

放疗联合免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌介入时机及安全性的研究进展

李雪娜, 赵红*

延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年5月17日; 录用日期: 2024年6月11日; 发布日期: 2024年6月18日

摘要

非小细胞肺癌(non-small lung cancer, NSCLC)是一种常见且致命的恶性肿瘤。放疗(Radiotherapy, RT)是NSCLC一种有效的局部治疗手段。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs), 尤其是抗程序性细胞死亡受体1 (PD-1)、程序性细胞死亡配体1 (PD-L1)抗体等药物, 使NSCLC患者的无进展生存(progression-free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)有显著延长, 为NSCLC患者带来新的希望。但由于一些患者对免疫治疗未产生应答, 且很多患者在治疗后很快出现原发性或继发性耐药, 因此单纯的ICIs对于治疗NSCLC的疗效仍不满意。近年来, 基于RT可以调节免疫系统的原理, 一些研究发现NSCLC的ICIs治疗中加入RT会显现出更好的疗效, 但临床上对于RT介入时间及加入RT后安全性仍有争议。本文就ICIs联合放疗的作用机制、介入时机以及安全性问题的研究进展进行总结和论述, 为临床治疗提供参考。

关键词

非小细胞肺癌, 放疗, 免疫检查点抑制剂, 介入时机, 安全性

Research Progress on Interventional Time and Safety of RT Combined with ICIs for NSCLC

Xuena Li, Hong Zhao*

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: May 17th, 2024; accepted: Jun. 11th, 2024; published: Jun. 18th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 李雪娜, 赵红. 放疗联合免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌介入时机及安全性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 420-427. DOI: 10.12677/acm.2024.1461791

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a common and fatal malignant tumor. Radiotherapy (RT) is an effective local treatment modality for NSCLC. Immune checkpoint inhibitors (ICIs), especially anti-programmed cell death receptor-1 (PD-1), and programmed cell death ligand 1 (PD-L1) antibodies, have significantly prolonged the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of NSCLC patients. However, the efficacy of ICIs alone in the treatment of NSCLC is still unsatisfactory since some patients do not respond to immunotherapy and many patients develop primary or secondary drug resistance soon after treatment. In recent years, based on the principle that RT can modulate the immune system, some studies have found that adding RT to ICIs for NSCLC shows better efficacy in the treatment, but the timing of RT intervention and the safety of adding RT are still controversial in clinical practices. This article reviews and discusses the research progresses on the mechanism of the combined radiotherapy and ICIs therapy, the timing of RT intervention, and relevant safety issues, providing references for clinical treatment.

Keywords

Non-Small Lung Cancer, Radiotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Interventional Time, Safety

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球发病率第二, 病死率第一的癌症[1]。临床上, 最常见的类型是非小细胞肺癌(NSCLC), 约占所有病例的 85%。约 30% 的患者就诊时即为晚期, 没有手术切除的机会, 5 年生存率往往低于 20% [2]。传统的药物如含铂化疗、放疗(RT)、靶向药物等是治疗 NSCLC 的主要手段, 但未能解决肿瘤的进展及耐药问题。相关研究表明 ICIs 单药在治疗 NSCLC 中客观缓解率可达到 15%~20%, 在 NSCLC 治疗中具有里程碑意义[3]。随着临床试验的进行以及技术的进步, 科学家对 RT 影响患者免疫系统以及全身肿瘤反应等方面产生浓厚兴趣, 并进行了相关研究。大量临床试验表明, ICIs 联合 RT 治疗黑色素瘤中在照射或非照射的病变中具有更好的抗肿瘤反应, 显著延长患者的总生存期[4] [5], 而在治疗 NSCLC 仍处于探索阶段。本文主要结合国内外最新研究进展, 对抗 PD-1/PD-L1 抗体联合 RT 治疗 NSCLC 的作用机制、疗效、介入时机、安全性等方面进行综述。

2. RT 与 ICIs 协同作用机制

2.1. 放疗增强肿瘤免疫反应

2.1.1. RT 诱导肿瘤免疫原性死亡, 产生远位效应

RT 的抗肿瘤作用是由于活性氧释放引起 DNA 双链断裂导致有丝分裂细胞死亡。有研究表明 RT 不仅可以改变肿瘤微环境还可以产生远位效应[6] [7]。高剂量的照射诱导 DNA 双链断裂并损伤肿瘤细胞。短时间内, 受损的细胞向血液中释放大量肿瘤相关抗原(TAA)片段, 机体的抗原提呈细胞(APC)对其识别, 称为抗原爆发。之后, 激活的 T 细胞被募集以攻击照射野外的肿瘤细胞称为远位效应。基于 RT 触发的

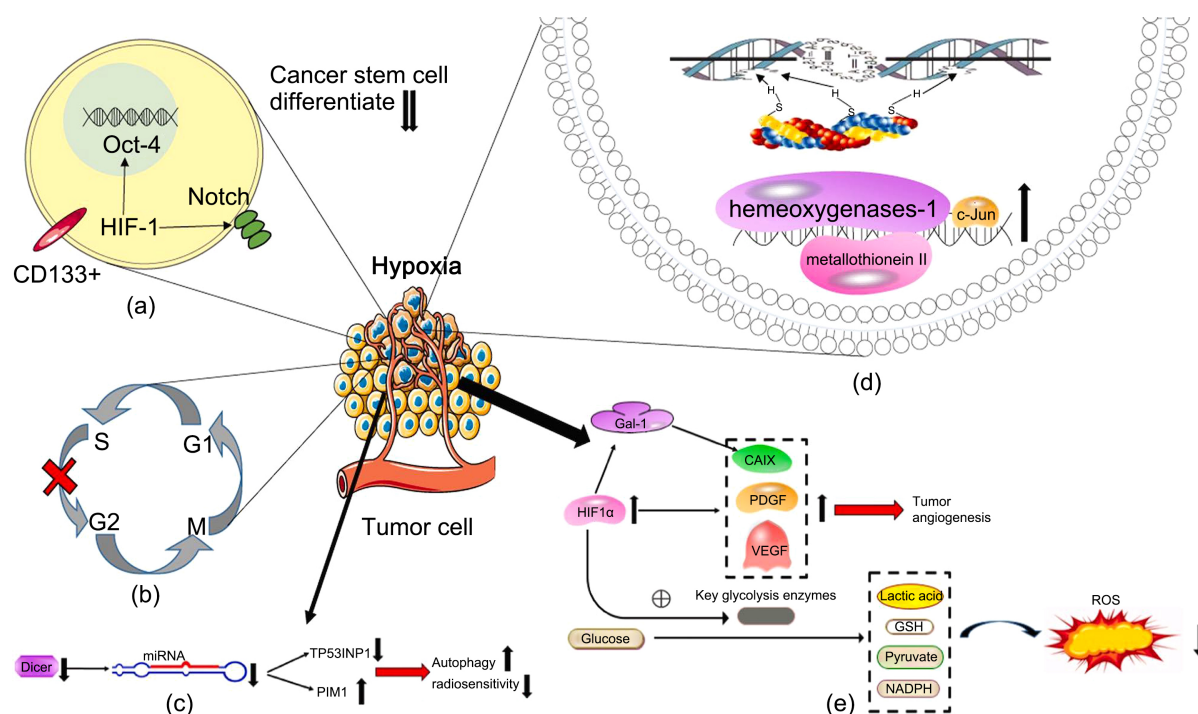
抗原爆发微环境, 通过抗 PD 1/PD-L1 抗体的共同刺激, 机体的免疫反应显著提高, 从而对肿瘤产生明显的杀伤作用[8]。

2.1.2. 重塑肿瘤微环境

在肿瘤微环境中, 辐射会导致基质, 免疫和血管发生变化。辐射可增加 $CD8^+$ T 细胞的浸润[9], 不仅可以诱导 T 淋巴细胞 $CD8^+$ 表面 MHC-1 的表达, 还能诱导 T 淋巴细胞 $CD8^+$ 和自然杀伤(NK)淋巴细胞表面死亡受体和配体的表达, 使肿瘤细胞被这些免疫细胞识别并破坏。低剂量照射促进肿瘤脉管系统的正常化和 M2 样巨噬细胞向 M1 样的极化, M1 样巨噬细胞诱导 Th1 趋化因子的表达, 将 $CD8^+$ T 细胞和 $CD4^+$ T 细胞募集到发生肿瘤的部位, 从而促进 T 细胞介导的抗肿瘤作用。

2.2. ICI 对 RT 的增敏作用

放疗导致肿瘤细胞缺氧, 进而通过各种机制导致肿瘤细胞对放疗的敏感性下降(见图 1)[10]。肿瘤细胞缺氧主要与照射刺激诱导免疫抑制的细胞因子分泌有关, 而发挥肿瘤免疫抑制作用。ICIs 可以恢复肿瘤血管, 改善肿瘤细胞的氧合, 进一步增加放疗的敏感性[11]。另一方面, 放疗使肿瘤表面的 PD-L1 的表达增加, 协助肿瘤细胞发生免疫逃逸。而免疫检查点抑制剂可识别并阻断 PD-L1, 发挥抗肿瘤的作用[12]。



(a) 缺氧可引起抗辐射性更强的 $CD133^+$ 癌症干细胞增加, 并通过 HIF-Notch1 通路抑制癌症干细胞的分化。(b) 缺氧可以通过抑制肿瘤细胞 S 期 DNA 的复制和促进原癌基因的表达来增加肿瘤的辐射抵抗力。(c) miR-30a 和 miR-205 的表达由于 Dicer 在缺氧条件下表达受损而降低, 导致肿瘤蛋白 p53 诱导型核蛋白 1 降低。这种蛋白质会降低放射敏感性。该过程也可以通过减少 miR-124 和 miR-144 来减弱 PIM1 原癌基因的抑制作用来实现。(d) HIF-1 的增加导致糖酵解关键酶的活性增加。葡萄糖糖酵解产生的丙酮酸、乳酸、还原型谷胱甘肽和过氧化氢与 ROS 反应, 减少辐射引起的肿瘤损伤。HIF-1 的增加会增加 CAIX、PDGF、VEGF 等促肿瘤血管生成基因的表达。(e) 在缺氧条件下, 血红素加氧酶-1、金属硫蛋白 II 和 c-Jun 癌基因的表达增加, 使肿瘤细胞更具侵袭性。

Figure 1. Hypoxia reduces the radio sensitivity of tumor cells

图 1. 缺氧会降低肿瘤细胞的放射敏感性

3. 放疗联合 ICI 治疗不同时期 NSCLC 介入时机

3.1. 放疗联合 ICI 治疗早期 NSCLC

早期 NSCLC 主要是通过手术、RT 等局部治疗手段, 尽管控制率很高, 但早期患者治疗失败往往与远处转移或复发相关, 4 年远处控制率为 54%, 癌症特异性生存率为 75.3% [13]。新辅助化疗临床试验发现, 对于小的、局限性病灶(<4 cm)的患者没有显著的益处[14]。近年来, 研究发现小剂量多次分割 RT、立体定向体放射治疗(SBRT)与 ICI 联合可以促进肿瘤免疫反应的产生, 几项研究正在探索辅助放疗联合免疫可能改善可切除早期 NSCLC 无病生存率的假设。Altorki 等人[15]在 2019 年世界肺癌大会上提交的初步数据证明了新辅助免疫治疗联合小剂量多次分割 RT 治疗可手术 I-III 期 NSCLC 患者的潜力, 在这项研究中, 患者随机接受新辅助 Durvalumab, 有或没有 RT (24 Gy 分 3 次照射于单个部位)。接受 RT 的患者显示完全病理缓解率(CPR)为 47% (8/17), 主要病理学缓解率(MPR)为 24% (4/17)定义为残留肿瘤 ≤10%。相比之下, 单独免疫治疗组的 CPR 或 MPR 为 0% (0/17)。该项研究展现 RT 联合 ICI 对早期 NSCLC 的临床益处。对于早期不可切除的 NSCLC 目前 SBRT 是标准治疗方法, 但局部或远处复发或两者同时发生是常见的。美国的一项早期 NSCLC 患者进行了单独 SABR 与 SABR 联合免疫治疗(I-SABR)的随机 2 期试验[12], 从 2017 年 6 月 30 日至 2022 年 3 月 22 日, 将 156 名参与者被随机分配(1:1; 使用 Pocock & Simon 方法)接受 SABR, 有或没有四个周期的 Nivolumab (480 mg, 每 4 周一次, 首次给药日期为在 SABR 治疗后当天或之后 36 小时内)。在中位 33 个月的随访中, ICI 联合 SABR 显著提高了 4 年无病生存率, 从 53% (95% CI 42%~67%)提升至 77% (95% CI 66%~91%)且毒性可耐受, 但需要从目前正在进行的一些 III 期试验中进一步确认。上述研究初步证实了对于早期不可切除的 NSCLC 放疗后加以免疫治疗有显著的临床意义。

3.2. 放疗联合 ICI 治疗局部晚期 NSCLC

3.2.1. 同步放化疗联合免疫巩固治疗

局部晚期 NSCLC (LA-NSCLC)仍是一种具有挑战性的疾病, 目前现有的治疗方案疗效不尽人意, 使用化疗或靶向抑制剂进行巩固治疗的研究未能使得局部晚期 NSCLC 的 PFS 或 OS 有显著获益。值得注意, III 期 PACIFIC [16]试验证明了在局部晚期 NSCLC 中加入巩固免疫治疗后的显著生存获益。本研究将不可切除的 IIIA 或 IIIB 期 NSCLC 患者随机分配至接受或不接受辅助 Durvalumab 的根治性的放化疗。与未接受免疫巩固治疗的患者相比, 接受 Durvalumab 治疗的患者显示 PFS (17.2 个月 vs. 5.6 个月; $p < 0.001$)和 2 年 OS (66.3% vs. 55.6%; $p = 0.0025$)改善[17]。接受 Durvalumab 治疗组的缓解率为 28.4%, 安慰剂组为 16.0%。无论 PD-L1 表达如何, 在所有患者人群中均观察到 PFS 和 OS 获益。同时该试验中发现了有趣的现象: 在同步放化疗完成后 14 天内开始 ICI 与更大的 PFS 相关: HR 0.39 (95% CI, 0.26~0.58) vs. 0.63 (95% CI, 0.49~0.80)。该试验初步说明在同步放化疗后 2 周时开始免疫巩固患者可能会获得更好的益处, 还需要更进一步的临床对照试验来给予证明。此外, Durmetal 最近报告了一项 II 期试验的结果, 该试验评估了不可切除的 III 期 NSCLC 患者在放化疗后巩固 Pembrolizumab 的治疗方案。与历史对照相比, 至转移性疾病的时间、PFS 和 OS 均有所改善, 中位值分别为 30.7、18.7 和 35.8 个月[18]。基于上述两种研究表明同步放化疗联合免疫巩固治疗 LA-NSCLC 有显著的临床效益, 对于放化疗后免疫介入的确切时机及最佳的组合方案值得进一步的试验进行探索。

3.2.2. 同步放化疗及免疫治疗

两项临床前研究表明, ICI 与 RT 同时给药的获益增加。Dovedi 等人[18]证明分次放疗的同时给予 ICI 而非序贯给药可改善生存率。从机制上讲, 在 RT 治疗后促进机体 CD8⁺ T 细胞的产生, 后者产生的 IFN γ

介导肿瘤细胞上的 PD-L1 上调, 协助 ICIs 抗肿瘤作用。Jabalan 等人最近在 JAMA 肿瘤学上报告了一项 I 期试验的结果[19], 该试验评估了 PD-1 抑制剂与 NSCLC 的标准放化疗同时进行。21 例患者接受 Pembrolizumab 联合同步放化疗。观察到 6 个月和 12 个月 PFS 分别为 81% 和 69.7%, 由此激发了更大规模的前瞻性研究。该研究的中位 PFS 为 18.7 个月, 74% 的患者中观察到部分缓解, 16% 的患者中观察到总体缓解。免疫治疗与标准同步放化疗同时给予治疗 LA-NSCLC 在临床上取得效果是否优于其他治疗模式, 还需要更多的 II 期、III 期临床试验给予支持。

3.2.3. 免疫诱导治疗联合同步放化疗

虽然同步放化疗后的巩固 ICIs 可提高 NSCLC 的生存率, 但前期同步放化疗期间对于一些体积过大的肿瘤更容易导致放射性缺氧[20] [21]。因此, 该方案对巨大 LA-NSCLC 患者具有挑战性, 会引起发生的肺炎风险增高以及局部区域控制较差等问题的出现[22]。在 CheckMate 816 试验中[23], 手术前新辅助化疗免疫治疗为 IIIA 期 NSCLC 患者带来的生存获益大于 IB-II 期疾病患者, 可能是因为新辅助 ICIs 联合化疗可以更好地缩小肿瘤体积, 并有助于提高后续根治性治疗的疗效。因此, 在根治性 cCRT (同步放化疗) 之前进行诱导免疫治疗, 可以使巨大 LA-NSCLC 患者受益是有合理依据的。在随机 III 期 NEOTORCH 试验中, Toripalimab (一种人源化 IgG 4 抗程序性细胞死亡-1 (PD-1) 单克隆抗体) 与化疗联合作为 II/III 期 NSCLC 根治性手术前的新辅助治疗相比, 显著改善了无事件生存期(EFS) ($p < 0.001$)。此外, 在单组、II 期 NeoTAP 01 研究中[24] [25], 在可切除的 III 期 NSCLC 中, 新辅助 Toripalimab 和化疗后进行手术也产生了有利的结局和可控毒性。鉴于目前越来越多的证据表明新辅助治疗 Toripalimab 在 LA-NSCLC 中的获益, cCRT 前诱导 Toripalimab 也可能改善大体积不可切除 LA-NSCLC 的疗效。在诱导免疫治疗的背景下, 放疗更有可能发挥免疫协同效应, 逆转抗 PD-1/PD-L1 耐药并且激活远位免疫应答。有必要进行更多的前瞻性试验, 以确定诱导免疫联合同步放化疗治疗巨大 LA-NSCLC 的疗效和安全性。

3.3. 放疗联合 ICIs 治疗转移性 NSCLC

很多患者在就诊时已经出现了远处转移, 可选择的治疗方案是非常有限, 尤其是对于驱动基因阴性的患者可选择的治疗方案更是少之又少。2017 年 Shaverdian 等人对 98 例入组 I 期 KEYNOTE-001 试验的患者进行了分析[26], 比较在 Pembrolizumab 治疗之前接受或未接受 RT 治疗的患者。该试验表明, 既往接受过 RT 的患者中位 OS 显著改善至 10.7 个月, 而既往未接受过 RT 的患者中位 OS 为 5.3 个月($p = 0.026$)。对于既往接受过额外 RT 的患者, 中位 OS 改善至 11.6 个月, 而既往未接受过额外 RT 的患者为 5.3 个月($p = 0.034$)。观察到的临床在免疫治疗的背景下 RT 引起的全身免疫应答。随后, 荷兰癌症研究所的 PEMBRO-RT 研究[27] 和 MD 安德森癌症中心(MD Anderson Cancer, MDACC) [28] II/III 期试验评估了联合或者不联合免疫疗法在治疗转移性 NSCLC 的疗效。前者随机试验中, 免疫检查点抑制剂联合 SBRT 与单纯的免疫检查点抑制产生的应答率没有显著差异($p = 0.07$), 尤其是对于 PD-L1 表达阴性的患者。后者试验表明, SBRT 与治疗应答率增加和 PFS 延长有关。两项研究均提示免疫联合 RT 对转移性 NSCLC 有临床益处, 但均无统计学意义, 可能与样本量受限有关。对于寡转移的 NSCLC, BAUML 等开展的一项单臂 II 期研究[29], 在手术或者 SBRT 治疗 4~12 周后接受 Pembrolizumab 治疗显示较以往数据 PFS 有显著延长。更多的临床研究正在进行, 免疫联合 RT 能否给转移性的 NSCLC 带来显著的临床效益仍有待确认。

4. 放疗联合 ICI 的安全性

随着对 RT 联合 ICIs 治疗 NSCLC 研究的不断进行, 其安全性的评估也随着逐渐增加。许多研究表明, 两者联合在临床中患者可表现出良好的耐受[30]。然而, 毒性反应可能会随着不同的 RT 剂量、技术

以及联合ICIs的不同方案而出现不同的毒性表现。在KEYNOTE-001临床试验的二次分析中,晚期NSCLC患者接受放疗和Pembrolizumab治疗后PFS和OS显著延长,并且不良反应可接受。在另外一项研究中提示,相对于单纯的RT,RT联合免疫治疗会导致3级以上的不良反应发生率增加,但无统计学意义[31]。Levy等人[32]证明了在接受姑息性RT剂量的10例患者中同时使用Durvalumab和RT的安全性,没有因RT而导致的3级或更高级别的不良事件。Hwang等人[33]回顾性分析了164例接受胸部RT和免疫检查点抑制的患者,未发现免疫相关AE增加。该研究主要由接受60Gy治疗的患者组成,在接受免疫检查点抑制前平均8.6个月接受RT治疗。相比之下,对117例患者的回顾性研究发现,在RT的30天内接受SBRT同时接受免疫检查点抑制剂的患者的3级肺炎发生率增加(10.7% vs. 0%; $p < 0.01$) [34]。根据目前研究结果来看,RT与免疫治疗联合的安全性是可接受的,但在胸部照射时还需警惕严重性肺炎的发生。未来的研究,包括正在进行的随机研究,将有助于进一步阐明免疫治疗和RT组合的毒性特征。

5. 总结与展望

RT和ICIs在机制上协同抗肿瘤作用为NSCLC的综合治疗开创了新篇章。随着越来越多对免疫治疗的基础及临床研究的进行,以及放疗精准技术的快速发展,放疗联合免疫治疗恶性肿瘤必然是未来研究的热点。目前的研究已经初步证实了放疗联合免疫检查点抑制剂会给NSCLC患者带来显著的临床效益。对于二者组合的最佳方案,包括放射剂量、放射技术、免疫药物的选择等方面,仍需要更多的探究。此外,并不是所有患者对放疗联合免疫治疗都有很好的抗肿瘤反应,那么该如何精准地选择患者,检测疗效以及监测管理毒副反应等一系列问题有待解决。

参考文献

- [1] Qiu, H., Cao, S. and Xu, R. (2021) Cancer Incidence, Mortality, and Burden in China: A Time-trend Analysis and Comparison with the United States and United Kingdom Based on the Global Epidemiological Data Released in 2020. *Cancer Communications*, **41**, 1037-1048. <https://doi.org/10.1002/cac2.12197>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] 凌徐心仪, 张瑶, 钟华. 非小细胞肺癌免疫治疗获益人群筛选的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(8): 1114-1119.
- [4] Carron, R., Gaudy-Marqueste, C., Amatore, F., Padovani, L., Malissen, N., Balossier, A., et al. (2020) Stereotactic Radiosurgery Combined with Anti-PD1 for the Management of Melanoma Brain Metastases: A Retrospective Study of Safety and Efficacy. *European Journal of Cancer*, **135**, 52-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.028>
- [5] Backlund, E., Grozman, V., Egyhazi Brage, S., Lewensohn, R., Lindberg, K. and Helgadottir, H. (2023) Radiotherapy with or without Immunotherapy in Metastatic Melanoma: Efficacy and Tolerability. *Acta Oncologica*, **62**, 1921-1930. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2023.2280766>
- [6] Theelen, W.S.M.E., Peulen, H.M.U., Lalezari, F., van der Noort, V., de Vries, J.F., Aerts, J.G.J.V., et al. (2019) Effect of Pembrolizumab after Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, **5**, 1276-1282. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1478>
- [7] Yin, L., Xue, J., Li, R., Zhou, L., Deng, L., Chen, L., et al. (2020) 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. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **108**, 212-224. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.05.002>
- [8] Brooks, E.D. and Chang, J.Y. (2018) Time to Abandon Single-Site Irradiation for Inducing Abscopal Effects. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 123-135. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0119-7>
- [9] Herrera, F.G., Ronet, C., Ochoa de Olza, M., Barras, D., Crespo, I., Andreatta, M., et al. (2021) Low-Dose Radiotherapy Reverses Tumor Immune Desertification and Resistance to Immunotherapy. *Cancer Discovery*, **12**, 108-133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-0003>
- [10] Liu, Z., Zhao, Q., Zheng, Z., Liu, S., Meng, L., Dong, L., et al. (2021) Vascular Normalization in Immunotherapy: A

- Promising Mechanisms Combined with Radiotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **139**, Article ID: 111607. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111607>
- [11] Tian, L., Goldstein, A., Wang, H., Ching Lo, H., Sun Kim, I., Welte, T., *et al.* (2017) Mutual Regulation of Tumour Vessel Normalization and Immunostimulatory Reprogramming. *Nature*, **544**, 250-254. <https://doi.org/10.1038/nature21724>
 - [12] Chen, J.L., Pan, C., Huang, Y., Tsai, C., Wang, C., Lin, Y., *et al.* (2020) Evaluation of Antitumor Immunity by a Combination Treatment of High-Dose Irradiation, Anti-PDL1, and Anti-Angiogenic Therapy in Murine Lung Tumors. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **70**, 391-404. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02690-w>
 - [13] Robinson, C.G., DeWees, T.A., El Naqa, I.M., Creach, K.M., Olsen, J.R., Crabtree, T.D., *et al.* (2013) Patterns of Failure after Stereotactic Body Radiation Therapy or Lobar Resection for Clinical Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **8**, 192-201. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31827ce361>
 - [14] Strauss, G.M., Herndon, J.E., Maddaus, M.A., Johnstone, D.W., Johnson, E.A., Harpole, D.H., *et al.* (2008) Adjuvant Paclitaxel plus Carboplatin Compared with Observation in Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 5043-5051. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.4855>
 - [15] Altorki, N.K., McGraw, T.E., Borczuk, A.C., Saxena, A., Port, J.L., Stiles, B.M., *et al.* (2021) Neoadjuvant Durvalumab with or without Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: a Single-Centre, Randomised Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 824-835. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00149-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00149-2)
 - [16] Kelly, K., Chansky, K., Gaspar, L.E., Albain, K.S., Jett, J., Ung, Y.C., *et al.* (2008) Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo after Concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Swog S0023. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 2450-2456. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.4824>
 - [17] Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., *et al.* (2018) Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **379**, 2342-2350. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809697>
 - [18] Durm, G.A., Jabbour, S.K., Althouse, S.K., Liu, Z., Sadiq, A.A., Zon, R.T., *et al.* (2020) 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. *Cancer*, **126**, 4353-4361. <https://doi.org/10.1002/cncr.33083>
 - [19] Jabbour, S.K., Berman, A.T., Decker, R.H., Lin, Y., Feigenberg, S.J., Gettinger, S.N., *et al.* (2020) Phase 1 Trial of Pembrolizumab Administered Concurrently with Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, **6**, 848-855. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6731>
 - [20] Werner-Wasik, M., Swann, R.S., Bradley, J., Graham, M., Emami, B., Purdy, J., *et al.* (2008) Increasing Tumor Volume Is Predictive of Poor Overall and Progression-free Survival: Secondary Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group 93-11 Phase I-II Radiation Dose-Escalation Study in Patients with Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **70**, 385-390. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.034>
 - [21] Wang, Y., Zhang, T., Wang, J., Zhou, Z., Liu, W., Xiao, Z., *et al.* (2023) Induction Immune Checkpoint Inhibitors and Chemotherapy Before Definitive Chemoradiation Therapy for Patients with Bulky Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **116**, 590-600. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.12.042>
 - [22] Wang, Y., Deng, L., Wang, J., Zhang, T., Wang, W., Wang, X., *et al.* (2024) Induction PD-1 Inhibitor Toripalimab plus Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy and Consolidation Toripalimab for Bulky Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Protocol for a Randomized Phase II Trial (InTRist Study). *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1341584. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1341584>
 - [23] Forde, P.M., Spicer, J., Lu, S., Provencio, M., Mitsudomi, T., Awad, M.M., *et al.* (2022) Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1973-1985. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202170>
 - [24] Wang, Z., Wu, L., Li, B., Cheng, Y., Li, X., Wang, X., *et al.* (2023) Toripalimab plus Chemotherapy for Patients with Treatment-Naive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial (Choice-01). *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 651-663. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00727>
 - [25] Zhu, X., Sun, L., Song, N., He, W., Xie, B., Hu, J., *et al.* (2022) Safety and Effectiveness of Neoadjuvant PD-1 Inhibitor (Toripalimab) plus Chemotherapy in Stage II-III NSCLC (LungMate 002): An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 493. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02696-4>
 - [26] Shaverdian, N., Lisberg, A.E., Bornazyan, K., Veruttipong, D., Goldman, J.W., Formenti, S.C., *et al.* (2017) Previous Radiotherapy and the Clinical Activity and Toxicity of Pembrolizumab in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Can-

- cer: A Secondary Analysis of the Keynote-001 Phase 1 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 895-903. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30380-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30380-7)
- [27] Theelen, W.S.M.E., Peulen, H.M.U., Lalezari, F., van der Noort, V., de Vries, J.F., Aerts, J.G.J.V., *et al.* (2019) Effect of Pembrolizumab after Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, **5**, 1276-1282. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1478>
 - [28] Rudin, C.M., Awad, M.M., Navarro, A., Gottfried, M., Peters, S., Csösz, T., *et al.* (2020) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2369-2379. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00793>
 - [29] Bauml, J.M., Mick, R., Ciunci, C., Aggarwal, C., Davis, C., Evans, T., *et al.* (2019) Pembrolizumab after Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, **5**, 1283-1290. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1449>
 - [30] Hwang, W.L., Pike, L.R.G., Royce, T.J., Mahal, B.A. and Loeffler, J.S. (2018) Safety of Combining Radiotherapy with Immune-Checkpoint Inhibition. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 477-494. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0046-7>
 - [31] Kadera, B.E., Li, L., Toste, P.A., Wu, N., Adams, C., Dawson, D.W., *et al.* (2013) MicroRNA-21 in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Tumor-Associated Fibroblasts Promotes Metastasis. *PLOS ONE*, **8**, e71978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071978>
 - [32] Levy, A., Massard, C., Soria, J. and Deutsch, E. (2016) Concurrent Irradiation with the Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Blocker Durvalumab: Single Centre Subset Analysis from a Phase 1/2 Trial. *European Journal of Cancer*, **68**, 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.013>
 - [33] Hwang, W.L., Niemierko, A., Hwang, K.L., Hubbeling, H., Schapira, E., Gainor, J.F., *et al.* (2018) Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Lung Cancer Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitors and Thoracic Radiotherapy. *JAMA Oncology*, **4**, 253-255. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3808>
 - [34] Tian, S., Switchenko, J.M., Buchwald, Z.S., Patel, P.R., Shelton, J.W., Kahn, S.E., *et al.* (2020) Lung Stereotactic Body Radiation Therapy and Concurrent Immunotherapy: A Multicenter Safety and Toxicity Analysis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **108**, 304-313. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.12.030>