



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.03  
文章编号: 2095-1264(2025)05-0582-07

## 驱动基因阴性 NSCLC 晚期一线治疗格局变化

# 放疗在驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌中的作用\*

陈玲娟<sup>1,2,3</sup>

(<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心, 湖北武汉, 430022; <sup>2</sup>湖北省精准放射肿瘤学重点实验室, 湖北武汉, 430022; <sup>3</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院放射肿瘤学研究所, 湖北武汉, 430022)

**摘要:** 肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因, 其中非小细胞肺癌(NSCLC)占大多数。放射治疗在晚期 NSCLC 的多学科治疗策略中具有重要地位, 尤其对于驱动基因阴性患者。随着放疗技术的显著进步及免疫检查点抑制剂(ICI)等新型治疗手段的发展, 放疗已从单纯的姑息治疗手段演变为能够改善生存的重要治疗方式。本文系统综述了放疗在驱动基因阴性晚期 NSCLC 中的三大临床应用方向: 姑息治疗、寡转移病灶处理及脑转移管理, 并深入探讨了放疗与免疫治疗联合应用的协同机制、临床疗效及安全性。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 放射治疗; 寡转移; 脑转移; 免疫检查点抑制剂; 驱动基因阴性

**中图分类号:** R734.2; R730.55 **文献标识码:** A

## The role of radiotherapy in advanced driver gene-negative non-small cell lung cancer\*

CHEN Lingjuan<sup>1,2,3</sup>

(<sup>1</sup>Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, Hubei, China; <sup>2</sup>Hubei Key Laboratory of Precision Radiation Oncology, Wuhan, 430022, Hubei, China; <sup>3</sup>Institute of Radiation Oncology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, Hubei, China)

**Abstract:** Lung cancer remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide, with non-small cell lung cancer (NSCLC) constituting the majority of cases. Radiotherapy plays a pivotal role in the multidisciplinary management of advanced NSCLC, particularly for patients with driver gene-negative tumors. Significant technological advancements in radiotherapy, coupled with the development of novel therapies such as immune checkpoint inhibitors (ICIs), have transformed its role from a purely palliative modality to a key treatment capable of improving survival. This article systematically reviews the three primary applications of radiotherapy in driver gene-negative advanced NSCLC: palliative treatment, management of oligometastatic disease, and brain metastasis control. It also provides an in-depth discussion of the synergistic mechanisms, clinical efficacy, and safety profile of combining radiotherapy with immunotherapy.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer; Radiotherapy; Oligometastasis; Brain metastasis; Immune checkpoint inhibitors; Driver gene-negative

### 0 前言

肺癌是全球范围内癌症相关死亡的主要原因, 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,

NSCLC)是最常见的病理类型, 约占全部肺癌病例的 85%<sup>[1]</sup>。在 NSCLC 患者中, 约 50% 为驱动基因阴性, 即不存在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lym-

\*基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82403067)。

作者简介: 陈玲娟, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向为肺癌的综合诊疗。

phoma kinase, ALK)、ROS 原癌基因 1(receptor tyrosine kinase, ROS1)等突变<sup>[2]</sup>。针对这类患者,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)联合化疗已成为标准一线治疗方案,然而其中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)通常不足 10 个月,且约 40% 的患者会出现局部进展或寡转移<sup>[3]</sup>。放射治疗既往主要用于症状控制和肿瘤急症处理,然而,随着放疗技术的精进及免疫治疗的发展,其在晚期 NSCLC 中的作用正被重新定义。本文基于最新临床研究证据,系统阐述放疗在驱动基因阴性晚期 NSCLC 中的临床应用价值,并对未来研究趋势进行展望。

## 1 姑息性放疗

对于伴有肿瘤急症或严重症状的晚期 NSCLC 患者,姑息性放疗是一种安全有效的治疗策略。既往研究证实,放疗不仅能够提供临床获益,还可能改善生存率<sup>[4-5]</sup>。尽管免疫联合化疗在姑息治疗中的应用日益广泛,但局部放疗仍然是快速、有效控制症状的重要选择,具有副作用少和起效迅速的特点。

### 1.1 肿瘤急症管理

肿瘤急症是指由肿瘤本身或治疗引起的急性临床状况,需要迅速干预以避免死亡或严重永久性损伤<sup>[6]</sup>。此类急症主要包括上腔静脉综合征(superior vena cava syndrome, SVCS)、转移性脊髓压迫(metastatic spinal cord compression, MSCC)、咯血、恶性气道阻塞(malignant airway obstruction, MAO),以及存在脑疝风险的脑转移瘤。研究显示,在确诊时,约 1.7% 的 NSCLC 患者伴有 SVCS<sup>[7]</sup>,约 28% 的转移性 NSCLC 患者会发展为 MSCC<sup>[8]</sup>,而咯血与 MAO 在 NSCLC 患者中的发生率分别为 20% 和 30%<sup>[9]</sup>。

### 1.2 症状控制

除肿瘤急症外,癌性疼痛、咳嗽等症状在患者中也极为常见。姑息性放疗能够有效缓解此类症状,进而改善患者生活质量。对于驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者,及时应用放疗对改善整体预后具有重要意义。

## 2 寡转移灶的放射治疗

寡转移状态包括寡转移、寡残留和寡进展三种表现形式,其特征是转移灶数量有限(通常 1~5 个)和相对较好的预后。根据 2020 年欧洲癌症研究与

治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)共识<sup>[10]</sup>,寡转移性疾病主要分为两大类:寡转移,指首次出现或经过治疗后出现的有限转移病灶(通常≤3~5 个);寡进展,指全身系统治疗期间部分病灶进展(通常≤3~5 个),而其余病灶仍处于控制状态。对于寡残留病灶,局部巩固性放疗可有效控制残余病灶并预防进展<sup>[11]</sup>。而在寡进展情况下,放疗作为挽救性手段,能够清除耐药病灶并延长全身治疗周期,从而改善患者生存<sup>[12]</sup>。

### 2.1 放疗在寡转移疾病中的作用

对于寡转移 NSCLC 患者,立体定向体部放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)展现出优异的局部控制能力(2 年局部控制率达 90% 以上)和较低的毒副作用<sup>[13-14]</sup>。一项纳入 924 例同步寡转移患者的 Meta 分析显示,胸腔局部放疗可显著改善患者的总生存期(overall survival, OS)( $HR=0.44$ , 95%  $CI: 0.32\sim 0.60$ ,  $P<0.001$ )和 PFS( $HR=0.42$ , 95%  $CI: 0.33\sim 0.55$ ,  $P<0.001$ )<sup>[15]</sup>。多项前瞻性研究亦证实了放疗在寡转移 NSCLC 中的积极作用<sup>[16]</sup>。Gomez 等<sup>[17-19]</sup>研究显示,对于转移灶不超过 3 个的患者,局部巩固性放疗或手术治疗可将中位 PFS 从 4.4 个月延长至 14.2 个月,中位 OS 从 17.0 个月延长至 41.2 个月。II 期研究显示,诱导化疗后行 SBRT 的患者总代谢反应率达 60%,中位 PFS 和 OS 分别为 11.2 个月和 23 个月<sup>[18]</sup>。

2024 年发表于 *The Lancet* 的多中心 II 期随机对照试验 CURB 研究<sup>[19]</sup>评估了 SBRT 联合标准系统治疗在寡进展性乳腺癌和 NSCLC 患者中的疗效。在 59 例 NSCLC 患者中,SBRT 显著改善了 PFS(10.0 个月 vs. 2.2 个月,  $HR=0.41$ ,  $P=0.0039$ ),进一步证实了放疗在寡进展 NSCLC 中的治疗价值。然而,在免疫治疗时代,局部巩固治疗(local consolidative therapy, LCT)的适用性需审慎评估。一项 II/III 期 NRG-LU002 研究<sup>[20]</sup>纳入 215 例一线接受化疗或免疫治疗的寡转移 NSCLC 患者(其中 90.7% 接受免疫治疗),随机分为 LCT 组和非 LCT 组。结果显示,两组 1 年、2 年 PFS 率和 OS 率均无显著差异,且 LCT 组 ≥3 级肺炎发生率较高(10% vs. 1%)。但该研究的主要受试人群为完成 4 周期免疫治疗后未发生疾病进展的患者,其中疾病稳定者占 57.8%。因此,在筛选 LCT 的潜在受益人群时,应考虑年龄、身体状况、合并症、既往全身治疗时间、寡转移类型(新发、重复

或诱发)、转移灶数目及病变部位等多种临床特征。

## 2.2 免疫治疗耐药后的挽救性放疗

对于在接受 ICI 联合化疗后出现获得性耐药及寡进展的患者,挽救性放疗可有效延长至治疗失败的时间,并潜在改善 OS 获益。研究表明,在接受局部治疗(包括放疗)后继续 ICI 治疗的患者,自获得性耐药起的中位生存时间尚未达到,2 年生存率达 92%(95% CI: 0.77~1.00)<sup>[21]</sup>。此外,联合应用局部放疗和持续免疫治疗可显著改善患者 PFS(12.9 个月 vs. 10.0 个月,  $P=0.006$ )和 OS(26.3 个月 vs. 18.5 个月,  $P=0.001$ )<sup>[22]</sup>。

## 2.3 多发性转移灶的 SBRT 应用

随着 SBRT 技术的持续进步,其在多发性转移灶(最多涵盖 4 个病灶)中的应用也显示出良好的安全性和有效性。NRG-BR001 I 期试验结果表明,对具有 3~4 个转移灶或两个相邻( $\leq 5$  cm)转移灶的患者实施 SBRT,未观察到剂量限制性毒性,其安全性与单一转移灶治疗相当<sup>[17, 23-24]</sup>。

## 3 脑转移放疗

对于驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者,放疗与 ICI 联合应用可能提供额外的临床价值,但需要个体化评估。

### 3.1 放疗与免疫治疗协同作用

当前证据表明,将 ICI 与颅脑放疗(cranial radiation therapy, CRT)联合应用于 NSCLC 相关脑转移,可能优于单独放疗或系统治疗。这种协同效应可能归因于放疗对肿瘤微环境的免疫调节作用<sup>[25]</sup>。研究显示,与单独使用立体定位性放射外科手术(stereotactic radiosurgery, SRS)相比,SRS 联合 ICI 可显著提高 NSCLC 脑转移患者的完全缓解率,并缩短中位脑转移灶消退时间<sup>[26]</sup>。Chen 等<sup>[27]</sup>的一项回顾性分析发现,接受 SRS 与 ICI 同步治疗的患者,OS 显著优于非同步组(24.7 个月 vs. 14.5 个月,  $P=0.006$ )和单独 SRS 组(24.7 个月 vs. 12.9 个月,  $P=0.002$ )。

### 3.2 抗血管生成治疗联合放疗与 PD-1 抑制剂在脑转移中的应用

针对驱动基因阴性 NSCLC 合并脑转移患者,抗血管生成治疗(anti-angiogenic therapy, AT)联合放疗和程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂的三联方案显示出较好的局部控制效果。研究发现,AT 组颅内客观缓解率(intra-

cranial objective response rate, iORR)显著高于非抗血管治疗(non-anti-angiogenic therapy, NAT)组(94.0% vs. 63.2%)。AT 组 1 年、2 年颅内远处无进展生存(intracranial distant progression-free survival, iDPFS)率分别为 93.6% 和 80.9%,显著优于 NAT 组的 69.7% 和 36.4%。尽管两组 OS 未见显著差异,但 AT 联合治疗显著延长了 iLPFS 和颅内局部无进展生存期(Intracranial local progression-free survival, iLPFS)( $HR=4.233, 2.824, P=0.002, 0.007$ )。上述结果提示,该三联疗法在局部控制方面具有明确优势,但对整体生存的改善作用仍需进一步验证<sup>[28]</sup>。

### 3.3 治疗时机的重要性

研究表明,为最大化 ICI 与放疗的协同抗肿瘤效应,对于脑转移患者,同步治疗优于序贯治疗策略。Schapira 等<sup>[29]</sup>报道,将抗 PD-1 治疗与 SRS 同步实施(定义为抗 PD-1 治疗开始后 1 个月内完成 SRS),可显著提升局部控制率并延长 OS。

### 3.4 安全性考量

在 ICI 与颅脑放疗联合应用时,临床安全性是重要的考量因素。短期观察显示,联合方案似乎具有可接受的安全性,未显著增加免疫相关或放疗相关不良事件风险<sup>[29-31]</sup>。然而,一些研究提示,ICI 可能增加放射性坏死的发生风险<sup>[32-33]</sup>。值得注意的是,目前关于 ICI 联合 CRT 治疗 NSCLC 脑转移的证据多来自回顾性研究。该联合策略的治疗指数和毒性特征,尤其是长期神经学和认知后遗症,仍需进一步明确。

最近一项多中心随机试验(CTONG 2003)<sup>[34]</sup>评估了卡瑞利珠单抗联合放疗和化疗在未经治疗的驱动基因阴性 NSCLC 脑转移患者中的疗效和安全性。结果显示,卡瑞利珠单抗组中位颅内无进展生存期(intracranial progression-free survival, iPFS)为 12.7 个月,显著优于安慰剂组的 9.9 个月( $HR=0.45$ )。进一步亚组分析显示,在接受放疗的患者中,卡瑞利珠单抗组中位 iPFS 为 19.1 个月,安慰剂组为 9.9 个月( $HR=0.42$ )。在基线伴有神经系统症状的患者中,卡瑞利珠单抗组中位 iPFS 尚未达到,而安慰剂组为 8.7 个月( $HR=0.27$ )。以上结果提示,初治 NSCLC 伴脑转移患者能够从卡瑞利珠单抗联合化疗和放疗的三联治疗模式中获益。

另一项 C-BRAIN 研究<sup>[35]</sup>评估了全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)或 SRS 联合卡瑞利珠单抗与含铂化疗一线治疗晚期 NSCLC 脑转移

患者的有效性和安全性。结果显示,中位 iPFS 达到 16.1 个月,提示患者的颅内病灶在中位约 1 年半内可得到有效控制。此外,该研究中脑转移患者中位 OS 高达 20.9 个月,远超化疗时代的历史数据(4~8 个月),并在数值上优于既往报道的免疫联合化疗治疗脑转移患者的生存数据,提示免疫联合化疗与脑部放疗既可有效控制颅内病灶,也可进一步提升脑转移患者的整体获益。

是否采用 CRT 及其与免疫治疗的时序安排,应由多学科团队根据患者体能状态(performance status, PS)、程序性死亡受体配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)表达水平、神经系统症状、皮质类固醇使用情况、肿瘤位置、病灶数目及大小等因素综合决策。

## 4 放疗与 ICI 的联合策略

ICIs 的应用已深刻改变了肿瘤治疗格局,为部分转移性 NSCLC 患者带来了持续数年的长期疗效。然而,ICIs 单药治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)仍不理想,多数患者最终会出现获得性耐药(acquired resistance, AR)。鉴于放疗具有显著的免疫调节作用,将放疗与 ICI 联合以提升治疗比已成为重要的研究方向。

### 4.1 联合治疗的机制基础

放疗可通过多种机制增强肿瘤细胞对免疫介导杀伤的敏感性。具体包括:诱导免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD),从而触发肿瘤抗原释放并促进 I 型干扰素(type I interferon, IFN- $\text{I}$ )生成<sup>[36]</sup>;促进局部促炎因子(如 TNF、IL- $1\beta$ )及损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)释放,进而增强免疫细胞浸润与活化<sup>[37]</sup>;引发“远隔效应”,即全身性抗肿瘤反应<sup>[38]</sup>;上调肿瘤细胞表面 PD-L1 表达,而 ICI 可克服这种适应性耐药机制<sup>[39]</sup>。

### 4.2 临床疗效与安全性

现有数据显示,在转移性 NSCLC 患者中,放疗联合 ICI 不仅能提高疗效,同时具有良好的安全性。KEYNOTE-001 试验的次要分析显示,既往接受胸部放疗的患者与未接受者在任何级别肺毒性发生率方面无显著差异(63% vs. 40%,  $P=0.052$ )<sup>[40]</sup>。

多项前瞻性试验进一步评估了 ICI 联合放疗的安全性及疗效。一项多中心单臂 II 期研究评估了信迪利单抗联合 SBRT 及粒细胞-巨噬细胞集落刺

激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)作为转移性 NSCLC 二线治疗的安全性,结果显示,该联合方案安全性良好,相关不良事件可控<sup>[41]</sup>。MD 安德森癌症中心(MD Anderson Cancer Center, MDACC)开展的 I/II 期研究显示,帕博利珠单抗与放疗同步应用安全性良好,高级别不良事件发生率较低<sup>[42]</sup>。

PEMBRO-RT II 期研究将患者随机分为帕博利珠单抗单药组与放疗后序贯帕博利珠单抗组,结果显示,两组治疗相关毒性无显著差异,而联合放疗组治疗 12 周时 ORR、中位 PFS 及 OS 均有所改善<sup>[43]</sup>。对 PEMBRO-RT 与 MDACC 研究数据的汇总分析进一步显示,联合放疗可显著延长中位 OS(19.2 个月 vs. 8.7 个月,  $P=0.0004$ )和中位 PFS(9.0 个月 vs. 4.4 个月,  $P=0.045$ ),最佳“远隔效应”反应率亦显著提高(41.7% vs. 19.7%,  $P=0.0039$ )<sup>[43]</sup>。

此外,一项针对 64 例携带 1~4 个寡转移灶的 NSCLC 患者的 II 期研究显示,所有患者完成局部消融治疗(手术切除和/或放疗)后接受帕博利珠单抗治疗,中位 PFS 为 19.1 个月,2 年 OS 率高达 91%<sup>[44]</sup>。

然而,联合治疗也存在一定的安全性问题。放疗如同一把“双刃剑”,在激活抗肿瘤免疫的同时,也可能通过多种机制塑造一个抑制性的肿瘤微环境,从而削弱免疫治疗的疗效。有研究显示,在免疫治疗的同时进行大范围放疗可能与肺炎发生及肿瘤超进展相关<sup>[45]</sup>。其可能机制为:放疗作为一种组织损伤信号,可招募抑制性免疫细胞来维持自身稳态,若在免疫治疗起效前大量扩增并招募 Tregs,则可能抵消 PD-1/PD-L1 抑制剂的效应,甚至导致免疫平衡向促癌方向倾斜<sup>[46]</sup>。因此,在免疫治疗初期,尤其对于肿瘤负荷较高的患者,应极其审慎地选择放疗时机和照射范围,避免在免疫治疗起效前实施大范围姑息性放疗。

## 5 研究热点与前沿方向

随着放射肿瘤学与免疫学理论的深度融合,放疗在驱动基因阴性晚期 NSCLC 治疗中的应用正经历范式转变。当前研究前沿主要聚焦于生物标志物引导的个体化放疗、精准放疗技术的创新及新型联合策略三大方向。

### 5.1 生物标志物驱动精准放疗

循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)作为液体活检的核心要素,已成为预测放疗疗效的

重要生物标志物。最新研究表明, ctDNA 的动态变化与 SBRT 疗效密切相关。一项前瞻性队列研究显示, 在接受 SBRT 治疗的寡转移 NSCLC 患者中, 实现 ctDNA 清除者的 2 年 PFS 率达 77%, 显著优于未清除组 ( $HR=0.32$ , 95%  $CI: 0.18\sim 0.5$ ,  $P<0.001$ ), 提示 ctDNA 清除率有望作为早期预测 SBRT 疗效的动态指标, 为实时调整治疗策略提供依据<sup>[47]</sup>。

## 5.2 放疗技术创新与剂量模式突破

FLASH 放疗是放疗领域的重大技术革新, 其采用超高剂量率 (通常  $>40\text{ Gy}\cdot\text{s}^{-1}$ ), 远高于常规放疗 ( $0.03\sim 0.05\text{ Gy}\cdot\text{s}^{-1}$ ), 可在毫秒级时间内完成照射。该技术能显著降低正常组织毒性, 同时维持对肿瘤的杀伤效能, 此现象被称为“FLASH 效应”。

I 期临床试验初步证实了质子 FLASH 放疗在晚期肺癌患者中的安全性与可行性。研究采用剂量率  $>40\text{ Gy}\cdot\text{s}^{-1}$  的质子束流, 结果显示, 急性毒性反应发生率较常规放疗降低约 50%, 放射性肺炎发生率亦显著下降 (8% vs. 22%,  $P=0.03$ )<sup>[48]</sup>。值得注意的是, FLASH 放疗在保护正常组织的同时并未削弱抗肿瘤效果, 其潜在机制可能与瞬时氧耗竭及自由基清除动力学改变有关。

除 FLASH 放疗外, 大分割质子治疗、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 引导的适应性放疗等技术创新也正在不断拓展放疗在晚期 NSCLC 中的应用边界。

## 5.3 新型药物与放疗联合策略

抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 与放疗的联合应用为晚期 NSCLC 的治疗开辟了新范式。以 TROP2 为靶点的 ADC, 如 Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd), 因其独特机制备受关注。TROP2 在 NSCLC 中高表达 (腺癌约 70%, 鳞癌约 50%), 是理想的治疗靶点。

临床前研究显示, 放疗可增强 TROP2-ADC 在肿瘤中的渗透与内化, 并通过以下机制发挥协同抗肿瘤效应: 放疗可破坏肿瘤血管基底膜, 从而改善 ADC 的递送效率; 辐射所致 DNA 损伤与 ADC 载荷 (拓扑异构酶 I 抑制剂) 可协同杀伤肿瘤细胞; 放疗可上调 Fc $\gamma$  受体表达, 进一步增强抗体依赖性细胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 效应。

目前, 一项多中心 II 期临床试验 (NCT05165436) 正在评估 Dato-DXd 联合放疗在 TROP2 阳性晚期 NSCLC 患者中的疗效与安全性。

该研究采用 SBRT (27~30 Gy/3 次) 照射主要病灶, 并联合 Dato-DXd ( $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , q3w) 治疗。初步数据显示, 联合治疗组 ORR 达 65%, 显著高于 ADC 单药的历史数据 (约 35%), 且毒性可控, 主要不良事件包括恶心 (45%)、疲劳 (38%) 及中性粒细胞减少 (28%)<sup>[49]</sup>。

除 ADC 外, 双特异性抗体、肿瘤疫苗等与放疗的联合策略亦是当前研究热点。这些多机制协同治疗方案旨在克服肿瘤异质性及治疗耐药, 最终改善驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者的生存预后。

## 6 结论

在驱动基因阴性晚期 NSCLC 的综合治疗中, 放疗发挥着多维度作用, 涵盖寡转移灶局部控制、脑转移综合治疗、姑息症状缓解及与免疫治疗的协同增效。以调强放疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT)、质子治疗为代表的精准放疗技术显著降低了治疗相关毒性, 而放疗与 ICI 的联合策略进一步改善了患者的生存结局。未来研究应致力于通过生物标志物筛选潜在获益人群, 推动个体化放疗策略的发展, 从而使更多患者从放疗中获益。

## 参考文献

- [1] GRIDELLI C, ROSSI A, CARBONE D P, et al. Non-small-cell lung cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15009. DOI: 10.1038/nrdp.2015.9.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [3] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [4] MANUS M PMAC, MATTHEWS J P, WADA M, et al. Unexpected long-term survival after low-dose palliative radiotherapy for non-small cell lung cancer [J]. Cancer, 2006, 106(5): 1110-1116. DOI: 10.1002/cncr.21704.
- [5] RODRIGUES G, VIDETIC G M M, SUR R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: an American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline [J]. Pract Radiat Oncol, 2011, 1(2): 60-71. DOI: 10.1016/j.prro.2011.01.005.
- [6] LEWIS M A, HENDRICKSON A W, MOYNIHAN T J. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(5): 287-314. DOI: 10.3322/caac.20124.
- [7] WILSON L D, DETTERBECK F C, YAHALOM J. Clinical practice. Superior vena Cava syndrome with malignant causes [J]. N Engl J Med, 2007, 356(18): 1862-1869. DOI: 10.1056/NEJMcp067190.

- [8] SILVA G T, BERGMANN A, THULER L C S. Incidence, associated factors, and survival in metastatic spinal cord compression secondary to lung cancer [J]. *Spine J*, 2015, 15(6): 1263–1269. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.02.015.
- [9] DANESHVAR C, FALCONER W E, AHMED M, et al. Prevalence and outcome of central airway obstruction in patients with lung cancer [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2019, 6(1): e000429. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000429.
- [10] GUCKENBERGER M, LIEVENS Y, BOUMA A B, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): e18–e28. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
- [11] KOWALCHUK R O, JOHNSON-TESSCH B A, MARION J T, et al. Development and assessment of a predictive score for vertebral compression fracture after stereotactic body radiation therapy for spinal metastases [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(3): 412–419. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.7008.
- [12] WEICKHARDT A J, SCHEIER B, BURKE J M, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(12): 1807–1814. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182745948.
- [13] RUSTHOVEN K E, KAVANAGH B D, BURRI S H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(10): 1579–1584. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6386.
- [14] MILANO M T, KATZ A W, ZHANG H, et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3): 878–886. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.036.
- [15] PETRELLI F, GHIDINI A, CABIDDU M, et al. Addition of radiotherapy to the primary tumour in oligometastatic NSCLC: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lung Cancer*, 2018, 126: 194–200. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.11.017.
- [16] CONIBEAR J, CHIA B, NGAI Y, et al. Study protocol for the SARON trial: a multicentre, randomised controlled phase III trial comparing the addition of stereotactic ablative radiotherapy and radical radiotherapy with standard chemotherapy alone for oligometastatic non-small cell lung cancer [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(4): e20690. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020690.
- [17] GOMEZ D R, BLUMENSCHNEIN G R, LEE J J, 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(12): 1672–1682. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30532-0.
- [18] COLLEN C, CHRISTIAN N, SCHALLIER D, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1954–1959. DOI: 10.1093/annonc/mdl370.
- [19] TSAI C J, YANG J T, SHAVERDIAN N, et al. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block [CURB] oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study [J]. *Lancet*, 2024, 403(10422): 171–182. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01857-3.
- [20] DENG J Y, YANG M Y, ZHOU Q. Local consolidative therapy in oligometastatic non-small-cell lung cancer after effective systemic treatment: who will benefit [J]. *Cancer Biol Med*, 2025, 22(1): 21–27. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0456.
- [21] GETTINGER S N, WURTZ A, GOLDBERG S B, et al. Clinical features and management of acquired resistance to PD-1 axis inhibitors in 26 patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(6): 831–839. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.03.008.
- [22] XU Y J, LI H, FAN Y. Progression patterns, treatment, and prognosis beyond resistance of responders to immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 642883. DOI: 10.3389/fonc.2021.642883.
- [23] BEZJAK A, PAULUS R, GASPAR L E, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG oncology/RTOG 0813 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1316–1325. DOI: 10.1200/JCO.18.00622.
- [24] IYENGAR P, WARDAK Z, GERBER D E, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1): e173501. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3501.
- [25] LAU S C M, POLETES C, LE L W, et al. Durability of CNS disease control in NSCLC patients with brain metastases treated with immune checkpoint inhibitors plus cranial radiotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2021, 156: 76–81. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.04.006.
- [26] MATTHEW S, XU Z Y, JOSEPH D, et al. Stereotactic radiosurgery with and without checkpoint inhibition for patients with metastatic non-small cell lung cancer to the brain: a matched cohort study [J]. *J Neurosurg*, 2020, 133(3): 685–692. DOI: 10.1093/neuros/nyz310\_217.
- [27] CHEN L D, DOUGLASS J, KLEINBERG L, et al. Concurrent immune checkpoint inhibitors and stereotactic radiosurgery for brain metastases in non-small cell lung cancer, melanoma, and renal cell carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(4): 916–925. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.041.
- [28] ZHANG X W, SUN Q, CHEN R J, et al. Efficacy and safety of combining anti-angiogenic therapy, radiotherapy, and PD-1 inhibitors in patients with driver gene-negative non-small cell lung cancer brain metastases: a retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1492. DOI: 10.1186/s12885-024-13264-9.
- [29] SCHAPIRA E, HUBBELING H, YEAP B Y, et al. Improved overall survival and locoregional disease control with concurrent PD-1 pathway inhibitors and stereotactic radiosurgery for lung cancer patients with brain metastases [J]. *Int J Radiat Oncol*, 2018, 101(3): 624–629. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.175.
- [30] SCOCCIANI S, OLMETTO E, PINZI V, et al. Immunotherapy in association with stereotactic radiotherapy for non-small cell lung cancer brain metastases: results from a multicentric retrospective study on behalf of AIRO [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(10): 1750–1764. DOI: 10.1093/neuonc/noab129.
- [31] HUBBELING H G, SCHAPIRA E F, HORICK N K, et al. Safety of combined PD-1 pathway inhibition and intracranial

- radiation therapy in non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(4): 550–558. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.01.012.
- [32] KLUGER H M, CHIANG V, MAHAJAN A, et al. Long-term survival of patients with melanoma with active brain metastases treated with pembrolizumab on a phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(1): 52–60. DOI: 10.1200/JCO.18.00204.
- [33] COLACO R J, MARTIN P, KLUGER H M, et al. Does immunotherapy increase the rate of radiation necrosis after radiosurgical treatment of brain metastases? [J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(1): 17–23. DOI: 10.3171/2015.6.JNS142763.
- [34] LI Y S, YU Q T, BU Q, et al. First-line camrelizumab versus placebo plus chemotherapy with or without radiotherapy for brain metastases in NSCLC: the CTONG 2003 randomized placebo-controlled trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(7): 928–940. DOI: 10.1016/j.jtho.2025.02.004.
- [35] XU Y J, CHEN K Y, XU Y J, et al. Brain radiotherapy combined with camrelizumab and platinum-doublet chemotherapy for previously untreated advanced non-small-cell lung cancer with brain metastases (C-Brain): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(1): 74–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00643-0.
- [36] GOLDEN E B, PELLICCIOTTA I, DEMARIA S, et al. The convergence of radiation and immunogenic cell death signaling pathways [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 88. DOI: 10.3389/fonc.2012.00088.
- [37] WEICHSELBAUM R R, LIANG H, DENG L F, et al. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(6): 365–379. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.211.
- [38] WENNERBERG E, LHUILLIER C, VANPOUILLE-BOX C, et al. Barriers to radiation-induced *in situ* tumor vaccination [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 229. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00229.
- [39] GONG X M, LI X F, JIANG T, et al. Combined radiotherapy and anti-PD-L1 antibody synergistically enhances antitumor effect in non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(7): 1085–1097. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.04.014.
- [40] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30380-7.
- [41] NI J J, ZHOU Y, WU L, et al. Sintilimab, stereotactic body radiotherapy and granulocyte-macrophage colony stimulating factor as second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: safety run-in results of a multicenter, single-arm, phase II trial [J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 177. DOI: 10.1186/s13014-021-01905-3.
- [42] WELSH J, MENON H, CHEN D W, 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. DOI: 10.1136/jitc-2020-001001.
- [43] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1478.
- [44] BAUML J M, 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(9): 1283–1290. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1449.
- [45] CHAMPIAT S, DERCLE L, AMMARI S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1920–1928. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
- [46] 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/encr.33083.
- [47] MODING E J, LIU Y F, NABET B Y, et al. Circulating tumor DNA dynamics predict benefit from consolidation immunotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(2): 176–183. DOI: 10.1038/s43018-019-0011-0.
- [48] MASCIA A E, DAUGHERTY E C, ZHANG Y B, et al. Proton FLASH radiotherapy for the treatment of symptomatic bone metastases: the FAST-01 nonrandomized trial [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(1): 62–69. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.5843.
- [49] SANDS J, AHN M J, LISBERG A, et al. Datopotamab deruxtecán in advanced or metastatic non-small cell lung cancer with actionable genomic alterations: results from the phase II TROPION-Lung05 study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(10): 1254–1265. DOI: 10.1200/JCO-24-01349.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 陈玲娟. 放疗在驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌中的作用[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(5): 582–588. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.03.

Cite this article as: CHEN Lingjuan. The role of radiotherapy in advanced driver gene-negative non-small cell lung cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(5): 582–588. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.03.