

非小细胞肺癌免疫治疗联合立体定向放疗的研究进展与挑战

徐佳欢^{1,2}, 杨诗瑞^{2,3}, 党运芝^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²陕西省人民医院放疗科, 陕西 西安

³延安大学延安医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

非小细胞肺癌(NSCLC)是世界范围内主要的癌症致死原因之一。近些年免疫检查点抑制剂(ICIs)与立体定向消融放疗(SBRT)的迅速进步,完全改变NSCLC的治疗局面。尽管单药免疫治疗或者单纯SBRT于特定患者里可明显改善预后,但是单一疗法的效果仍然存在瓶颈。逐渐增多的证据显示,ICIs和SBRT的联合运用具备明显的协同效果:SBRT不但能够提高局部控制率,还可基于原位疫苗效应激活全身性的抗肿瘤免疫反应,进一步控制远处的微小转移病灶。本文意在全面梳理NSCLC免疫疗法联合SBRT的生物学原理、临床研究的最新动态、所面临的主要难题以及未来的发展走向。文章会深度研究SBRT怎样基于重塑肿瘤免疫微环境提高ICIs疗效,同时归纳现有的主要临床试验数据。最终围绕联合治疗里的毒性管控、最优联合策略以及耐药机理等主要问题展开分析,期望能为临床供给更优质的治疗方案。

关键词

非小细胞肺癌, 免疫检查点抑制剂, 立体定向消融放疗, 协同作用, 远隔效应

Research Progress and Challenges of Immunotherapy Combined with Stereotactic Body Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer

Jiahuan Xu^{1,2}, Shirui Yang^{2,3}, Yunzhi Dang^{2*}

¹The Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Radiation Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 徐佳欢, 杨诗瑞, 党运芝. 非小细胞肺癌免疫治疗联合立体定向放疗的研究进展与挑战[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 3227-3236. DOI: 10.12677/acm.2026.1652142

Abstract

Non-Small cell lung cancer (NSCLC) is a primary reason for cancer-related death worldwide. Recently, immune checkpoint inhibitors (ICIs) and stereotactic body radiotherapy (SBRT) have become important treatment approaches, resulting in clinical survival advantages. Even though single-agent immunotherapy or SBRT used separately can enhance clinical results in certain NSCLC patients, the effectiveness of monotherapy still shows evident limitations in clinical settings. An increasing amount of evidence has shown that the joint use of ICIs and SBRT can produce a significant synergistic impact: SBRT not only enhances the local tumor control ratio, but also initiates a systemic anti-tumor immune reaction via the *in situ* vaccine effect, thereby attaining effective management of distant micrometastatic lesions. This paper intends to comprehensively examine the biological mechanisms behind the combination of ICI-based immunotherapy and SBRT for NSCLC. It also covers the most recent progress in relevant clinical research, the main challenges in clinical application, and the future research orientations. We will thoroughly investigate how SBRT improves the therapeutic effect of ICIs through reshaping the tumor immune micro-environment, and sum up the accessible data from crucial clinical trials in this area. Finally, we examine the key issues including toxicity management, optimal combination approach, and drug resistance mechanism in the combined treatment, aiming to offer more optimized treatment plans for clinical practice.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Immune Checkpoint Inhibitors, Stereotactic Body Radiotherapy, Synergistic Impact, Abscopal Influence

Copyright © 2026 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

非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌总数的 85%左右, 尽管手术、化疗和传统放疗构成了过去的治疗基石, 但多数患者确诊时已属晚期, 总体预后不佳[1]。近年来, 随着对肿瘤免疫微环境认知的深入, NSCLC 的治疗模式发生了革命性转变。ICIs 和 SBRT 作为两大突破性疗法, 极大地改善了晚期及局部晚期患者的生存状况。ICIs 通过阻断程序性死亡受体-1 (PD-1)及其配体(PD-L1)或细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4)通路, 解除肿瘤对 T 细胞的免疫抑制。自 2015 年以来, Pembrolizumab、Nivolumab 及 Durvalumab 等药物已相继获批, 并在多项临床试验中证实了显著的生存获益[2]-[4]。

SBRT 属于一种高剂量、少分次的精准放疗方式, 能够基于限制靶区之外的剂量分布来保护危险器官, 实现对局部病灶的消融成效。对于早期、寡转移以及部分局部晚期的 NSCLC, 此技术因为局部控制率相对较高, 已逐步成为常规放疗的主要补充, 甚至可作为替代办法[5]。现有研究证据显示, SBRT 的生物学作用并非仅局限于直接的 DNA 损伤情况, 它在照射之后能够引发特定的免疫调节反应, 从而激发系统性的抗肿瘤免疫, 也就是临床所观察到的远隔效应[6]。因为上述物理损伤和免疫调节的双重特点, 研究 SBRT 与 ICIs 联合干预来实现协同增敏效果, 已得到胸部肿瘤领域的普遍关注。

从作用原理来讲, SBRT 能够充当一种高效的原位疫苗, 经由释放肿瘤抗原、推动抗原呈递, 并且诱导肿瘤局部建立促炎微环境, 将原本免疫耐受的冷肿瘤转变为易被免疫细胞识别攻击的热肿瘤, 借此突破 ICIs 单药治疗的局限。本综述会着重关注这一联合策略的生物学机制, 梳理处于不同分期的 NSCLC 患者的临床治疗成效, 并深入研究毒性累积、最佳介入时间以及生物标志物筛选等主要难题, 旨在为临床诊疗工作和相关研究人员提供全方位的参考, 推动该联合模式的进一步完善与应用。

2. 免疫治疗与 SBRT/SABR 联合的生物学机制

SBRT 与 ICIs 的联合并非单一物理杀伤与免疫阻断的线性叠加, 其基础在于两者对肿瘤微环境的协同干预。大剂量辐射不仅直接造成靶细胞 DNA 双链断裂, 亦可激活特定的免疫级联通路, 从而改善 ICIs 的治疗效能。

2.1. SBRT 的免疫调节作用

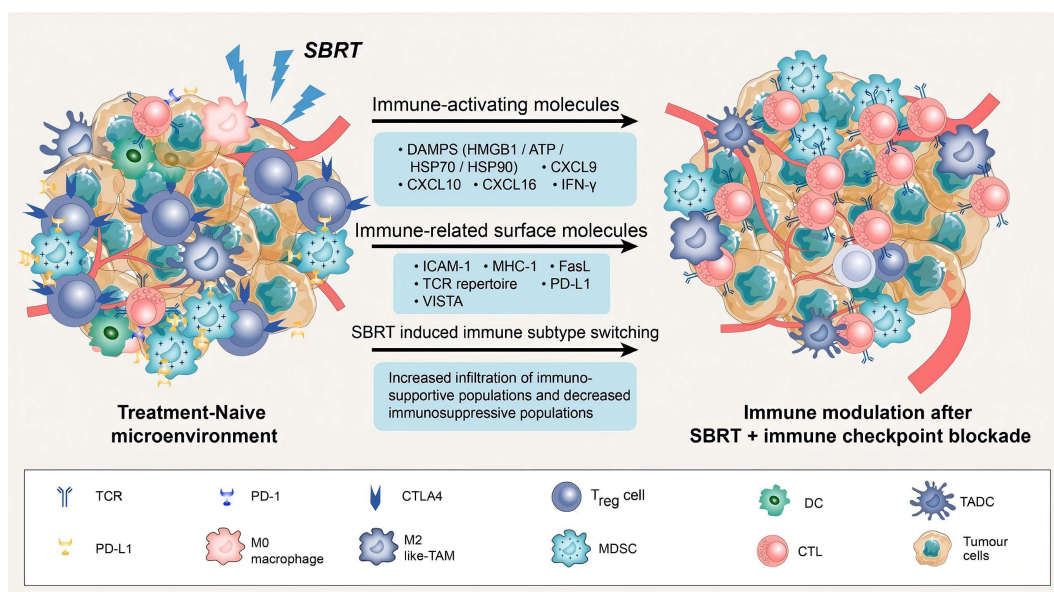


Figure 1. Schematic diagram of immunomodulatory mechanism of SBRT [7]

图 1. SBRT 免疫调节机制示意图[7]

高剂量电离辐射对肿瘤微环境(TME)的干预涉及多个环节(见图 1)。在抗原暴露层面, SBRT 引起的免疫原性细胞死亡(ICD)促使肿瘤相关抗原(TAAs)以及 ATP、HMGB1 等损伤相关分子模式(DAMPs)大量外排[8]。上述游离分子可趋化树突状细胞(DCs)向病灶聚集, 辅助其成熟并向引流淋巴结转移, 进而完成抗原交叉呈递并激活 CD8+细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs), 产生类似“原位疫苗”的生物学效应[9]。

在微环境重塑方面, 局部照射可促使残存肿瘤及基质细胞分泌 I 型干扰素、IFN- γ , 并上调 CXCL10、CCL5 与 CXCL16 等趋化因子的表达水平[10]-[12]。这类细胞因子的富集不仅有助于 CTLs 及 NK 细胞突破基质屏障向肿瘤实质浸润, 亦能提高靶细胞表面 MHC-I 类分子的丰度。此外, 辐射介导的 cGAS-STING 通路激活在固有免疫向适应性免疫的过渡中扮演着重要角色。需指出的是, 放疗虽能下调部分调节性 T 细胞的数量, 却常伴随肿瘤细胞代偿性高表达 PD-L1。这种适应性抵抗现象客观上拓宽了 PD-1/PD-L1 阻断剂的作用空间[13]。在上述机制的共同作用下, 辐射诱发的系统性应答可能波及靶区外的转移灶(即远隔效应); 单用放疗时该现象较为罕见, 而联合免疫干预则可大幅提高其临床发生率[14]。

2.2. SBRT 与 ICI 的协同增效机制

ICIs 主要通过阻断 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 通路, 恢复 T 细胞的杀伤功能[2]。SBRT 与 ICIs 的联合形成了互补的闭环(见图 2):

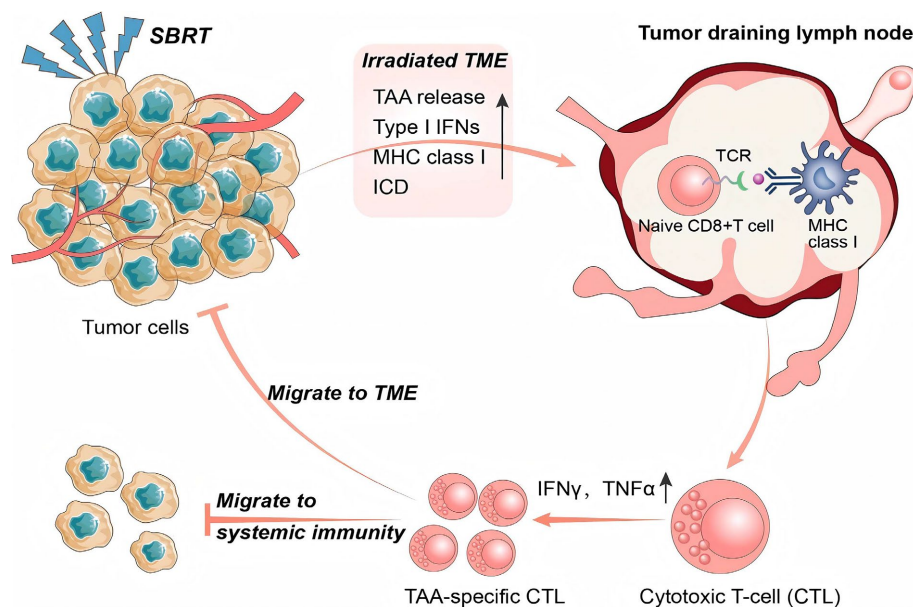


Figure 2. Schematic diagram of synergistic mechanism between SBRT and ICIs [7]

图 2. SBRT 与 ICIs 协同作用机制图[7]

ICIs 和 SBRT 的联合运用搭建起一个互补的治疗循环, 其主要在于机制方面的深度协作。首先 SBRT 基于诱导免疫原性细胞死亡释放出大量肿瘤抗原, 能够有效启动特异性 T 细胞反应, 发挥原位疫苗效应; 而 ICIs 的参与则精确阻断这些新激活的 T 细胞在肿瘤微环境里可能遇到的免疫检查点抑制, 进一步维持并延长其杀伤活性, 二者一同加强抗肿瘤免疫应答的强度和持久性[15]。另外 SBRT 在杀伤肿瘤时, 常常会促使残留肿瘤细胞提高 PD-L1 的表达。这种适应性免疫抵制虽对单纯放疗的效果有所限制, 但却意外地为 PD-1/PD-L1 抑制剂提供更多靶点, 把放疗的劣势转变为免疫治疗的优势, 进一步明显克服免疫抵制[16]。另外合适剂量的 SBRT 可诱导肿瘤血管实现正常化, 改善肿瘤内部的缺氧情形, 这不仅有益于效应 T 细胞进行物理浸润, 还推动免疫药物的深层输送, 进一步协同 ICIs 打破肿瘤微环境的免疫耐受状况[17]。

3. 临床研究进展

目前, NSCLC 免疫治疗联合 SBRT 的应用研究, 已从基础机制探索阶段逐步推进至临床验证阶段, 并且在不同分期的 NSCLC 患者中, 展现出各有侧重的治疗潜力。

3.1. 早期临床试验与安全性评估

对于这一联合治疗策略而言, 安全性是临床探索的首要考量, 特别是 SBRT 引发的放射性肺炎, 与 ICIs 所致免疫性肺炎之间是否存在毒性叠加的风险。现有多项 I/II 期临床试验结果均显示, 该联合方案的整体安全性处于可控范围。例如在一项针对转移性 NSCLC 的 I 期临床研究中, 采用 SBRT 联合 Pembrolizumab 治疗, 未出现超出预期的毒性反应, 3~4 级不良事件的发生率与单药治疗相近[18]。另一项评估 Durvalumab 联合 SBRT 用于局部晚期 NSCLC 治疗的研究, 也证实患者对该联合方案的耐受性良

好,治疗期间出现的主要不良反应为放射性肺炎,且均在临床可控范围内[19]。上述研究结果也提示,临床中可通过优化放疗计划的方式,如放疗靶区避开中心气道、严格限制肺部的辐射受量等,有效降低严重毒性反应的发生风险。这也为后续开展更大规模的临床研究奠定了坚实的实践基础。

3.2. 关键临床试验结果

尽管 PACIFIC 试验(NCT02125461)主要评估同步放化疗后免疫巩固治疗,但其确立了放疗与免疫结合在 III 期 NSCLC 中的标准地位,间接支持了放疗诱导免疫增敏的理论[20]。在此基础上,直接探索 SBRT 联合 ICIs 的研究取得了积极成果。

在晚期/转移性非小细胞肺癌(NSCLC)领域,PEMBRO-RT (II 期)以及 MD Anderson 开展的一项 II 期随机试验属于两个具有里程碑意义的研究。PEMBRO-RT 研究对 Pembrolizumab 单药治疗和联合 SBRT 治疗的疗效进行比较,结果表明联合治疗组的客观缓解率(ORR)从 18%提高到 36%,中位无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)都显示出延长的趋势,特别是在 PD-L1 阴性患者群体中,获益更为明显[18]。MD Anderson 开展的研究也证实,在立体定向放疗联合 Ipilimumab 或者联合 Nivolumab 的比较里,SBRT 可明显提高系统性免疫治疗的效果,且并非仅局限于照射区域,部分患者出现明显的远隔效应[21]。

针对不可切除的 III 期 NSCLC,COAST 研究(NCT03802242)评估了在 Durvalumab 巩固期叠加 SBRT 或新型免疫药物的可行性。初期随访数据提示,相较于 Durvalumab 单药维持,联合干预模式在客观缓解率(ORR)及无进展生存期(PFS)指标上均显示出统计学优势[22]。此外,在可切除早期 NSCLC 的干预中,以提高病理完全缓解率(pCR)为目的的“SBRT + 新辅助免疫”模式正在进行二期临床验证[23]。在寡转移状态的 NSCLC 群体中,联合运用 SBRT 局部消融与 ICIs 系统性阻断,已被认为是有望延长无病生存乃至改善远期预后的重要管理策略之一[24]。

3.3. 生物标志物与精准人群筛选

如何精准筛选出最可能从该联合治疗中获益的患者,是当前临床研究的核心问题。PD-L1 表达水平虽是免疫治疗中常用的疗效预测指标,但在 SBRT 联合 ICIs 的治疗模式中,其预测价值变得更为复杂——因 SBRT 的照射作用,可能使原本 PD-L1 低表达的肿瘤转化为高表达状态[25]。肿瘤突变负荷高的患者,通常对免疫治疗的应答效果更好,但 SBRT 能否弥补低肿瘤突变负荷患者免疫治疗的疗效劣势,目前尚无明确结论,仍需更多研究验证[26]。现阶段,外周血相关标志物成为研究热点,比如淋巴细胞绝对计数的动态变化、循环肿瘤 DNA 的清除效率等指标,均在临床研究中展现出一定的预后预测潜力[27]。另外,放疗剂量对应的生物学有效剂量也是影响联合治疗效果的关键因素,临床推测更高的生物学有效剂量,或许更有助于诱导肿瘤释放强烈的免疫原性,进而提升联合治疗疗效[28]。

3.4. 与其他主流联合治疗模式的比较

尽管 SBRT 与 ICIs 联合具备明确的生物学合理性,不过其临床定位需置于当前 NSCLC 整体治疗格局里进行审视。当前阶段针对晚期驱动基因阴性的 NSCLC 患者,一线的标准疗法主要仍然是免疫与化疗联合,部分 PD-L1 高表达的患者能够选择免疫单药治疗[29][30]。和那些已通过大型 III 期研究验证能明显提高总生存的方案相较,SBRT 与 ICIs 联合运用目前的证据级别整体仍不高,还不足以替代免疫和化疗联合在广泛群体里的标准地位。

从治疗效果特点来看,免疫与化疗联合的长处在于可快速减少肿瘤负荷,适合肿瘤负荷较大、症状明显或者需要迅速缓解病情的患者;而 SBRT 与 ICIs 联合更有可能在以下情形中展现价值:① 原发或转移病灶数量有限的寡转移/寡进展患者;② PD-L1 低表达、免疫冷肿瘤但仍期望加强免疫敏感性的患

者；③ 局部病灶控制对疾病管理有主要意义的患者；④ 新辅助或巩固治疗阶段需进一步提高病理缓解率或清除微小残留病灶的患者[18] [21] [23] [24]。

从毒性特征来看，免疫联合化疗通常会伴有骨髓抑制、恶心呕吐、周围神经毒性等不良状况，而 SBRT 联合 ICIs 则更要留意放射性肺炎、免疫相关肺炎以及局部器官损伤等情况。针对基础肺功能欠佳、合并间质性肺疾病或者有既往胸部放疗史的患者，对 SBRT 联合 ICIs 进行风险评估格外主要[31] [32]。所以在临床决策当中，两种方案并非单纯的替代关系，而需根据肿瘤负荷、病灶分布、全身情况、分子分型以及治疗目标来做差异化的选择。

4. 争议与未解问题

4.1. 临床疗效证据并不一致

尽管 SBRT 与 ICIs 联合的机制学根据较为充足，但当下临床研究成果并非都一致表明有明确且稳定的生存益处。PEMBRO-RT 等相关研究显示，联合疗法能够提高客观缓解率，且或许能改善部分患者的 PFS 或 OS [18]；但是在另一项随机 II 期研究里，联合策略的益处更多体现在特定亚组或者次要终点方面，并未在所有主要终点上展现出统一优势[21]。这种机制强、临床信号存在、但证据尚未定型的状况，表明该联合模式仍然处于从概念验证朝着标准化临床应用转变的时期。

导致结果存在差异的因素或许包含：入组病患的分期以及肿瘤负荷差别较大；PD-L1 表达情况、既往治疗线数和转移器官的分布有所不同；照射的靶病灶数量、位置以及放疗分割模式差异明显；并且不同研究里免疫药物的类型和使用时间顺序也并非完全相同。上述不同性质都会降低研究之间的可比性，还会对结果的外推形成限制。

4.2. 远隔效应真实发生率可能被高估

远隔反应是 SBRT 与免疫治疗结合最受瞩目的现象之一，不过其实际发生率在临床中或许远低于理论预估。过往文献里，远隔效应大多源于病例报告、小样本单臂研究或者回顾性分析，并且缺少统一的定义：部分研究把非照射病灶的缩小当作远隔效应，其他一些研究则要求有明确的全身免疫介导反应出现，同时排除系统治疗自身的作用[33]。在 ICI 能够对全身病灶引发反应的情形下，怎样辨别放疗加强的远隔效应和免疫药物本身起效本身便是方法学方面的难题。

另外远隔效应的产生或许还会受到肿瘤负荷、照射体积、照射部位、有无肝转移、淋巴细胞储备以及宿主免疫功能等多种因素的作用。当下缺少大样本前瞻性的研究来对其开展标准化的评估。所以在学术表达里，要避免把远隔效应当作 SBRT 联合 ICIs 的常见或者稳定益处，而更适宜将其看作一种可能发生但尚难预测、也未充分量化的临床现象。

4.3. 现有证据等级仍然有限

目前支持 SBRT 联合 ICIs 应用于 NSCLC 的临床根据，大多源自 I/II 期研究、单中心试验或者探索性分析，样本数量整体较少，主要终点也多是安全性、ORR 或者病理缓解率，并非总生存[18] [21] [23]。即便为随机研究，也时常存在分层不充分、统计效力有限、放疗方案未标准化等状况。和免疫联合化疗、具备大样本的 III 期注册研究对比，SBRT 联合 ICIs 在建立广泛适用的高等级循证根据方面，仍存在明显差距。

另外不同研究对于 SBRT 的界定及实施的具体细节并不相同，包括总剂量、生物学有效剂量、分割的次数、照射病灶的数量以及是否照射原发灶或者转移灶等，这些差别都会对免疫调节效应的强弱产生影响。未来若想推动临床转化，迫切需要在研究设计环节实现更高水平的标准化。

4.4. 尚缺乏明确的优势获益人群

当下仍然难以明确解答哪些 NSCLC 患者最适合接受 SBRT 联合 ICIs。从现有的数据情况来看, PD-L1 显示低表达、存在寡转移/寡进展情况、局部肿瘤负荷处于有限状态以及需要对局部进行强化控制的患者,或许更具备潜在获益的可能性[18][24],不过这些结论大多源自亚组分析或者非预设的探索。相较而言发生广泛转移、系统炎症负荷较大或免疫抑制微环境明显的患者,仅靠加用局部 SBRT 能否有效改善长期预后,仍然缺乏充分证据。

5. 挑战与展望

尽管 SBRT 联合免疫治疗在 NSCLC 治疗中展现出广阔的应用前景,但要将这一治疗方案广泛应用于临床实践,仍需攻克诸多难题。

5.1. 毒性管理与优化

双重干预模式引发的叠加毒性,特别是肺组织相关的不良表现,是制约此方案广泛运用的主要因素。尽管一些 I/II 期数据表明整体耐受性不错,但 SBRT 联合 ICIs 引发的放射性肺炎(RP)以及免疫性肺炎的鉴别和防控依然存在挑战。临床研究观察到,初始状态合并间质性肺部疾病、肺部接受照射的体积过大(如 V20 数值过高),并且采用放疗与免疫同步进行干预的时间顺序,都和肺炎发生概率的升高紧密相关[31][32]。在后续的实践过程里,基于影像组学提取肺部的结构特性,并且结合机器学习算法搭建肺炎预警模型,这有利于在放疗计划评估时期推行个体化的剂量约束。另外针对此联合模式拟定具有针对性的毒性监测共识以及不良事件处理路径,是确保患者安全的根基。

5.2. 最佳联合策略的探索

目前的联合方案多基于经验,缺乏标准。首先是时序问题:同步、序贯还是诱导治疗?部分动物实验提示同步给药免疫激活最强,但临床上序贯方案(SBRT 后接 ICIs)似乎安全性更佳[34]。其次是放疗分割模式:单次大剂量(如 20 Gy × 1)与分次大剂量(如 8~10 Gy × 3~5)哪种更能诱导远隔效应?现有证据倾向于分次方案更能平衡抗原释放与保护免疫效应细胞[35]。此外,ICIs 的选择及是否需要联合其他免疫调节剂(如抗 CD73、抗 TIGIT)也是未来的探索方向[36]。

5.3. 耐药机制与克服策略

无论单药抑或联合干预,原发性或继发性耐药仍是不可避免的临床困境。现有机制探讨表明,SBRT 联合 ICIs 耐药可能归因于肿瘤新抗原呈递受损、效应 T 细胞终末耗竭,以及 TME 内乳酸、腺苷等免疫抑制性代谢物的局部富集[37]。为逆转这一表型,目前的研究方向主要涉及引入 STING 激动剂以强化固有免疫应答、联用抗血管生成药物以纠正异常血管床及缺氧状态。另一方面,利用循环肿瘤 DNA(ctDNA)等液体活检手段连续监测克隆演化动态,有助于在影像学进展前捕捉耐药信号,进而指导干预方案的早期更替[38][39]。

5.4. 驱动基因阳性 NSCLC 患者中的特殊性

具有驱动基因阳性的 NSCLC 在 SBRT 联合 ICIs 的研究里,是不可忽视的特定亚群。已有的研究显示,EGFR、ALK 等经典驱动基因呈阳性的患者,对单药免疫治疗的响应一般欠佳,其原因或许和肿瘤突变负荷相对较低、肿瘤微环境免疫浸润不够以及免疫逃逸特性存在差异相关[40][41]。所以 SBRT 能否基于局部免疫原化效应逆转这种患者对 ICIs 的不敏感状况,具备重要研究意义。

5.5. 宿主因素与肠道菌群的潜在影响

除肿瘤自身生物学特性外，宿主方面的因素也可能明显影响 SBRT 与 ICIs 联合应用的疗效。在此之中肠道菌群成为近些年肿瘤免疫治疗研究的热门焦点。多项研究表明，肠道菌群构成和 ICIs 疗效紧密相关，而抗生素接触、饮食构成以及基础微生态状况都可能改变患者对免疫治疗的敏感度[42]-[44]。尽管当下针对 SBRT 联合 ICIs + 肠道菌群三者关联的直接研究依然不多，但是放疗能够对全身炎症水准和黏膜屏障状况产生影响，从理论方面来讲，或许会进一步改变宿主微生态和免疫应答之间的均衡。

另外岁数、抽烟情况、营养情形、基础肺部疾病、皮质激素运用以及外周免疫细胞储备，或许也会一同决定联合治疗的收益与风险。所以未来精准治疗的主要不应仅专注于肿瘤分子分类，还得把宿主免疫生态融入综合评价体系。

5.6. 技术融合与未来方向

在医疗技术持续进步与革新的背景下，立体定向体部放疗联合免疫治疗在临床中的应用，正逐步向更加精准化的方向发展。磁共振引导放疗、质子重离子治疗等新一代放疗技术的应用，可有效降低正常组织所受的辐射剂量，为进一步提高免疫治疗效果提供了更为安全的临床基础。同时，大数据与人工智能技术的介入，能够实现基因组学、影像组学及临床诊疗数据的融合分析，为临床制定个性化治疗方案提供支撑，针对非小细胞肺癌患者，可个性化确定最佳的 SBRT 放疗剂量、分割方案以及合适的免疫药物联合策略。

6. 结论

SBRT 联合 ICIs 为 NSCLC 局部 - 全身协同治疗提供了具有吸引力的理论框架。现有研究表明，该策略可通过增强肿瘤抗原释放、改善免疫微环境及放大系统性抗肿瘤免疫反应，在部分早期、局部晚期及寡转移 NSCLC 患者中显示出潜在临床价值。然而，必须看到，目前相关证据仍主要来自小样本、早期阶段研究，疗效结果并不完全一致，远隔效应的真实临床意义、最佳联合时序与剂量分割、优势获益人群以及毒性管理策略均尚未明确。与免疫联合化疗等成熟标准方案相比，SBRT 联合 ICIs 更可能在特定场景中发挥补充和强化作用，而非普遍替代现有标准治疗。未来需依托高质量随机对照研究，并结合分子分型、宿主因素、多组学生物标志物及动态疗效监测，进一步明确其适应证和精准应用路径，从而推动 NSCLC 联合治疗向更加规范化和个体化方向发展。

参考文献

- [1] Chen, P., Liu, Y., Wen, Y. and Zhou, C. (2022) Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Cancer Communications*, **42**, 937-970. <https://doi.org/10.1002/cac2.12359>
- [2] Brahmer, J., Reckamp, K.L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W.E.E., Poddubskaya, E., et al. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **373**, 123-135. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504627>
- [3] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., et al. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for Pd-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>
- [4] Garon, E.B., Rizvi, N.A., Hui, R., Leighl, N., Balmanoukian, A.S., Eder, J.P., et al. (2015) Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **372**, 2018-2028. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1501824>
- [5] Timmerman, R., Paulus, R., Galvin, J., Michalski, J., Straube, W., Bradley, J., et al. (2010) Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA*, **303**, 1070-1076. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.261>
- [6] Palma, D.A., Olson, R., Harrow, S., Gaede, S., Louie, A.V., Haasbeek, C., et al. (2019) Stereotactic Ablative Radiotherapy versus Standard of Care Palliative Treatment in Patients with Oligometastatic Cancers (SABR-COMET): A Randomised, Phase 2, Open-Label Trial. *The Lancet*, **393**, 2051-2058. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32487-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32487-5)
- [7] Shi, Y., Ma, X., He, D., Dong, B. and Qiao, T. (2023) Neoadjuvant SBRT Combined with Immunotherapy in NSCLC:

- From Mechanisms to Therapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1213222. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1213222>
- [8] Galluzzi, L., Buqué, A., Kepp, O., Zitvogel, L. and Kroemer, G. (2017) Immunogenic Cell Death in Cancer and Infectious Disease. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 97-111. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.107>
- [9] Frey, B., Rubner, Y., Kulzer, L., Werthmüller, N., Weiss, E., Fietkau, R., *et al.* (2014) Antitumor Immune Responses Induced by Ionizing Irradiation and Further Immune Stimulation. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **63**, 29-36. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1474-y>
- [10] Matsumura, S., Wang, B., Kawashima, N., Braunstein, S., Badura, M., Cameron, T.O., *et al.* (2008) Radiation-Induced CXCL16 Release by Breast Cancer Cells Attracts Effector T Cells. *The Journal of Immunology*, **181**, 3099-3107. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3099>
- [11] Deng, L., Liang, H., Xu, M., Yang, X., Burnette, B., Arina, A., *et al.* (2014) Sting-Dependent Cytosolic DNA Sensing Promotes Radiation-Induced Type I Interferon-Dependent Antitumor Immunity in Immunogenic Tumors. *Immunity*, **41**, 843-852. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.019>
- [12] Dangaj, D., Bruand, M., Grimm, A.J., Ronet, C., Barras, D., Duttagupta, P.A., *et al.* (2019) Cooperation between Constitutive and Inducible Chemokines Enables T Cell Engraftment and Immune Attack in Solid Tumors. *Cancer Cell*, **35**, 885-900.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.05.004>
- [13] Park, S.S., Dong, H., Liu, X., Harrington, S.M., Krco, C.J., Grams, M.P., *et al.* (2015) PD-1 Restrains Radiotherapy-Induced Abscopal Effect. *Cancer Immunology Research*, **3**, 610-619. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-14-0138>
- [14] Postow, M.A., Callahan, M.K., Barker, C.A., Yamada, Y., Yuan, J., Kitano, S., *et al.* (2012) Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **366**, 925-931. <https://doi.org/10.1056/nejmoa112824>
- [15] Formenti, S.C. and Demaria, S. (2012) Radiation Therapy to Convert the Tumor into an *in Situ* Vaccine. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **84**, 879-880. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.06.020>
- [16] Deng, L., Liang, H., Burnette, B., Beckett, M., Darga, T., Weichselbaum, R.R., *et al.* (2014) Irradiation and Anti-Pd-L1 Treatment Synergistically Promote Antitumor Immunity in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 687-695. <https://doi.org/10.1172/jci67313>
- [17] Klug, F., Prakash, H., Huber, P.E., Seibel, T., Bender, N., Halama, N., *et al.* (2013) Low-Dose Irradiation Programs Macrophage Differentiation to an iNOS⁺/M1 Phenotype That Orchestrates Effective T Cell Immunotherapy. *Cancer Cell*, **24**, 589-602. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.09.014>
- [18] 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: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **5**, 1276-1282. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1478>
- [19] Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., *et al.* (2017) Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **377**, 1919-1929. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709937>
- [20] 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>
- [21] Theelen, W.S.M.E., Chen, D., Verma, V., Hobbs, B.P., Peulen, H.M.U., Aerts, J.G.J.V., *et al.* (2021) Pembrolizumab with or without Radiotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of Two Randomised Trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 467-475. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30391-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30391-x)
- [22] Herbst, R.S., Majem, M., Barlesi, F., Carcereny, E., Chu, Q., Monnet, I., *et al.* (2022) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3383-3393. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00227>
- [23] 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)
- [24] 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>
- [25] 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 Cancer: 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)

- [26] Rizvi, N.A., Hellmann, M.D., Snyder, A., Kvistborg, P., Makarov, V., Havel, J.J., *et al.* (2015) Mutational Landscape Determines Sensitivity to PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Science*, **348**, 124-128. <https://doi.org/10.1126/science.aaa1348>
- [27] Chen, D., Verma, V., Patel, R.R., Barsoumian, H.B., Cortez, M.A. and Welsh, J.W. (2020) Absolute Lymphocyte Count Predicts Abscopal Responses and Outcomes in Patients Receiving Combined Immunotherapy and Radiation Therapy: Analysis of 3 Phase 1/2 Trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **108**, 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.032>
- [28] Vanpouille-Box, C., Alard, A., Aryankalayil, M.J., Sarfraz, Y., Diamond, J.M., Schneider, R.J., *et al.* (2017) DNA Exonuclease Trex1 Regulates Radiotherapy-Induced Tumour Immunogenicity. *Nature Communications*, **8**, Article No. 15618. <https://doi.org/10.1038/ncomms15618>
- [29] Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., *et al.* (2018) Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2078-2092. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801005>
- [30] Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, M., Mazières, J., *et al.* (2018) Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **379**, 2040-2051. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1810865>
- [31] Naidoo, J., Wang, X., Woo, K.M., Iyriboz, T., Halpenny, D., Cunningham, J., *et al.* (2017) Pneumonitis in Patients Treated with Anti-programmed Death-1/programmed Death Ligand 1 Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 709-717. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.2005>
- [32] Suresh, K., Voong, K.R., Shankar, B., Forde, P.M., Ettinger, D.S., Marrone, K.A., *et al.* (2018) Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 1930-1939. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.2035>
- [33] Ngwa, W., Irabor, O.C., Schoenfeld, J.D., Hesser, J., Demaria, S. and Formenti, S.C. (2018) Using Immunotherapy to Boost the Abscopal Effect. *Nature Reviews Cancer*, **18**, 313-322. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.6>
- [34] Young, K.H., Baird, J.R., Savage, T., Cottam, B., Friedman, D., Bambina, S., *et al.* (2016) Optimizing Timing of Immunotherapy Improves Control of Tumors by Hypofractionated Radiation Therapy. *PLOS ONE*, **11**, e0157164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157164>
- [35] Weichselbaum, R.R., Liang, H., Deng, L. and Fu, Y. (2017) Radiotherapy and Immunotherapy: A Beneficial Liaison? *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 365-379. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.211>
- [36] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [37] Jenkins, R.W., Barbie, D.A. and Flaherty, K.T. (2018) Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. *British Journal of Cancer*, **118**, 9-16. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.434>
- [38] Yi, M., Zheng, X., Niu, M., Zhu, S., Ge, H. and Wu, K. (2022) Combination Strategies with PD-1/PD-L1 Blockade: Current Advances and Future Directions. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01489-2>
- [39] Ignatiadis, M., Sledge, G.W. and Jeffrey, S.S. (2021) Liquid Biopsy Enters the Clinic—Implementation Issues and Future Challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 297-312. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00457-x>
- [40] Negrao, M.V., Skoulidis, F., Montesion, M., Schulze, K., Bara, I., Shen, V., *et al.* (2021) Oncogene-Specific Differences in Tumor Mutational Burden, PD-L1 Expression, and Outcomes from Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e002891. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002891>
- [41] Gainor, J.F., Shaw, A.T., Sequist, L.V., Fu, X., Azzoli, C.G., Piotrowska, Z., *et al.* (2016) *EGFR* Mutations and *ALK* Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clinical Cancer Research*, **22**, 4585-4593. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-3101>
- [42] Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C.P.M., Alou, M.T., Daillère, R., *et al.* (2018) Gut Microbiome Influences Efficacy of Pd-1-Based Immunotherapy against Epithelial Tumors. *Science*, **359**, 91-97. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
- [43] Spencer, C.N., McQuade, J.L., Gopalakrishnan, V., McCulloch, J.A., Vetizou, M., Cogdill, A.P., *et al.* (2021) Dietary Fiber and Probiotics Influence the Gut Microbiome and Melanoma Immunotherapy Response. *Science*, **374**, 1632-1640. <https://doi.org/10.1126/science.aaz7015>
- [44] Matson, V., Fessler, J., Bao, R., Chongsuwat, T., Zha, Y., Alegre, M., *et al.* (2018) The Commensal Microbiome Is Associated with Anti-Pd-1 Efficacy in Metastatic Melanoma Patients. *Science*, **359**, 104-108. <https://doi.org/10.1126/science.aao3290>