

非小细胞肺癌放疗联合免疫治疗中国专家共识(2024版)

中国抗癌协会整合肿瘤学分会,中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会

【摘要】非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)放疗联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗是当前临床研究的一大热点。对于不可手术切除的Ⅲ期 NSCLC,放化疗后序贯 ICIs 已经成为一线标准治疗。然而,对于 PD-L1 表达较低、存在特定基因突变或难以耐受放化疗的患者群体,其治疗效果不确定,需要个体化评估。对于早期或转移性 NSCLC,立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)联合 ICIs 显示出一定的获益趋势,但仍存在争议,尚需进一步临床研究数据证实。针对目前 NSCLC 放疗联合 ICIs 存在的主要问题,包括适应证的选择与优化、放化疗后序贯 ICIs 的疗效及其优化策略、SBRT 联合 ICIs 在早期和转移性 NSCLC 中的应用潜力、放疗与 ICIs 联合治疗过程中的质量控制、不良反应的管理与个体化风险评估等,中国抗癌协会整合肿瘤学分会、中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会组织领域内的相关专家撰写本共识,对这些关键问题给出了推荐意见,旨在为临床实践提供指导。

【关键词】非小细胞肺癌;免疫治疗;放射治疗;专家共识

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1674-5671(2024)05-0505-11

DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2024.05.01

最新数据显示,2022 年全球肺癌新诊断病例将近 250 万例,死亡例数高达 180 余万例,肺癌在全球范围内仍是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。在中国,2022 年新发肺癌病例 106.06 万例,死亡 73.33 万例,发病和死亡均居首位^[2]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要病理类型,约占 85%^[3]。针对无驱动基因突变的 NSCLC,多项大型随机对照临床试验证实免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)与化疗或抗血管生成药物的联合治疗具有显著的临床获益,成为晚期 NSCLC 的标准治疗方案^[4-7]。与此同时,免疫与放疗的联合应用表现出更卓越的协同作用,为治疗策略的优化提供了新的视角。放疗能通过 DNA 损伤诱发肿瘤细胞死亡,不仅能有效提高肿瘤局部控制率,还可以作为一种“原位疫苗”,通过释放肿瘤抗原和炎性因子激活宿主的免疫反应,进而诱导远隔效应^[8]。ICIs 则通过阻断肿瘤细胞所利用的免疫检查点,解除对 T 细胞的抑制,恢复免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤能力^[9]。最新研究表明,放疗可以通过改善肿瘤微环境显著增强免疫反应,而 ICIs 则通过促进 CD8⁺T 细胞浸润,进一步放大放疗的免疫诱导效应,从而增强整体治疗效果^[8-9]。当前,放化疗后给予免疫巩固治疗已

成为不可手术的局部晚期 NSCLC 的一线标准治疗方案^[10-11]。多项临床研究结果表明,这种联合策略不仅提高了局部控制率,还显著激活了系统抗肿瘤免疫反应,从而具备改变 NSCLC 治疗格局的潜力^[12-14]。

然而,放疗联合 ICIs 在 NSCLC 治疗的最佳时机、剂量和疗程安排等方面仍存在相当大的争议,如放疗的剂量和分次可能对免疫反应有一定影响,而不同的放疗方案在免疫激活方面的效果可能有显著差异^[14];晚期 NSCLC 异质性显著,如何识别联合治疗模式的潜在优势人群;联合治疗模式相关不良反应发生风险如何个体化评估与正确管控等。本共识旨在综合最新的研究成果和临床经验,在 NSCLC 放疗联合 ICIs 治疗的临床实践、质量控制、相关不良反应处置等方面提出建议,以期指导未来的临床实践。

本专家共识已在国际实践指南注册平台(<http://www.guidelines-registry.cn>)注册,编号为 PREPARE-2024CN057。专家组成员来自全国 16 个省、自治区、直辖市,共 71 名成员。本共识的证据均来源于 PubMed、Medline、Cochrane Library、EMBASE、Clinical Trials.gov、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库等数据库,检索时间为建库至 2024 年 7 月 25 日。首选国内外公开发表的 Meta 分析、系统性综

述和大样本量的随机对照试验(可信区间窄),若无则纳入队列研究、病例报道、病例对照研究、非随机对照试验、非对照研究。排除动物实验、细胞实验、发表语言非中文或英文、无法获取全文的文献。通过对文献进行总结分析,并结合临床经验,初步拟定推荐建议。本共识的循证医学证据等级及定义参考牛津循证医学中心(Oxford Centre for Evidence - Based Medicine, OCEBM)证据等级(表1)^[15]。对初拟的推荐建议进行专家函询,投票设置同意、不确定、不同意3个选项,专家可对每条推荐建议提出修改意见。每次调查结束后,根据专家的反馈意见对推荐建议进行修改或增补。推荐等级根据专家投票分为强推荐、推荐和未达成共识3个级别,若投票同意率(即选择“同意”的专家人数比例)≥70%则认为该条推荐建议达成共识,同意率>90%为强推荐,同意率为70%~90%属于推荐,同意率<70%则为未达成共识。

表1 循证医学证据等级及定义^[15]

证据等级	定义
1级	多个随机试验或N-of-1试验的系统性综述
2级	随机试验或观察性研究,效应规模大(治疗组和对照组结果之间差异存在统计学意义)
3级	非随机对照队列/随访研究,以及没有随机试验或N-of-1试验的系统性综述
4级	病例系列、病例对照研究或历史对照研究,包括单臂研究
5级	叙述性文献综述和专家评论

1 NSCLC放疗联合ICIs治疗的应用现状

对于不可手术切除或拒绝手术的早期NSCLC,尤其是I期患者,立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)或立体定向消融放疗(stereotactic ablative radiotherapy, SABR)是首选治疗方法。新近一项II期临床试验探索了SABR联合ICIs的可能性^[16]。该研究显示,接受SABR后的早期NSCLC患者加入ICIs后,4年无病生存率(event-free survival, EFS)从53%提高到77%,复发、疾病进展或死亡风险降低62%,较单独SABR组显示出显著的生存优势。

对于不可手术切除的III期NSCLC患者,PACIFIC研究^[17]在完成同步放化疗后引入ICIs维持治疗,显著改善了无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),实现了里程碑式的突破。更新研究结果显示^[18],维持治疗显著延长了5年

OS率(42.9% vs 33.4%),ICIs治疗相关不良反应包括疲劳、皮疹、肺炎等,严重不良事件(≥3级)的发生率约为30%。然而,是否所有不可手术切除的III期NSCLC患者都应接受同步放化疗后序贯ICIs维持治疗存在一定争议,特别是程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)低表达患者能否从中获益尚未明确。

在晚期NSCLC中,目前也已开展了放疗联合ICIs治疗的探索。PEMBRO-RT研究^[19]和MDACC研究^[20]为评估放疗联合帕博利珠单抗治疗晚期NSCLC的I/II期临床试验,结果均表明该治疗模式可能提高患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)和PFS,但OS未显示统计学上的差异。此外,上述研究也显示,放疗剂量和模式在该联合治疗中极为关键,较高剂量和多病灶放疗可能更有助于激活抗肿瘤免疫系统,但也可能增加不良反应发生风险,如放射性肺炎和其他免疫相关不良事件。

2 NSCLC放疗联合ICIs治疗的临床实践指导

2.1 SABR联合ICIs在早期和孤立性复发NSCLC中的应用

对于不可手术切除或拒绝手术的早期NSCLC患者,目前推荐SABR作为首选治疗方法,其疗效显著优于常规分割放疗^[10-11]。有研究^[16]显示,对于18岁及以上、身体状况良好[美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2分],符合美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第八版分期系统标准的IA~IB期(肿瘤大小≤4 cm, N0M0)、IIA期(肿瘤大小≤5 cm, N0M0)或IIB期(肿瘤大小>5 cm, ≤7 cm, N0M0)以及孤立性肺部肿瘤复发(肿瘤大小≤7 cm)的NSCLC患者,尤其是不适合或拒绝手术的患者,纳武利尤单抗联合SABR治疗较单独SABR能显著改善患者预后,该联合治疗方案使早期NSCLC患者的4年EFS从53%提高至77%,ORR从60%提高到80%,中位OS从36个月延长至48个月;联合治疗组的3级不良反应发生率为15%,主要为疲劳和肌肉疼痛,未报告4级及以上不良反应,显示了相对较好的耐受性和安全性。说明SABR联合ICIs的治疗策略较单独使用SABR更能提高ORR和长期生存率,是早期NSCLC一种有效的治疗选择。

为了进一步优化治疗效果,当前的研究仍在探索最佳放疗剂量、治疗时序以及 ICI 维持治疗时长等。对于不可手术切除或拒绝手术的 EGFR/ALK 野生型早期 NSCLC,可根据基因检测结果、肿瘤大小、ECOG 评分及合并疾病,有选择性地采用 SABR 联合 ICI 治疗。而对于中央型、存在敏感型基因突变、伴有严重内科疾病的 NSCLC 患者需谨慎选择。建议开展临床研究详细评估不同放疗剂量和治疗时序对治疗效果和安全性的影响。此外,建议根据疾病特征及治疗参数对患者进行亚组分析,以确定最可能从 SABR 联合 ICI 治疗中获益的患者群体。

专家共识:对于不可手术切除或拒绝手术的早期或肺部孤立性复发的 NSCLC 患者,SABR 联合 ICI 治疗较单独 SABR 治疗更具临床获益优势,不良反应可控,推荐在临床上选择性应用。(证据级别:2 级,推荐等级:强推荐)

2.2 放化疗联合 ICI 维持治疗在 III 期不可手术切除 NSCLC 中的应用

PACIFIC 研究^[17]显示,对于不可手术切除的 III 期 NSCLC 患者,同步放化疗后应用度伐利尤单抗巩固治疗较单纯同步放化疗可显著改善 PFS 和 OS,可作为一种新的标准治疗模式。然而,该研究的亚组分析显示,PD-L1 表达低于 1% 及存在驱动基因突变的患者 PFS 和 OS 未显示出明确改善。尽管如此,CSCO、NCCN、ESMO 等指南仍然推荐度伐利尤单抗作为 PD-L1 低表达人群同步放化疗后的巩固治疗方案。这一推荐基于其整体试验数据及临床实践的广泛应用,尤其在没有任何更好的替代方案时,度伐利尤单抗仍然是一个重要的治疗选择。

为了进一步扩大免疫治疗的受益人群,CRUISER 研究^[21]和 PACIFIC-2 研究^[22]分别探索了新的免疫治疗模式,评估了度伐利尤单抗联合同步放化疗后度伐利尤单抗巩固治疗不可手术切除的 III 期 NSCLC 的临床疗效和安全性。在 2023 年 ASCO 年会上公布的 CRUISER 研究^[21]中期分析结果显示,该方案中 90.5% 的患者达到客观缓解,46.4% 的患者发生了 ≥ 3 级治疗相关不良事件,其中 21.4% 可能与度伐利尤单抗相关。而 2024 年欧洲肿瘤学会肺癌委员会(European Lung Cancer Congress, ELCC)报告的 III 期 PACIFIC-2 研究^[22]结果显示,接受同步放化疗期间使用度伐利

尤单抗,随后进行度伐利尤单抗巩固治疗的患者,相比单纯同步放化疗并未显示出显著的 PFS 获益(13.8 个月 *vs* 9.4 个月, $HR=0.85$, 95% $CI: 0.65 \sim 1.12$, $P=0.247$), OS 也无显著获益,3/4 级不良事件发生率相似。以上研究表明,尽管度伐利尤单抗联合同步放化疗后巩固治疗在部分患者中显示出客观缓解,但整体临床获益并不显著,仍需进一步研究和评估。此外,KEYNOTE-799 研究^[23]探索了帕博利珠单抗联合铂类双药诱导化疗,随后进行帕博利珠单抗联合铂类双药同步放疗,最后以帕博利珠单抗进行免疫维持治疗的效果。该研究结果显示,整体人群的 ORR 达到了 70% 以上,而且无论 PD-L1 状态和组织学类型,PFS 和 OS 均显示出良好的有效性,但值得注意的是,3 级以上肺炎发生率略有增加。GEMSTONE-301 研究^[24]同时纳入了同步和序贯放化疗的患者,结果显示,同步或序贯放化疗后给予舒格利单抗巩固治疗相比单纯放化疗均可带来 PFS 获益(9.0 个月 *vs* 5.8 个月),且不良反应并未明显增加。PACIFIC-6 研究^[25]主要针对难以耐受同步放化疗的患者,发现序贯放化疗后使用度伐利尤单抗维持治疗,中位 PFS 和 OS 分别达到 13.1 个月和 39.0 个月,3 级以上不良反应事件发生率仅为 6.0%,显示了在这一特殊人群中免疫治疗的有效性和可行性。针对不适合化疗的 III 期 NSCLC, SPIRAL-RT 研究^[26]探索了单纯放疗序贯度伐利尤单抗的疗效和安全性,结果显示,1 年 PFS 率和 OS 率分别为 39.1% 和 71.7%,中位 PFS 和 OS 分别为 8.9 个月和 20.8 个月;3~5 级不良事件发生率为 39.4%,主要为肺炎(12.1%),其中 1 例因肺炎死亡。这些数据表明,对于无法耐受化疗的局晚期 NSCLC 患者,单纯放疗后序贯度伐利尤单抗在延缓疾病进展和延长生存期方面具有一定价值,同时不良反应可控,值得进一步开展临床实践和研究。

驱动基因突变是一类特殊的 NSCLC 患者人群,2024 年 ASCO 报道的 LAURA 研究^[27]显示,对于存在 EGFR 突变的不可切除 III 期 NSCLC,同步放化疗后予奥希替尼巩固治疗可显著改善 PFS(39.1 个月 *vs* 5.6 个月, $HR=0.16$, $P<0.001$),该方案或将成为该类患者的治疗新标准。由此可见,对于该类人群巩固靶向治疗获益优于免疫治疗。

综上所述,对于不可手术切除的 III 期 NSCLC 患者,应根据患者的免疫微环境、年龄、基因状态、体力

评分及基础疾病等因素设计个体化的治疗方案,并开展相应的临床研究。

专家共识:对于不可手术切除的Ⅲ期 NSCLC 患者,同步放化疗后的免疫巩固治疗在多数情况下可带来临床获益,不能耐受同步放化疗的患者,推荐序贯放化疗或单纯放疗后的免疫巩固治疗;存在 EGFR 突变的患者,推荐同步放化疗后使用奥希替尼巩固治疗。(证据级别:1级,推荐等级:强推荐)

2.3 SBRT联合ICIs在转移性NSCLC中的应用

对于转移性 NSCLC 患者,放疗主要作为姑息治疗手段用于缓解症状和控制病情。然而,近年来研究者开始探索放疗与 ICIs 结合在转移性 NSCLC 治疗中的潜在益处。PEMBRO-RT 研究^[19]和 MDACC 研究^[20]均探索了 SBRT 联合 ICIs 在晚期 NSCLC 中的疗效。PEMBRO-RT 研究^[19]评估了单病灶 SBRT 联合 ICIs 治疗对Ⅳ期 NSCLC 患者的影响,结果显示,相比 ICIs 单药治疗,联合治疗组的 ORR 明显提高(36% vs 18%, $P=0.07$),中位 PFS(6.6个月 vs 1.9个月, $P=0.19$)和中位 OS(15.9个月 vs 7.6个月, $P=0.16$)也有所提高,但在总体人群中未显示统计学差异。同时,该研究显示 PD-L1 阴性患者在联合治疗组中显示出更显著的生存获益,且联合治疗未增加治疗相关毒性。MDACC 研究^[20]进一步证实了 SBRT 联合 ICIs 的治疗潜力。该研究纳入了传统常规放疗和 SBRT 两种放疗方式,尽管联合治疗组未显著提高免疫治疗的野外缓解率,但接受 SBRT 的患者其野外疾病控制率为 38%,显著高于帕博利珠单抗联合传统放疗组的 10%,提示 SBRT 可能更适合作为联合 ICIs 的放疗模式。该研究的亚组分析显示,对于 PD-L1 低表达的患者,联合治疗组的中位 PFS 从 4.6 个月提高到 20.8 个月,表明在 PD-L1 低表达患者中,SBRT 联合 ICIs 可能获得更好的疗效。由于 PEMBRO-RT 和 MDACC 研究的样本量较小,有学者将这两个研究^[28]汇总分析,结果显示放免联合治疗组最佳野外(远处)应答率为 41.7%,显著高于单药组的 19.7%,中位 OS 较单药组延长(19.2个月 vs 8.7个月),且未出现额外的安全风险。COSINR 研究^[29]进一步探索了多病灶 SBRT 联合双免疗法(纳武利尤单抗+伊匹木单抗)一线治疗晚期 NSCLC 的效果,结果显示,ORR 为 54.2%,中位 PFS 为 5.7 个月,中位 OS 为 34 个月。该研究还发现,在 PD-L1

≥1% 的患者中,中位 PFS 和 ORR 均更有优势,同时表现出良好的治疗耐受性。这表明,多病灶 SBRT 继之以 ICIs 可能实现更优的局部和远处病灶控制。

综上所述,SBRT 联合 ICIs 在转移性 NSCLC 治疗中展示出一定优势,但在不同的病理和分子生物标志物背景下,其最佳放疗剂量、分割方式及照射靶区等因素仍需进一步研究和验证。考虑到当前的证据水平,建议根据转移灶的部位、数量、大小及全身病灶控制情况等因素进行个体化治疗方案设计,并开展多中心、大样本随机对照临床试验,以确定联合治疗的最佳临床应用策略。

专家共识:对于转移性 NSCLC 患者,SBRT 与 ICIs 联合使用在局部和远处病灶控制方面显示出潜在优势,建议对该类患者群体进行选择性的应用,适合的患者可考虑多病灶 SBRT 联合 ICIs。(证据级别:4级,推荐等级:强推荐)

2.4 NSCLC 放疗联合 ICIs 疗效评估标准及建议

放疗的疗效通常依据 RECIST1.1 标准评估。然而,ICIs 治疗后可能出现非典型反应,例如假性进展,即免疫治疗引发的初期肿瘤体积增大或出现新的病变,随后肿瘤缩小或病情稳定的情况;或者超进展现象,即免疫治疗后肿瘤生长速率的绝对增幅超过 50%^[30]或治疗失败时间 <2 个月^[31]。目前放免联合治疗后多采用免疫治疗的相关疗效评价标准 iRECIST 作为治疗效果评价模式^[32],有条件的单位也可参考 iPERCIST 标准^[33]。当影像学无法进行有效评估时,建议结合患者临床症状、肿瘤标志物、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)、循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)等多种评价方式动态评估和协助鉴别^[34]。考虑不同技术之间的标准差异,建议在针对个体评估时尽可能采用一致的技术手段,必要时进行病理组织活检明确是否进展^[35]。假进展现象往往会随着治疗的继续而逐渐消退,通常建议 4~8 周后(不超过 12 周)复查影像学进行排查^[36]。如果确认为假进展,即使是严重并发症,在对症处理缓解后也要继续维持免疫治疗并进行个体化管理。超进展通常预示着不良预后,确认后应尽早做出应对决策,根据患者的具体情况选择其他治疗方案,同时进行更频繁的临床和影像学监测,以确保及时调整治疗方案。

专家共识: NSCLC患者在放疗联合ICIs治疗过程中出现的非经典反应,建议在iRECIST和iPERCIST标准基础上,结合临床症状、肿瘤标志物、ctDNA等多种评价方式进行鉴别,无法准确区分时,推荐活检进一步评估。(证据级别:2级,推荐等级:强推荐)

3 NSCLC放疗联合ICIs治疗的质量控制指导

3.1 NSCLC放疗联合ICIs治疗的放疗剂量建议

理想的放疗剂量应能诱导肿瘤细胞凋亡,同时激活抗肿瘤反应,从而产生长时间的反应。每次8~10 Gy的辐射剂量现在被普遍认为是引起有效抗肿瘤反应的最佳剂量。目前的研究显示,对于晚期NSCLC患者,与常规放疗相比,SBRT或立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)联合PD-1/PD-L1单抗能够带来更多的获益。如一项II期随机临床试验表明,与SBRT相关的长期OS获益仅见于缺乏PD-L1表达的患者^[19]。一项I/II期随机对照试验显示,相对于常规分割放疗(45 Gy/15 F)联合帕博利珠单抗,单病灶SBRT(50 Gy/4 F)联合帕博利珠单抗治疗转移性NSCLC的ORR显著提高,PD-L1低表达组PFS明显延长,提示SBRT可能通过重塑免疫微环境提高ICIs疗效^[20]。

周围型NSCLC目前推荐采用1~5次分割模式^[37-38],但超低分次分割模式受限于治疗设备以及射线类型,无法大规模推广应用。本共识推荐在保证生物有效剂量的前提下,采用更容易实现的3~10次分割模式。对于中央型及超中央型NSCLC,因危及器官发生治疗相关不良反应概率明显增加,应增加分割次数和降低单次分割剂量,但需要保证生物等效剂量>100 Gy,才能取得较高的局部控制率^[39]。SBRT可以有效控制直径≤3 cm的NSCLC,但对于体积更大的肿瘤,采用SBRT治疗的局部复发和远处转移率增高^[37,40]。ICIs与SBRT联合产生的协同效应可以在照射区域外增强全身抗肿瘤反应,但是,放免联合的最佳模式仍不明确,建议进一步开展临床研究探索其应用时机、放疗靶区、剂量设定、分割模式、优势人群和生物标志物的选择等。

专家共识:建议周围型NSCLC采用3~10次分割模式。中央型及超中央型肺癌需要增加分割次数和降低单次分割剂量。接受ICIs患者较未接受ICIs患者的最佳照射剂量可能不同,建议对放射治疗分割方式、与不同ICIs联合的疗效、照射靶器官及靶病灶数目等因素

积极开展临床研究。(证据级别:2级,推荐等级:强推荐)

3.2 NSCLC放疗联合ICIs治疗的放疗质量控制建议

可选择容积旋转调强放疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)、适形调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)等方式进行肺部SBRT。建议技术条件可达的治疗中心使用直线加速器的非均整模式,以缩短治疗时间和降低患者内部器官运动导致的误差风险。有研究表明VMAT可以诱导更多的健康组织接受低剂量的电离辐射,降低获得性免疫反应^[41]。如选择VMAT技术,可根据靶区所在位置选择全弧照射或半弧照射,居中的靶区可采用全弧照射,偏向一侧的靶区可采用半弧照射。

NSCLC实施免疫治疗联合放疗时需要考虑其特殊性,包括SBRT的大剂量、小照射野和运动靶区等。此外,在充分证实免疫治疗与放疗的最佳结合方式之前,这种联合治疗可能会带来潜在的严重不良反应,其中放射性肺损伤依然是NSCLC免疫联合放疗中最常见的不良反应。采用联合治疗方案时,应充分考虑物理技术上的特点和难点,从全流程管理的角度在患者固定、定位、靶区勾画、治疗计划、验证和治疗实施等各个环节确保患者安全和治疗有效性,并对所采用的设备和技术进行全面、细致的质控^[42]。同时,可以应用多种技术减少呼吸运动带来的影响,如门控技术、实时追踪技术、呼吸控制技术以及根据四维CT确定内靶区等,通过电磁引导对肿瘤基准点进行实时追踪,纠正分次中的运动误差,并严格实施肿瘤动度评估与控制^[43]。除图像引导技术,有条件的单位还可采用剂量引导技术,通过根据当天的解剖结构实时计算出最佳的剂量分布,以确定患者的最佳治疗位置,并在每次治疗过程中对患者的解剖变化进行在线校正。

专家共识:SBRT实施中建议从全流程管理的角度确保治疗的安全有效,对所采用的设备和技术进行全面、细致质控。同时,应对肿瘤动度进行充分评估与控制,在全治疗过程中实施动态图像引导和/或剂量引导技术。(证据级别:1级,推荐等级:强推荐)

4 NSCLC放疗联合ICIs治疗相关不良反应评估及处置指导

4.1 NSCLC放疗联合ICIs治疗相关肺炎的风险因素 剂量体积直方图(dose and volume histogram, DVH)

参数,如肺V5、肺V20与平均肺剂量(mean lung dose, MLD),以及肺V30、肺V25和肺V10等与放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)风险存在较强关联^[44]。有研究认为,IMRT较VMAT在肺V5、肺V10等低剂量段及MLD存在优势,VMAT在肺V20等高剂量段方面更有优势,而调强技术较三维适形放疗所致的RP风险更低^[45-46]。SBRT所致的RP总体发生率低,其中年龄和肿瘤体积是导致 ≥ 2 级RP的重要危险因素,特别是肺V20和MLD对RP风险有显著影响^[47]。

据报道,NSCLC中检查点抑制剂肺炎(checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP)的发生率高于其他肿瘤类型,达到7%~13%,而且真实世界中的发生率比临床研究中更高^[48]。使用PD-1抑制剂较PD-L1抑制剂更容易发生CIP和3~4级肺炎;初次接受ICIs的患者更容易发生CIP;多种ICIs联合治疗的CIP发生率比单药ICI治疗增加^[5,49]。在NSCLC中,不同类型ICIs联合放疗的肺毒性略有差异,其中程序性死亡受体1(programmed death receptor 1, PD-1)/PD-L1抑制剂不显著增加严重肺炎的发生率,但在局部晚期NSCLC患者中可能会增加肺炎风险;放疗联合CTLA-4抑制剂治疗的初步研究数据显示PD-1抑制剂引起的CIP风险略高于CTLA-4抑制剂;SBRT联合ICIs在NSCLC中并未显著增加肺毒性;低剂量放疗联合ICIs的研究主要在动物模型中开展,其肺毒性仍需更多的临床研究验证^[50]。总体而言,放免联合治疗与重度CIP的发生风险无关,轻度CIP发生率有所升高,同步比序贯治疗的CIP发生率略高^[51-52]。ICIs和放疗联合的间隔时间若超过90 d, RP发病率不会大幅增加,若间隔时间短于90 d,重度RP发生率增加1.0%~1.5%^[53]。

既往研究显示,年龄、基线肺功能、既往肺部疾病史及吸烟状态与RP及CIP风险有关;而同步使用化疗药物如多柔比星、多西他赛/紫杉醇、吉西他滨、博来霉素、卡培他滨和EGFR-TKI等与肺炎发生率升高相关;合并慢性肺部疾病、分期 $\geq$ ⅢB期、肿瘤位于肺叶下段以及同步化疗可显著增加 ≥ 2 级RP发生的可能性^[54]。多中心调查研究^[55]显示,以肺为目标的胸腔放射治疗是CIP的唯一独立危险因素,治疗前一氧化碳扩散能力与CIP的严重程度呈负相关。此外,对既往曾接受同种异体器官移植、干细胞移植以及活动性或既往记录的自身

免疫性等疾病的患者,如果要使用放疗或ICIs,则需要进行更加密切的医疗监测^[56]。

专家共识: NSCLC放疗联合ICIs治疗前应对RP和CIP发生风险予以个体化评估,结合放射技术参数、ICIs种类、免疫放疗时机、合并疾病以及联合药物的应用等进行多维度分析。对存在器官移植或活动性自身免疫疾病的患者,需慎重决策。(证据级别:3级,推荐等级:强推荐)

4.2 NSCLC放疗联合ICIs治疗相关肺炎的诊疗管理策略

目前大多数指南或共识^[57-60]推荐RP及CIP采用分级管理策略(图1)。同时应注重诊断的及时性和准确性,积极进行病原学检查,多次培养无有效结果可进行痰液/肺泡灌洗液的宏基因组分析,警惕混合感染。中度到重度的RP或CIP,推荐使用糖皮质激素,使用及减量过程中需注意个体化调整原则;在激素效果不佳时考虑免疫抑制剂的使用^[59-60]。大量或长期使用激素后,需要注意不良反应的预防及处理。要考虑糖皮质激素的不良反应及对免疫功能的潜在影响^[61],建议在非必要情况下减少在免疫治疗期间长期使用糖皮质激素。对于症状性RP,除症状处理及激素治疗外,也要考虑营养、减轻全身炎症风暴、中医药、抗肺纤维化等支持治疗。

专家共识: NSCLC放疗联合ICIs治疗相关性RP及CIP的诊断,除影像学、常规检验等手段外,建议有条件的单位开展肺泡灌洗等侵入性诊断与宏基因组分析,以便与混合感染、机会性感染等相鉴别;对于中度至重症患者,应尽早开展多学科会诊讨论,进行包含糖皮质激素在内的综合救治手段。(证据级别:2级,推荐等级:强推荐)

5 展望

NSCLC放免联合治疗将朝着更精准和个体化的方向发展。放疗将肿瘤转化为个体化原位疫苗,但由于肿瘤免疫微环境的异质性,其免疫介导效应的发生率较低,因此优化联合治疗的策略至关重要。比如, SHP2是一种由原癌基因*PTPN11*编码的非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶,其在调节细胞信号传导中发挥重要作用^[62],尽管SHP2本身并不是促癌基因,但可通过抑制免疫细胞功能而促进肿瘤进展^[63]。在PD-1耐药的NSCLC模型中,在SBRT联合PD-1治疗的基础上加

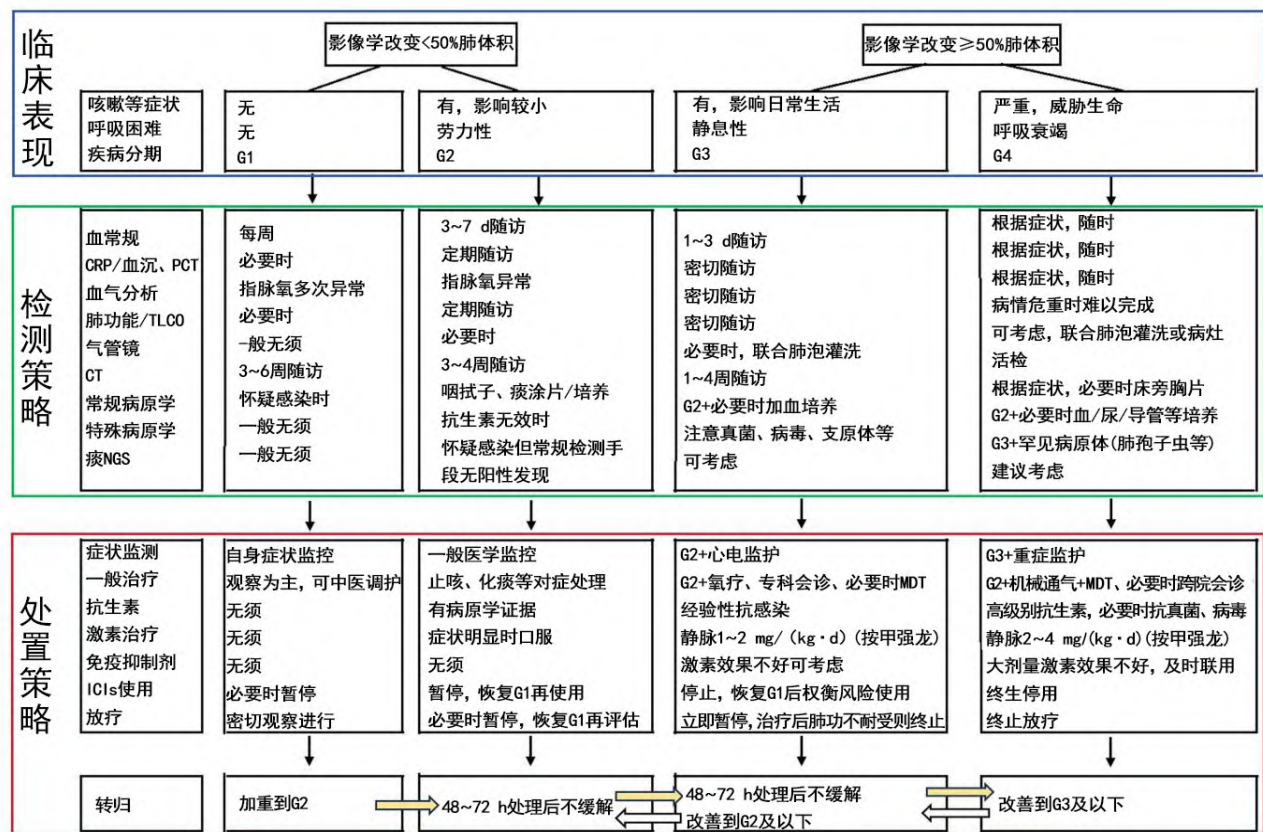


图1 RP及CIP的分级管理策略

入SHP2抑制剂,可以克服免疫治疗抵抗并提高响应率^[64-65]。此外,免疫佐剂如TLR9激动剂SD-101与放疗联合使用也显示出良好的治疗效果^[66],类似的免疫佐剂还包括GM-CSF、Flt3L、IFN- γ 等。免疫佐剂联合放疗可能起到较强的免疫调节作用,可增强疗效,提高肿瘤控制率。生物标志物对筛选放免联合治疗受益人群至关重要,目前PD-L1表达状态被公认为免疫治疗疗效的有效预测指标^[67-69]。TMB在NSCLC免疫治疗疗效预测方面也取得了一定的证据支持^[70]。相反,MDM2/MDM4扩增、11号染色体13区扩增(包括CCND1、FGF3、FGF4和FGF19)以及EGFR、ALK驱动基因突变等也可能与免疫治疗的超进展有关^[71-72]。尽管目前放疗的生物标志物尚无统一定论,但CD8⁺CTL浸润水平高和/或Treg细胞浸润水平较低可能预示更好的放疗响应^[72]。此外,人工智能技术能够整合和分析大量的基因组、生物标志物及临床特征等数据,从而更加精准地制定治疗方案。总体而言,NSCLC放疗联合ICIs治疗的个体化探索需要多学科合作,并通过多组学分析和大数据研究,进一步提升治疗的临床获

益,为患者提供更加精准和有效的治疗方案。

6 小结

本专家共识在一定程度上明确了不可手术的早期NSCLC采用SABR联合ICIs、Ⅲ期NSCLC放化疗联合免疫治疗以及转移性NSCLC应用SBRT联合ICIs的作用。共识对放疗联合ICIs的治疗模式、放疗剂量、靶区范围以及物理计划的设计和评估提供了推荐,并对放免联合的疗效评价及不良反应的管理提出了建议。未来,随着研究的不断深入及样本量的扩大,NSCLC治疗模式可能会更为精准化和个体化,尤其是在获益人群选择、严重不良反应人群筛选以及联合治疗模式方面。期望本共识能为NSCLC患者的治疗提供有效指导,推动相关领域的学术交流与发展。

利益冲突声明:所有参与人员声明,与非小细胞肺癌治疗相关的制药或医疗器械公司不存在经济利益冲突,并承诺遵循伦理原则,确保研究的客观性和科学性。任何潜在利益冲突将及时公开,以维护文章的科学性和权威性。

编写专家组成员(排名不分先后)

编写专家组学术顾问

夏廷毅 成都医学院第二附属医院核工业四一六医院
邢金良 空军军医大学
周 进 四川省肿瘤医院
李建军 陆军军医大学第一附属医院
杨镇洲 重庆医科大学附属第二医院
张 涛 重庆医科大学附属第一医院
李梦侠 陆军特色医学中心
谢启超 重庆医科大学附属第三医院

编写专家组组长

犟伟奇 重庆市中医院
谢丛华 武汉大学中南医院
孙建国 陆军军医大学第二附属医院
章必成 武汉大学人民医院
赵 征 陕西省肿瘤医院

执笔专家

宋 扬 重庆市中医院
王 佩 重庆市中医院
许文婧 重庆市中医院
申 鹏 南方医科大学南方医院
耿明英 陆军特色医学中心

编写专家组成员

曹小飞 广州市第一人民医院
陈 川 陆军特色医学中心
段建春 中国医学科学院肿瘤医院山西医院
葛小林 南京医科大学第一附属医院
郭艳红 宁夏医科大学总医院肿瘤医院
黄小平 重庆大学附属三峡医院
何 朗 成都中医药大学附属第五人民医院
李宏敏 四川省人民医院
兰海涛 四川省人民医院
卢红阳 浙江省肿瘤医院
龙 娟 重庆市中医院
罗 虎 陆军军医大学第一附属医院
李 英 河北医科大学第一医院
李青松 贵州医科大学附属医院

刘清峰 天津市第一中心医院
刘翠翠 临沂市人民医院
良文华 广州医科大学附属第一医院
李小凯 贵州医科大学附属医院
李索妮 陕西省肿瘤医院
李 封 重庆市中医院
陆元志 暨南大学附属第一医院
毛必静 重庆医科大学附属第三医院
马 珺 南京中医药大学附属医院
宁方玲 滨州医学院附属医院
潘 琦 重庆市中医院
任 刚 北京大学首钢医院
任 涛 上海交通大学医学院附属第六人民医院
任庆兰 重庆医科大学附属第一医院
苏海川 空军军医大学唐都医院
孙 岚 重庆医科大学附属璧山医院
滕 峰 中日友好医院
童金龙 南京中医药大学附属南京中医院
谭 薇 潍坊市人民医院
王 斌 重庆市第七人民医院
王 红 解放军总医院第五医学中心
王玉波 重庆市江津区中心医院
魏 嘉 南京大学医学院附属鼓楼医院
王树滨 北京大学深圳医院
王 伟 重庆大学附属三峡医院
王 喆 陆军军医大学第一附属医院
王海静 南京医科大学第二附属医院
王 伟 首都医科大学宣武医院
夏 蕾 重庆医科大学附属第二医院
许礼平 南京医科大学第一附属医院
夏耀雄 云南省肿瘤医院
邢时云 遵义医科大学第二附属医院
肖文静 青岛大学附属医院
杨一宁 天津市第一中心医院
阎吕军 重庆医科大学附属大学城医院
杨昆宁 潍坊市第二人民医院
张明生 华中科技大学同济医学院附属同济医院
邹瀛波 重庆医科大学附属第三医院
张永明 中日友好医院
周 宓 青岛市市立医院

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(3): 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(1): 47-53.
- [3] ROSELL R, KARACHALIOU N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer[J]. Lancet, 2016, 387(10026): 1354-1356.
- [4] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [5] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(21): 2040-2051.
- [6] NISHIO M, BARLESI F, WEST H, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(4): 653-664.
- [7] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC[J]. N Engl J Med, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [8] FORMENTI S C, DEMARIA S. Systemic effects of local radiotherapy[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(7): 718-726.
- [9] TWYMAN-SAINT VICTOR C, RECH A J, MAITY A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer[J]. Nature, 2015, 520(7547): 373-377.
- [10] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 2.2023) [EB/OL]. (2023-10-04) [2024-07-20]. <https://www.nccn.org>.
- [11] 中国临床肿瘤学会. 非小细胞肺癌临床实践指南 (2023年版) [EB/OL]. (2023-04-13) [2024-03-20]. <https://www.cSCO.org.cn>.
- [12] TANG C, WANG X, SOH H, et al. Combining radiation and immunotherapy: a new systemic therapy for solid tumors? [J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(9): 831-838.
- [13] SHAVERDIAN N, LISBERG A E, BORNAZYAN K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(7): 895-903.
- [14] VANPOUILLE-BOX C, ALARD A, ARYANKALAYIL M J, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15618.
- [15] OCEBM LEVELS OF OCEBM EVIDENCE WORKING GROUP. The Oxford levels of evidence [EB/OL]. (2010-01-07) [2024-07-22]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>.
- [16] CHANG J Y, LIN S H, DONG W, et al. Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet, 2023, 402(10405): 871-881.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] THEELEN W S M E, PEULEN H M U, LALEZARI F, et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(9): 1276-1282.
- [20] 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.
- [21] TENG F, GE H, WANG B, et al. Concurrent durvalumab plus chemoradiation therapy followed by durvalumab in Chinese patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: CRUISER study [J/OL]. J Clin Oncol, 2023, 41 (Suppl 16). [2024-3-20]. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e20576.
- [22] BRADLEY J, SUGUWARA S, LEE K H, et al. Durvalumab in combination with chemoradiotherapy for patients with unresectable stage III NSCLC: Final results from PACIFIC-2[J]. ESMO Open, 2024, 9(3): 102986.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] GARASSINO M C, MAZIERES J, RECK M, et al. Durvalumab (durva) after sequential chemoradiotherapy (CRT) in patients (pts) with unresectable stage III NSCLC: Final analysis from PACIFIC-6[J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1301-S1302.
- [26] 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.
- [27] RAMALINGAM S S, KATO T, DONG X, et al. Osimertinib (osi) after definitive chemoradiotherapy (CRT) in patients (pts) with unresectable stage (stg) III epidermal growth factor receptor-mutated (EGFRm) NSCLC: Primary results of the phase 3 LAURA study [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(Suppl 17): LBA4.
- [28] 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(5): 467-475.

- [29] JULOORI A, BESTVINA C M, POINTER K B, et al. The Addition of Multisite SBRT to Ipilimumab and Nivolumab in First Line Metastatic NSCLC: The COSINR Trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(11): S95-S96.
- [30] FERRARA R, MEZQUITA L, TEXIER M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1543-1552.
- [31] MATOS I, MARTIN-LIBERAL J, HIERRO C, et al. Incidence and clinical implications of a new definition of hyperprogression with immune checkpoint inhibitors in patients treated in phase 1 trials[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 15): 3032.
- [32] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-e152.
- [33] GOLDFARB L, DUCHEMANN B, CHOUAHNIA K, et al. Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST[J]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1): 8.
- [34] YANG Y, LIU H, CHEN Y, et al. Liquid biopsy on the horizon in immunotherapy of non-small cell lung cancer: current status, challenges, and perspectives[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 230.
- [35] HU Q, WANG S, MA L, et al. Radiological assessment of immunotherapy effects and immune checkpoint-related pneumonitis for lung cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(5): e17895.
- [36] COSTA L B, QUEIROZ M A, BARBOSA F G, et al. Reassessing Patterns of Response to Immunotherapy with PET: From Morphology to Metabolism[J]. *Radiographics*, 2021, 41(1): 120-143.
- [37] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗学专业委员会, 中国医师协会放射治疗医师分会. 早期非小细胞肺癌立体定向放疗中国专家共识(2019版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(7): 522-530.
- [38] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会. 早期非小细胞肺癌立体定向放射治疗指南[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2022, 49(1): 1-11.
- [39] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中国抗癌协会放射治疗专业委员会, 等. 中国非小细胞肺癌放射治疗临床指南(2020版)[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(8): 599-607.
- [40] CHI A, NGUYEN N P. Rationale for combining stereotactic body radiation therapy with immune checkpoint inhibitors in medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Cancers*, 2022, 14: 3144.
- [41] MONDINI M, LEVY A, MEZIANI L, et al. Radiotherapy-immunotherapy combinations - perspectives and challenges[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(7): 1529-1537.
- [42] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[EB/OL]. (2022-04-11)[2024-03-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zyzygi/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74/fles/828125743a6452fab3304d291a6ecec.pdf>.
- [43] 陈明, 李建彬, 邓小武, 等. 中国放射治疗相关的器官运动管理指南[J]. *中国肿瘤*, 2021, 43(10): 30-36.
- [44] RODRIGUES G, LOCK M, D'SOUZA D, et al. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer: a systematic review[J]. *Radiother Oncol*, 2004, 71(2): 127-138.
- [45] ROSAS S, BARBOSA B, COUTO J G. Intensity-modulated radiation therapy versus volumetric-modulated arc therapy in non-small cell lung cancer: assessing the risk of radiation pneumonitis[J]. *J Radiother Pract*, 2018, 17(1): 6-11.
- [46] IMANO N, KIMURA T, KAWAHARA D, et al. Potential benefits of volumetric modulated arc therapy to reduce the incidence of $\geq$ grade 2 radiation pneumonitis in radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(12): 1729-1735.
- [47] ZHAO J, YORKE E D, LI L, et al. Simple factors associated with radiation-induced lung toxicity after stereotactic body radiation therapy of the thorax: a pooled analysis of 88 studies[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(5): 1357-1366.
- [48] ZHANG A, YANG F, GAO L, et al. Research Progress on Radiotherapy Combined with Immunotherapy for Associated Pneumonitis During Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2022, 14: 2469-2483.
- [49] KHUNGER M, RAKSHIT S, PASUPULETI V, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials[J]. *Chest*, 2017, 152(2): 271-281.
- [50] HU X, REN J, XUE Q, et al. Anti PD-1/PD-L1 and anti-CTLA-4 associated checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer: Occurrence, pathogenesis and risk factors (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2023, 63(5): 122.
- [51] GENG Y, ZHANG Q, FENG S, 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.
- [52] LI B, JIANG C, PANG L, et al. Toxicity profile of combining PD-1/PD-L1 inhibitors and thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 627197.
- [53] ANSCHER M S, 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(2): 232-240.
- [54] ZHANG X, SUN J, SUN J, et al. Prediction of radiation pneumonitis in lung cancer patients: a systematic review[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(12): 2103-2116.
- [55] FROST N, UNGER K, BLUM T G, et al. Management, risk factors and prognostic impact of checkpoint-inhibitor pneumonitis (CIP) in lung cancer-A multicenter observational analysis[J]. *Lung Cancer*, 2023, 179: 107184.
- [56] GUBERINA N, WIRSDÖRFER F, STUSCHKE M, et al. Combined radiation- and immune checkpoint-inhibitor-induced pneumonitis: the challenge to predict and detect overlapping immune-related adverse effects from evolving laboratory biomarkers and clinical imaging[J]. *Neoplasia*, 2023, 39: 100892.
- [57] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1217-1238.

- [58] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of Immunotherapy-Related Toxicities (version 1.2024) [EB/OL]. (2023-12-07) [2024-06-20]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1486>.
- [59] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023; 1-192.
- [60] 中国医疗保健国际交流促进会胸部肿瘤分会, 中国肿瘤放射治疗联盟. 放射相关性肺炎中国专家诊治共识[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(14): 1015-1022.
- [61] ARBOUR K C, MEZQUITA L, LONG N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(28): 2872-2878.
- [62] MAINARDI S, MULERO-SÁNCHEZ A, PRAHALLAD A, et al. SHP2 is required for growth of KRAS-mutant non-small-cell lung cancer in vivo[J]. Nat Med, 2018, 24(7): 961-967.
- [63] XIAO P, GUO Y, ZHANG H, et al. Myeloid-restricted ablation of Shp2 restrains melanoma growth by amplifying the reciprocal promotion of CXCL9 and IFN- γ production in tumor microenvironment[J]. Oncogene, 2018, 37: 5088-5100.
- [64] ZHAO M, GUO W, WU Y, et al. SHP2 inhibition triggers anti-tumor immunity and synergizes with PD-1 blockade[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(2): 304-315.
- [65] CHEN D, BARSOUMIAN H B, YANG L, et al. SHP-2 and PD-L1 inhibition combined with radiotherapy enhances systemic antitumor effects in an anti-PD-1-resistant model of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(7): 883-894.
- [66] FRANK M J, REAGAN P M, BARTLETT N L, et al. In situ vaccination with a TLR9 agonist and local low-dose radiation induces systemic responses in untreated indolent lymphoma[J]. Cancer Discov, 2018, 8(10): 1258-1269.
- [67] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2.2021[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3): 254-266.
- [68] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2.2023[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(4): 340-350.
- [69] MINO-KENUDSON M, SCHALPER K, COOPER W, et al. Predictive biomarkers for immunotherapy in lung cancer: perspective from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(12): 1335.
- [70] READY N, HELLMANN M D, AWAD M M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(12): 992-1000.
- [71] KATO S, GOODMAN A, WALAVALKAR V, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4242-4250.
- [72] LHUILLIER C, VANPOUILLE-BOX C, GALLUZZI L, et al. Emerging biomarkers for the combination of radiotherapy and immune checkpoint blockers[J]. Semin Cancer Biol, 2018, 52(Pt 2): 125-134.

[收稿 2024-08-07][编辑 霍荣瑞/罗惠予]

本文引用格式

中国抗癌协会整合肿瘤学分会, 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. 非小细胞肺癌放疗联合免疫治疗中国专家共识(2024版)[J]. 中国癌症防治杂志, 2024, 16(5): 505-515.