

# 放疗联合免疫治疗所致肺毒性的影响因素研究进展

杨明育, 胡松柳

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

**摘要:** 放射治疗和免疫治疗协同调节免疫反应的机制可能影响治疗相关的毒性和严重程度, 尤其是联合治疗所导致的肺毒性。无论是放射性肺损伤, 还是免疫相关性肺炎, 都会严重影响患者的治疗疗效和生存质量。全文就放疗联合免疫治疗的疗效及进展、所致肺毒性的机制以及所致肺毒性的影响因素作一综述。

**主题词:** 放射疗法; 免疫疗法; 放射性肺损伤; 免疫相关性肺炎; 影响因素

**中图分类号:** R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)03-0186-07

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.03.B002

## Factors Influencing Pulmonary Toxicity Induced by Combination Radiotherapy with Immunotherapy

YANG Mingyu, HU Songliu

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

**Abstract:** The combination of radiotherapy and immunotherapy synergistically modulates the immune response, which may affect the treatment-related toxicity and its severity, particularly the pulmonary toxicity. Both radiation-induced lung injury and immune-related pneumonitis can seriously impact the treatment efficacy and the quality of survival for patients. This paper reviews the current research progress on the pulmonary toxicity induced by radiotherapy combined with immunotherapy and its influencing factors.

**Subject words:** radiotherapy; immunotherapy; radiation-induced lung injury; immune-related pneumonitis; influencing factor

免疫治疗作为一种新兴的治疗手段, 已经改写了肺癌患者的治疗指南<sup>[1]</sup>。放疗作为一种局部治疗手段, 在肺癌的综合治疗中有着不可替代的地位。放疗联合免疫治疗已成为局部晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的标准治疗模式, 但在临床应用中, 两种治疗方式的联合可能导致治疗相关肺毒性的叠加。本文对放疗联合免疫治疗所致肺毒性的影响因素进行综述。

### 1 放疗联合免疫治疗的疗效

在临床前和临床研究中, 局部放疗和免疫治疗

的结合显示出协同效应<sup>[1-3]</sup>。PACIFIC 研究结果显示, 根治性放化疗后的Ⅲ期 NSCLC 患者接受度伐利尤单抗组和安慰剂组的 5 年总生存(overall survival, OS)率分别为 42.9%(95%CI: 38.2%~47.4%)和 33.4%(95%CI: 27.3%~39.6%), 5 年无进展生存(progression-free survival, PFS)率分别为 33.1%(95%CI: 28.0%~38.2%)和 19.0%(95%CI: 13.6%~25.2%)。度伐利尤单抗组和安慰剂组的中位 OS 分别为 47.5 (95%CI: 38.1~52.9)个月和 29.1(95%CI: 22.1~35.1)个月, 中位 PFS 分别为 16.9(95%CI: 13.0~23.9)个月和 5.6(95%CI: 4.8~7.7)个月<sup>[4-5]</sup>。研究数据表明, 放化疗后接受免疫治疗具有持久的 OS 和 PFS 获益。这项临床试验改变了局部晚期不可切除 NSCLC 的治疗模式, 此类患者在放化疗结束后将接受标准的免疫巩固治疗。

**基金项目:** 北京医学奖励基金会基金(YXJL-2020-0961-0159)

**通信作者:** 胡松柳, E-mail: husongliu@126.com

**收稿日期:** 2023-10-08; **修回日期:** 2023-11-23

DOLPHIN 研究评估了度伐利尤单抗同步根治性放疗治疗 PD-L1 阳性的不可切除的局部晚期 NSCLC 的疗效和安全性。该研究的主要研究终点 1 年 PFS 率为 72.1%(90%CI:59.1%~85.1%),中位 PFS 为 24.1 个月(95%CI:16.0~NR),总缓解率(overall response rate, ORR)为 90.9%(95%CI:75.7%~98.1%)。安全性分析显示 3~4 级肺毒性的发生率为 11.8%<sup>[6]</sup>。该研究主要研究终点远远高于预期值,且方案安全可耐受。KEYNOTE-799 试验评估了帕博利珠单抗同步放疗治疗不可手术的局部晚期 NSCLC 的疗效和安全性(队列 A:诱导 1 个周期:紫杉醇 200 mg/m<sup>2</sup> q3w+卡铂 AUC6 q3w+帕博利珠单抗 200 mg q3w;同步 2 个周期:胸部放疗+紫杉醇 45 mg/m<sup>2</sup> qw+卡铂 AUC2 qw+帕博利珠单抗 200 mg q3w;巩固 14 个周期:帕博利珠单抗 200 mg q3w。队列 B:诱导 1 个周期:培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> q3w+顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> q3w+帕博利珠单抗 200 mg q3w;同步 2 个周期:胸部放疗+培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> q3w+顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> q3w+帕博利珠单抗 200 mg q3w;巩固 14 个周期:帕博利珠单抗 200 mg q3w),结果显示,队列 A 的 ORR 率为 70.5%(95%CI:61.2%~78.8%),队列 B 的 ORR 率为 70.6%(95%CI:60.7%~79.2%),队列 A 和队列 B ≥3 级肺炎的发生率分别为 8.0%和 6.9%,研究结果证实该种联合治疗方式安全可耐受<sup>[7]</sup>。

## 2 放疗联合免疫治疗引起肺毒性的机制

目前,尽管放疗联合免疫治疗相关肺炎的发生机制仍不明确,但普遍认为其发生及进展是复杂的过程。其可能机制有:①放疗诱导肺组织 DNA 双链和蛋白质产生氧化损伤,释放多种细胞因子和生长因子,包括转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、组织坏死因子(tissue necrosis factor, TNF)以及白细胞介素等<sup>[8]</sup>。临床表现为急性放射性肺炎。从长远来看,这些因子可以激活成纤维细胞和肌成纤维细胞,导致纤维蛋白沉积,从而导致肺纤维化。②免疫检查点抑制剂使用后,释放的效应 T 细胞过度活化,不仅保持强大的杀伤作用,还会分泌高水平的细胞因子招募更多的免疫细胞到达肺组织的局部区域,从而损害正常肺组织。③免疫药物与放疗导致的 DNA 损伤、免疫细胞浸润、炎症因子释放、胶

原沉积等相互交织在一起,放大正常组织的急慢性炎症反应。总之,放疗引起的细胞损伤和免疫治疗所诱导的免疫增强共同导致多种细胞因子的释放和损伤相关信号通路的激活,两种治疗方式的协同作用在增强抗肿瘤作用的同时也加重了肺毒性<sup>[9-11]</sup>。因此,仍需进一步的研究来充分地了解复杂的免疫机制,确定如何在增强抗肿瘤作用的同时最大限度地减少联合治疗所带来的副作用。

## 3 放疗联合免疫治疗所致肺毒性的影响因素

### 3.1 细胞因子

TGF-β 是由巨噬细胞、淋巴细胞等分泌的一种细胞因子。许多研究已经明确 TGF-β 是促进组织细胞和细胞外基质纤维化过程的关键分子<sup>[12-14]</sup>。肺组织受到照射后,会刺激 TGF-β 释放进入外周血,引起肺组织损伤。免疫检查点抑制剂的应用将激活 T 细胞并进一步刺激全身免疫反应,产生包括 TGF-β 在内的细胞因子。研究表明,在对小鼠进行放疗联合抗 PD-1 免疫治疗组中,TGF-β 表达浓度为(7 966.11±1 074.97) pg/mL,对比其他组显著性增加( $P<0.001$ )。在急性期,联合治疗组的小鼠表现出更严重的炎症、肺泡异常和肺阻力增加。联合治疗组小鼠表现出更严重的纤维化和肺顺应性降低;并且联合治疗组的生存期较差<sup>[15-16]</sup>。Zeng 等<sup>[17]</sup>发现,较高的基线粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、可溶性白细胞介素-6 受体(soluble interleukin-6 receptor, sIL-6R)水平与接受放化疗联合免疫治疗的肺癌患者发生肺炎有关(HR=2.1~4.2)。细胞因子在放疗联合免疫治疗所致肺毒性中具有重要作用。

### 3.2 患者相关因素

#### 3.2.1 年龄

高龄患者的放射或免疫耐受性下降,年龄越大,放射性肺损伤或免疫相关性肺炎的发生率越高。据报道,70 岁以上老年放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)发生率较高。同样,>70 岁患者在免疫相关性肺炎更常见<sup>[18-19]</sup>。一项研究回顾性分析了 10 家机构中放化疗后接受度伐利尤单抗治疗的肺癌患

者,单因素分析显示,年龄 $\geq 65$ 岁是免疫治疗期间发生肺毒性的独立危险因素( $P<0.01$ )<sup>[20]</sup>。因此,在联合治疗时,对于高龄患者,尤其应注意肺毒性的发生。

### 3.2.2 吸烟

吸烟是肺癌的致病因素,也是预后的独立危险因素。Voong等<sup>[21]</sup>指出,在接受放疗联合PD-1免疫治疗的NSCLC患者中,有吸烟史的患者比无吸烟史的患者发生肺毒性的可能性更高(25% vs 12%,  $P=0.03$ )。一项回顾性研究分析了接受胸部放疗联合免疫治疗患者发生肺毒性的影响因素,单因素分析显示,吸烟史与症状性肺炎的发生有关( $\chi^2=9.85$ ,  $P=0.002$ )<sup>[22]</sup>。因此,放免联合治疗时,应警惕有吸烟史的患者更容易发生肺毒性。

### 3.2.3 肺基础疾病

肺癌患者最常见的基础肺疾病包括慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)。许多研究证实,在单纯放疗或免疫治疗中, COPD是肺毒性发生的独立危险因素<sup>[18-19]</sup>。一项回顾性研究分析了接受胸部放疗联合免疫治疗的肺癌患者发生肺炎的影响因素,单因素分析显示, COPD史与症状性肺炎相关( $\chi^2=31.34$ ,  $P<0.001$ );多因素分析显示, COPD史是症状性肺炎发生的独立危险因素(OR=9.96, 95% CI: 3.40~29.14,  $P<0.001$ )<sup>[22]</sup>。既往存在ILD与联合治疗所致肺毒性的发生密切相关。一项回顾性研究分析了放化疗后接受度伐利尤单抗免疫巩固治疗的肺癌患者发生肺毒性的影响因素,多因素回归分析显示,既往存在的ILD是放化疗后免疫治疗期间发生肺毒性的独立危险因素(OR=3.70, 95% CI: 1.69~7.72,  $P<0.001$ )<sup>[20]</sup>。加拿大一项研究分析了在局部晚期肺癌患者接受放化疗后免疫巩固治疗,既往自身免疫性疾病与放化疗后免疫治疗期间发生严重肺毒性相关(HR=3.99, 95% CI: 0.87~18.33,  $P=0.075$ )<sup>[23]</sup>。Chen等<sup>[24]</sup>回顾性分析96例接受至少2个周期免疫治疗后进行胸部放疗的肺癌患者,有肺气肿患者症状性肺炎的累积发病率为77.27%,无肺气肿患者症状性肺炎的累积发病率为40.54%,证实肺气肿是症状性肺炎的独立危险因素(OR=5.67, 95% CI: 1.66~19.37,  $P=0.006$ )。综上所述,患有肺基础疾病,尤其是ILD的患者,更容易在放疗免疫联合治疗中发生肺毒性。

## 3.3 肿瘤相关因素

### 3.3.1 肿瘤体积

在放疗联合免疫治疗时,肿瘤体积也是应该考虑的因素之一。Tian等<sup>[25]</sup>证实涉及两个肺叶的立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)联合免疫治疗与 $\geq 3$ 级肺炎发生的风险相关(66.7% vs 7.55%,  $P=0.028$ ),并且,计划靶区(planning target volume, PTV)面积与任意级别肺炎的发生显著性相关。肿瘤体积越大,肺和周围受照射的正常组织的体积就越多,发生肺炎的风险就越高。因此,对肿瘤体积较大的患者进行联合治疗时要慎重,警惕肺毒性的发生。

### 3.3.2 PD-L1表达水平

目前关于PD-L1表达水平对放疗免疫联合治疗所致肺毒性的影响的研究较少。Chao等<sup>[26]</sup>研究发现,对于接受免疫治疗的NSCLC患者,PD-L1表达 $\geq 50\%$ 是发生免疫相关性肺炎的独立危险因素(OR=7.184, 95% CI: 1.154~44.721,  $P=0.035$ )。SPRINT研究评估了PD-L1表达 $\geq 50\%$ 肺癌患者接受免疫治疗联合放疗的安全性。该研究初步结果显示,PD-L1表达 $\geq 50\%$ 患者2级肺炎和3级肺炎的发生率分别为8%和4%<sup>[27]</sup>。目前该试验正在进行中,期待进一步研究结果。同时,许多研究表明,PD-L1表达较高的患者使用免疫治疗获益明显<sup>[28]</sup>。因此,在对肺癌患者进行联合治疗时,应注意PD-L1高表达的患者肺毒性的发生。

## 3.4 治疗相关因素

### 3.4.1 放射治疗

#### 3.4.1.1 放疗技术

Cortiula等<sup>[29]</sup>对比了不同的放疗技术对Ⅲ期NSCLC患者放疗联合免疫治疗的疗效及安全性,调强质子治疗组和调强光子治疗组任意级别的肺炎发生率分别为29%和24%, $\geq 3$ 级肺炎的发生率分别为11%和5.4%,调强质子治疗组的肺炎发生率较高,但差异无统计学意义。Mamesaya等<sup>[30]</sup>研究了局部晚期NSCLC患者应用调强光子治疗放疗技术同步化疗后免疫巩固治疗的安全性,任意级别肺炎和 $\geq 3$ 级肺炎的发生率分别为72.4%和3.4%。综上所述,无论是调强质子治疗还是调强光子治疗,都显示出了良好的安全性,未带来较高级别肺炎的发生。

#### 3.4.1.2 放疗剂量和分次

Voong等<sup>[31]</sup>分析了晚期NSCLC患者胸部放疗

后免疫巩固治疗的安全性,结果证明接受根治性放疗(中位剂量 60.5 Gy)的患者发生肺炎的概率高于接受姑息性放疗(中位剂量 30 Gy)患者(89% vs 11%,  $P=0.051$ )。在一项回顾性分析中,分析了接受胸部放疗联合免疫治疗的肺癌患者发生肺炎的影响因素,单因素分析显示,放疗总剂量 $\geq 60$  Gy 与症状性肺炎相关( $\chi^2=8.57$ ,  $P=0.003$ );多因素分析显示放疗总剂量 $\geq 60$  Gy 是症状性肺炎发生的独立危险因素( $OR=4.76$ , 95%CI: 1.68~13.50,  $P=0.003$ )<sup>[23]</sup>。因此,在放疗免疫联合治疗时代下,放疗的剂量分割方式将会作为主要因素影响治疗效果与毒副反应。

#### 3.4.1.3 放疗剂量学参数

Chen 等<sup>[24]</sup>研究了在免疫治疗后放疗对肺毒性的影响,肺  $V_{20} \geq 16.7\%$  患者症状性肺炎的发生率明显高于肺  $V_{20} < 16.7\%$  患者 (67.44% vs 36.73%)。肺  $V_{20}$  是症状性肺炎发生的独立危险因素 ( $OR=3.49$ , 95%CI: 1.41~8.66,  $P=0.007$ )。Landman 等<sup>[32]</sup>研究评估了局部晚期 NSCLC 患者接受大剂量放疗同步化疗后免疫巩固治疗的安全性,入组患者的平均放疗剂量 69.9 Gy。结果显示,任意级别肺炎和 5 级肺炎的发生率分别为 15% 和 2.6%,肺炎发生率与较高的肺  $V_5$ 、 $V_{20}$  和平均肺剂量 (mean lung dose, MLD) 显著性相关 (55% vs 42%,  $P=0.04$ ; 28% vs 19%,  $P=0.01$ ; 14.8 Gy vs 11.6 Gy,  $P=0.05$ )。Koffer 等<sup>[33]</sup>的研究指出,在接受根治性放化疗后免疫巩固治疗的肺癌患者中,肺  $V_{20} > 30\%$  或 MLD  $> 17$  Gy 患者发生 2 级以上肺炎的概率显著性增高 (64.5% vs 8.3%,  $P < 0.001$ ; 59.4% vs 8.3%,  $P < 0.001$ ); 同样,发生 3 级以上肺炎的概率也显著性增高 (51.5% vs 8.3%,  $P=0.003$ ; 47% vs 8.3%,  $P < 0.005$ )。结果表明,肺  $V_{20} > 30\%$  或 MLD  $> 17$  Gy 患者在联合治疗中患肺炎的风险明显升高。一项多中心真实世界研究显示,在同步放化疗后接受度伐利尤单抗免疫巩固治疗的 NSCLC 患者中,肺  $V_{20} \geq 26\%$  组 12 个月症状性肺炎的发生率高达 50% (95%CI: 34.7%~63.5%), 而肺  $V_{20} < 26\%$  组为 27.1% (95%CI: 18.8%~36.2%), 肺  $V_{20} \geq 26\%$  与症状性肺炎的发生显著性相关 ( $P=0.007$ )<sup>[34]</sup>。同样,另一项研究在同步放化疗后接受免疫巩固治疗的局部晚期 NSCLC 患者中,肺  $V_{20} \geq 25\%$  是症状性肺炎发生的独立危险因素 ( $OR=2.74$ , 95%CI: 1.35~5.53,  $P=0.0045$ )<sup>[35]</sup>。因此,在免疫治疗时代,应更加严格控制肺的剂量限制,尤其

是肺  $V_{20}$ , 确保联合治疗的安全性<sup>[36]</sup>。

#### 3.4.2 免疫治疗

##### 3.4.2.1 免疫药物种类

Chen 等<sup>[37]</sup>比较细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂伊匹木单抗联合 SBRT 和 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗联合 SBRT 在晚期 NSCLC 患者中的疗效与安全性, SBRT 联合 CTLA-4 抑制剂组任意级别和  $\geq 3$  级肺炎的发生率分别为 11.8% 和 5.9%, 而 SBRT 联合 PD-1 抑制剂组分别为 31.3% 和 18.8%。一项 Meta 分析指出,在接受根治性放化疗联合免疫治疗的 NSCLC 患者中,与使用 PD-L1 抑制剂相比, PD-1 抑制剂的联合使用与 2 级肺炎发生率相关 [22.7% (95%CI: 12.8%~36.9%) vs 14.9% (95%CI: 9.1%~23.4%);  $OR=2.1$ ,  $P < 0.01$ ]<sup>[38]</sup>。同样,一项研究报道了类似的结果,与 PD-L1 抑制剂相比, PD-1 抑制剂的联合使用与任意级别肺炎的发生显著性相关 [3.6% (95%CI: 2.4%~4.9%) vs 1.3% (95%CI: 0.8%~1.9%),  $P=0.001$ ]<sup>[39]</sup>。因此,与放疗、PD-L1 抑制剂或 CTLA-4 相比较,联合使用 PD-1 抑制剂增加肺毒性的发生风险。

##### 3.4.2.2 免疫药物联合治疗

Liveringhouse 等<sup>[40]</sup>报道了不可切除 III 期 NSCLC 患者,放化疗同步伊匹木单抗后使用纳武利尤单抗巩固治疗的近期疗效和安全性。结果显示,  $\geq 2$  级肺炎的发生率为 53% (95%CI: 29%~76%),  $\geq 3$  级肺炎发生率为 42% (95%CI: 20%~67%), 5 级肺炎发生率为 16% (95%CI: 0~32%)。说明双重免疫联合治疗增加肺毒性。BTCRC LUN 16-081 研究指出,在 III 期 NSCLC 同步放化疗后接受免疫巩固治疗中,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组和纳武利尤单抗单药组  $\geq 2$  级肺炎和  $\geq 3$  级肺炎的发生率分别为 29.4% vs 22.2% 和 15.7% vs 9.3%。联合治疗组的肺炎发生率明显高于单药组<sup>[41]</sup>。虽然在放化疗后使用双重免疫治疗可以推迟远处转移的发生时间,但增加潜在的累积毒性效应。

##### 3.4.3 放疗免疫联合方式

Deutsch 等<sup>[42]</sup>指出,在 III 期 NSCLC 中放疗序贯免疫治疗比同步治疗能更好地避免潜在的肺毒性累积效应。相关临床试验证明,在 III 期 NSCLC 中,与放化疗序贯免疫治疗相比,同步治疗所致肺炎的发生

率更高 [23.0% (95% CI: 15.8%~32.3%) vs 11.0% (95% CI: 6.6%~17.8%)], OR=0.42,  $P=0.02$ ]<sup>[38]</sup>; 并且, 在序贯治疗中, 先免疫治疗后放疗的治疗方式增加了治疗相关性肺炎的发生率和严重程度 (60% vs 28%,  $P=0.01$ )<sup>[43]</sup>。综上, 与放疗序贯免疫治疗相比, 免疫序贯放疗或放免同步治疗可能会增加肺毒性。

#### 3.4.4 结合时机

PACIFIC 研究的亚组分析结果表明, 放化疗后 14 d 以内开始免疫治疗对比 14 d 以后开始免疫治疗可能获益更大, 且并未增加肺毒性<sup>[44-45]</sup>。最新研究表明, 放化疗后 14 d 内接受免疫治疗的患者  $\geq 2$  级肺炎的发生率显著性升高 (HR=0.05; 95% CI: 0.01~0.30,  $P=0.001$ )<sup>[46]</sup>。DATE 研究证实了在不可切除 III 期 NSCLC 患者放化疗后 5 d 内进行免疫治疗的安全性,  $\geq 3$  级肺炎发生率为 4.3%<sup>[47]</sup>。Käsmann 等<sup>[48]</sup>对比了 III 期 NSCLC 患者放化疗同步免疫治疗和序贯免疫治疗的安全性, 同步队列和序贯队列 3 级肺炎的发生率分别为 18.2% 和 14.3%, 两组无统计学差异 ( $P=0.765$ ), 并且未发生 4~5 级肺炎。结合上述研究结果, 将免疫治疗提前可以使患者从中获益, 但同时也应警惕肺毒性的发生。

## 4 小 结

免疫治疗和放疗联合治疗肺癌具有良好的临床前景。现有大量研究证明了放疗联合免疫治疗的安全性, 但仍需要更严谨的研究和密切随访。放射治疗和免疫治疗协同抗肿瘤效应的机制可能导致肺毒性作用的重叠, 尤其对于接受放疗免疫同步治疗、联合双重或三重免疫药物、瘤体较大等具有高危因素的患者。因此, 在临床工作中, 应谨慎制定治疗策略, 并在放疗免疫联合治疗期间注意密切关注肺毒性。

## 参考文献:

- [1] SHARABI A B, LIM M, DEWEESE T L, et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): e498-e509.
- [2] PITRODA S P, CHMURA S J, WEICHELBAUM R R. Integration of radiotherapy and immunotherapy for treatment of oligometastases[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): e434-e442.
- [3] WANG Y, LIU Z G, YUAN H, et al. The reciprocity between radiotherapy and cancer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6): 1709-1717.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] TACHIARA M, TSUJINO K, SHIMOKAWA M, et al. Ma06.04 phase II study of durvalumab plus concurrent radiotherapy in unresectable locally advanced NSCLC: DOLPHIN study(WJOG11619L)[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9): S64.
- [7] 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): 1351-1359.
- [8] VERMA S, DUTTA A, DAHIYA A, et al. Quercetin-3-Rutinoside alleviates radiation-induced lung inflammation and fibrosis via regulation of NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1 signaling[J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154004.
- [9] ZHANG Z, ZHOU J, VERMA V, et al. Crossed pathways for radiation-induced and immunotherapy-related lung injury[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 774807.
- [10] 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.
- [11] HWANG W L, PIKE LRG, ROYCE T J, et al. Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(8): 477-494.
- [12] ESER PÖ, JÄNNE P A. TGF $\beta$  pathway inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 112-130.
- [13] HU H H, CHEN D Q, WANG Y N, et al. New insights into TGF- $\beta$ /smad signaling in tissue fibrosis [J]. *Chem-Biol Interact*, 2018, 292: 76-83.
- [14] WALTON K L, JOHNSON K E, HARRISON C A. Targeting TGF- $\beta$  mediated SMAD signaling for the prevention of

- fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:461.
- [15] XUE J, DU S, DICKER A P, et al. Anti-PD-1 immunotherapy potentiates the radiation-induced lung injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(3):S205.
- [16] GENG Y, SU S, CAO L, et al. Effect of PD-1 inhibitor combined with X-ray irradiation on the inflammatory microenvironment and lung tissue injury in mice [J]. *J Inflammation Res*, 2022, 15:545–556.
- [17] ZENG J, RENGAN R, SANTANA-DAVILA R, et al. Early assessment of liquid biomarkers to predict pneumonitis after chemoradiation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC)[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(16\_Suppl):6497.
- [18] ARROYO-HERNÁNDEZ M, MALDONADO F, LOZANO-RUIZ F, et al. Radiation-induced lung injury: current evidence[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):9.
- [19] YIN J, WU Y, YANG X, et al. Checkpoint inhibitor pneumonitis induced by anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small-cell lung cancer: occurrence and mechanism [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:830631.
- [20] DAIDO W, MASUDA T, IMANO N, et al. Pre-existing interstitial lung abnormalities are independent risk factors for interstitial lung disease during durvalumab treatment after chemoradiotherapy in patients with locally advanced non-small lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(24):6236.
- [21] VOONG K R, HAZELL S, HU C, et al. MA 09.08 receipt of chest radiation and immune-related pneumonitis in patients with NSCLC treated with anti-PD-1/PD-L1[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11):S1837.
- [22] 黄华玉, 宋启斌, 龚虹云, 等. 接受胸部放疗和免疫治疗肺癌患者肺炎发生率及影响因素分析 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2022, 49(12):718–723.
- HUANG H Y, SONG Q B, GONG H Y, et al. Analysis on the incidence and risk factors of pneumonia in patients with lung cancer receiving thoracic radiotherapy and immunotherapy [J]. *Journal of International Oncology*, 2022, 49(12):718–723.
- [23] LIM C, GHOSH S, MORRISON H, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of acute immune checkpoint inhibitor (ICI) pneumonitis post-chemoradiation with durvalumab for patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC): a population-based multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_Suppl):8561.
- [24] CHEN Y, LIU X, HUANG Z, et al. Safety of thoracic radiotherapy after PD-(L)1 inhibitor treatment in patients with lung cancer[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(23):8518–8529.
- [25] TIAN S, SWITCHENKO J M, BUCHWALD Z S, et al. Lung stereotactic body radiation therapy and concurrent immunotherapy: a multicenter safety and toxicity analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(1):304–313.
- [26] CHAO Y, ZHOU J, HSU S, et al. Risk factors for immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(2):295–306.
- [27] OHRI N, JOLLY S, COOPER B T, et al. The selective personalized radio-immunotherapy for locally advanced NSCLC trial (SPRINT): initial results[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl):8510.
- [28] SUN D, LIU J, ZHOU H, et al. Classification of tumor immune microenvironment according to programmed death-ligand 1 expression and immune infiltration predicts response to immunotherapy plus chemotherapy in advanced patients with NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(7):869–881.
- [29] CORTIULA F, HENDRIKS L, WIJSMAN R, et al. Proton-therapy and concurrent chemotherapy in stage III NSCLC: effects on toxicity and immune therapy [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:S984–S985.
- [30] MAMESAYA N, HARADA H, HATA A, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)-adapted chemoradiotherapy(CRT) followed by durvalumab for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a multicenter prospective observational study (WJOG12019L)[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:S985.
- [31] VOONG K R, HAZELL S Z, FU W, et al. Relationship between prior radiotherapy and checkpoint-inhibitor pneumonitis in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(4):e470–e479.
- [32] LANDMAN Y, JACOBI O, KURMAN N, et al. Durvalumab after concurrent chemotherapy and high-dose radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1):1959979.
- [33] KOFFER P P, BELANI N, DIPETRILLO T A, et al. Risk of pneumonitis in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with definitive chemo-rt and durvalumab consolidation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(3):e442.
- [34] SHINTANI T, KISHI N, MATSUO Y, et al. Incidence and risk factors of symptomatic radiation pneumonitis in non small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy and consolidation durvalumab[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(5):401–410.

- [35] SAITO G, OYA Y, TANIGUCHI Y, et al. Real-world survey of pneumonitis/radiation pneumonitis among patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy after durvalumab approval: a multicenter retrospective cohort study (HOPE-005/CRIMSON)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl):9039.
- [36] YEGYA-RAMAN N, FRIEDES C, IOCOLANO M, et al. Pneumonitis rates before versus after adoption of immunotherapy consolidation for locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(11):S299-S300.
- [37] CHEN D, MENON H, VERMA V, et al. Response and outcomes after anti-CTLA4 versus anti-PD1 combined with stereotactic body radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: retrospective analysis of two single-institution prospective trials[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1):e000492.
- [38] BALASUBRAMANIAN A, ONGGO J, GUNJUR A, et al. Immune checkpoint inhibition with chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of safety results [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(2):74-82.
- [39] 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.
- [40] LIVERINGHOUSE C, LAM N B, ROSENBERG S A, et al. Prospective phase I/II study of radiation and chemotherapy with ipilimumab followed by nivolumab for patients with stage III unresectable NSCLC [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(3):S3-S4.
- [41] DURM G A, MAMDANI H, ALTHOUSE S K, et al. Consolidation nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: BTCRC LUN 16-081[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl):8509.
- [42] DEUTSCH E, CHARGARI C, GALLUZZI L, et al. Optimising efficacy and reducing toxicity of anticancer radioimmunotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8):e452-e463.
- [43] ZHANG N, ZHU X, KONG C, et al. Application of anti-PD1 drugs before or during thoracic radiotherapy increases the incidence of radiation pneumonia compared to the application after radiotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:S1081.
- [44] NAIDOO J, NISHINO M, PATEL S P, et al. Immune-related pneumonitis after chemoradiotherapy and subsequent immune checkpoint blockade in unresectable stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(5):e435-e444.
- [45] VANSTEENKISTE J F, NAIDOO J, FAIVRE-FINN C, et al. Efficacy of durvalumab in patients with stage III NSCLC who experience pneumonitis (PACIFIC)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30:v592-v593.
- [46] HARADA D, SHIMONISHI A, SAEKI K, et al. Early administration of durvalumab after chemoradiotherapy increased risk of pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023, 19(2):e111-e117.
- [47] NAKAMICHI S, KUBOTA K, MISUMI T, et al. A phase II study of durvalumab (MEDI4736) immediately after completion of chemoradiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: TORG1937(DATE study)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl):8536.
- [48] KÄSMANN L, TAUGNER J, EZE C, et al. Concurrent versus sequential immune checkpoint inhibition in stage III NSCLC patients treated with chemoradiation[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:S86.