NSCLC患者提供更精准、更有效的治疗策略，推动NSCLC治疗水平的进一步提升。

参考文献

- [1]Hendriks, L.E.L., et al., Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2024. 10(1): p. 71.
- [2]Burr, J.L., et al., Combination Immunotherapy With Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Evidence. *Cancer Med*, 2024. 13(21): p. e70402.
- [3]Wang, W., et al., CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature*, 2019. 569(7755): p. 270–274.
- [4]Wrona, A., Role of immunotherapy in stage III nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*, 2019. 31(1): p. 18–23.
- [5]Rajappa, S., S. Sharma, and K. Prasad, Unmet Clinical Need in the Management of Locally Advanced Unresectable Lung Cancer: Treatment Strategies to Improve Patient Outcomes. *Adv Ther*, 2019. 36(3): p. 563–578.
- [6]Melosky, B., et al., Immune checkpoint-inhibitors and chemoradiation in stage III unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2019. 134: p. 259–267.
- [7]Liguori, L., et al., Checkpoint based immunotherapy in non-small cell lung cancer: a real-world retrospective study. *Front Immunol*, 2024. 15: p. 1419544.
- [8]Sun, C., et al., METTL14 regulates CD8(+)T-cell activation and immune responses to anti-PD-1 therapy in lung cancer. *World J Surg Oncol*, 2024. 22(1): p. 128.
- [9]Tsukita, Y., et al., Immunotherapy or Chemoimmunotherapy in Older Adults With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*, 2024. 10(4): p. 439–447.
- [10]Bao, Y., et al., BIBR1532 combined with radiotherapy induces ferroptosis in NSCLC cells and activates cGAS-STING pathway to promote anti-tumor immunity. *J Transl Med*, 2024. 22(1): p. 519.
- [11]Zboralski, D., et al., Fibroblast activation protein targeted radiotherapy induces an immunogenic tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-1 immune checkpoint inhibition. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023. 50(9): p. 2621–2635.
- [12]Wang, H., et al., Preclinical study and phase II trial of adapting low-dose radiotherapy to immunotherapy in small cell lung cancer. *Med*, 2024. 5(10): p. 1237–1254.e9.
- [13]Nassar, A.H., et al., Consolidation Osimertinib Versus Durvalumab Versus Observation After Concurrent Chemoradiation in Unresectable EGFR-Mutant NSCLC: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Thorac Oncol*, 2024. 19(6): p. 928–940.
- [14]Guan, J., et al., A Phase 2 Study of In Situ Oncolytic Virus Therapy and Stereotactic Body Radiation Therapy Followed by Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024. 118(5): p. 1531–1540.
- [15]Zhao, Z.R., et al., Stereotactic body radiotherapy with sequential tislelizumab and chemotherapy as neoadjuvant therapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer in China (SACTION01): a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2024. 12(12): p. 988–996.
- [16]Donlon, N.E., et al., Radiotherapy, immunotherapy, and the tumour microenvironment: Turning an immunosuppressive milieu into a therapeutic opportunity. *Cancer Lett*, 2021. 502: p. 84–96.
- [17]Trapé, J., et al., Variations in tumor growth, intra-individual biological variability, and the interpretation of changes. *Clin Chem Lab Med*, 2024. 62(8): p. 1618–1625.

- [18]Yan, X., et al., Efficacy and safety analysis of immune checkpoint inhibitor rechallenge therapy in locally advanced and advanced non-small cell lung cancer: a retrospective study. *J Thorac Dis*, 2024. 16(3): p. 1787–1803.
- [19]Borges, F. and A.D. Garg, An Immunometabolic Route for Activating cGAS/STING to Drive Anticancer Immunity. *Cancer Res*, 2024. 84(16): p. 2569–2571.
- [20]Purbey, P.K., et al., Opposing tumor-cell-intrinsic and -extrinsic roles of the IRF1 transcription factor in antitumor immunity. *Cell Rep*, 2024. 43(6): p. 114289.
- [21]Heinzerling, J.H., et al., Primary lung tumour stereotactic body radiotherapy followed by concurrent mediastinal chemoradiotherapy and adjuvant immunotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2025. 26(1): p. 85–97.
- [22]Zhou, R., et al., Fraction Dose Escalation of Hypofractionated Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy and Subsequent Consolidation Immunotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I Study. *Clin Cancer Res*, 2024. 30(13): p. 2719–2728.
- [23]Zhang, Y., et al., The AST/ALT ratio predicts survival and improves oncological therapy decisions in patients with non-small cell lung cancer receiving immunotherapy with or without radiotherapy. *Front Oncol*, 2024. 14: p. 1389804.
- [24]Zhou, Q., 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. *Transl Lung Cancer Res*, 2020. 9(5): p. 2008–2015.
- [25]K, J.S., 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. *JAMA oncology*, 2021.
- [26]Rothschild, S.I., et al., SAKK 16/14: Durvalumab in Addition to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Stage IIIA(N2) Non-Small-Cell Lung Cancer—A Multicenter Single-Arm Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2021. 39(26): p. 2872–2880.
- [27]Li, C., et al., ATM inhibition enhance immunotherapy by activating STING signaling and augmenting MHC Class I. *Cell Death Dis*, 2024. 15(7): p. 519.
- [28]Zhang, D. and A. Rohatgi, Improving survival for patients with metastatic non-small cell lung cancer in the immunotherapy era. *Cancer*, 2025. 131(1): p. e35675.
- [29]Meyer, M.L., et al., New promises and challenges in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet*, 2024. 404(10454): p. 803–822.
- [30]叶蓉, 乐雯雯, 张晨, 等.晚期非小细胞肺癌患者二线化疗联合免疫治疗与单一化疗的疗效观察[J].徐州医科大学学报, 2025, 45 (01): 63–67.