

局部晚期非小细胞肺癌自适应放化疗后PD-1 抑制剂巩固治疗的征招挑战

孙振伟^{1,2}, 王 晨², 陈 梦², 孟胤男², 顾娉郡², 周 超², 周苏娜², 杨海华^{1,2}

(1. 绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴 312000;

2. 浙江省台州医院, 台州市放射肿瘤学重点实验室, 浙江 台州 317000)

摘要: [目的] 评估不可切除的Ⅲ期非小细胞肺癌患者在自适应放化疗后接受免疫巩固治疗的征招情况。[方法] 2018年11月到2019年12月不可切除Ⅲ期非小细胞肺癌行标准含铂同步放化疗, 肿瘤靶区放疗处方剂量为64~66 Gy, 计划靶区放疗处方剂量为54 Gy/30 f, 同步推量, 在放疗20次后给予离线自适应重新定位CT和重新计划, 并在放疗后根据入组标准确认符合性。同意入组并符合条件在放疗完成后45 d内给予信迪利单抗(Sintilimab), 200 mg q3w, 维持1年。主要终点是同步放化疗后≥2级的毒性反应。[结果] 107例潜在符合条件的患者接受了自适应同步放化疗。在放化疗前拒绝接受信迪利单抗巩固治疗88例, 19例患者同意接受信迪利单抗巩固治疗。不同意入组患者中, 有16例(18.2%)放疗结束后不符合纳入标准, 主要不符合条件包括7例未解决的2级及以上放射性肺炎, 5例未解决的2级及以上放射性食管炎, 2例两者都有, 2例未解决的3级白细胞减少。同意入组患者中, 4例(21.1%)不符合条件, 包括2例未解决的2级放射性肺炎, 1例未解决的3级放射性食管炎, 1例未解决的3级白细胞减少。[结论] 在20次离线自适应放化疗后, 约有20%患者在同步放化疗结束后不符合免疫巩固治疗入组标准。不符合入组的主要原因是急性放化疗毒性, 特别是放射性肺炎和放射性食管炎。

关键词: 非小细胞肺癌; 自适应放疗; 同步放化疗; 免疫巩固治疗; 放射性肺炎; 放射性食管炎

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)03-0193-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.03.B003

Challenges of Recruitment for Immunoconsolidation Therapy After Adaptive Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

SUN Zhenwei^{1,2}, WANG Chen², CHEN Meng², MENG Yinnan², GU Pinjun², ZHOU Chao², ZHOU Suna², YANG Haihua^{1,2}

(1. Shaoxing University, Shaoxing 312000, China; 2. Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Key Laboratory of Radiation Oncology of Taizhou, Taizhou 317000, China)

Abstract: [Objective] To analyze the challenges of enrollment for immunoconsolidation therapy after adaptive chemoradiotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). [Methods] A total of 107 patients with unresectable stage III NSCLC were treated with standard platinum-based concurrent chemoradiotherapy from November 2018 to December 2019. The prescription dose of radiotherapy was 64~66 Gy for gross tumor volume and 54 Gy for planning target volume with 30 fractions of radiation. After 20 fractions of radiotherapy, off-line adaptive re-simulated CT and replanning were performed. Before radiotherapy patients were initially asked for consensus to receive consolidation immunotherapy after chemoradiotherapy. After radiotherapy, patients who agreed to immunoconsolidation therapy and met the enrollment criteria received sintilimab, 200 mg q3w, within 45 d of completion of radiotherapy and maintained for one year. The primary end point was grade 2 toxicity. [Results] In 107 potentially eligible patients received off-line adaptive concurrent chemoradiotherapy, 88 declined enrollment before chemoradiotherapy, 19 agreed to receive consolidation sintilimab. Among the patients who did not agree to be enrolled, 16 (18.2%) patients did not meet the inclusion criteria, including 7 cases with unresolved grade 2 or higher radiation pneumonitis, 5 cases with unresolved grade 2 or higher esophagitis, 2 cases with both of above conditions, and 2 cases with unresolved grade 3 leukopenia. Among the patients who agreed to be enrolled, 4 (21.1%) were ineligible, including 2 cases with unresolved grade 2 radiation pneumonitis, 1 case with unresolved grade 3 esophagitis, and 1 case with unresolved grade 3 leukopenia. [Conclusion] The study shows that about 20% patients who agreed or refused for consolidation immunotherapy after adaptive chemoradiotherapy did not meet the inclusion criteria, the main reasons of which are acute chemoradiotherapy toxicities, especially radiation pneumonia and radiation esophagitis.

Subject words: non-small cell lung cancer; adaptive radiotherapy; concurrent chemoradiotherapy; immunoconsolidation therapy; radiation pneumonia; radiation esophagitis

基金项目: 国家自然科学基金(81874221); 浙江省公益研究计划(LGF21H160027); 浙江省医药卫生科技计划(2024KY1829)

通信作者: 杨海华, E-mail: yhh93181@hotmail.com

收稿日期: 2024-02-03; **修回日期:** 2024-03-10

肺癌是世界上第二大常见的癌症,80%~85%肺癌可归类为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1],不可切除的Ⅲ期 NSCLC 约占 NSCLC 患者的 30%。Ⅲ期 NSCLC 患者通常预后不佳,仅 20%~30%患者在初次诊断后存活超过 5 年^[2]。20 世纪 90 年代,同步放化疗被确立为局部晚期不可切除肺癌的标准治疗^[3],经 20 年的不断探索未明显改变预后。2018 年基于 PACIFIC 研究结果,同步放化疗后免疫巩固治疗被批准成为不可切除Ⅲ期 NSCLC 患者的标准治疗^[4]。但是一些研究发现,同步放化疗后由于各种原因有近 50%的患者不能进入免疫巩固治疗阶段^[5]。提高免疫巩固治疗患者比例将成为提高预后的关键因素。

自适应放疗(adaptive radiotherapy, ART)是由三维适形放疗(three dimensional conforma radiotherapy, 3DCRT)、调强放射治疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)、图像引导的放射治疗(image guided radiotherapy, IGRT)发展而来的新型放疗技术,在治疗过程中,能够解决摆位误差、解剖变化导致剂量的变化、生物学方面变化的个体化剂量调整,从而实现对患者个体化的放射治疗,已逐渐应用于临床。我们前期研究发现离线 20 次重新 CT 和重新计划,肿瘤体积中位缩小 38%,肺平均剂量降低 0.75 Gy;食管平均剂量降低 1.83 Gy;根据模型,计算放射性肺炎可降低 3%(20%相对风险);放射性食管炎可降低 5%(15%相对风险),中位无进展生存期为 12.5 个月,自适应放疗不减少肿瘤控制^[6]。2018 年我们在美国临床试验登记平台(ClinicalTrials.gov)注册了 CT 引导下的自适应放疗联合 PD-1 抑制剂(信迪利单抗)免疫巩固治疗对胸部恶性肿瘤患者安全性和有效性研究(CT-Guided Adaptive Radiation Therapy with Anti-PD-1 Antibody Adjuvant Immunotherapy in Patients with Thoracic Cancer, CARTAI)(临床试验注册号:NCT03732430)。研究主要终点是评价多发性胸部恶性肿瘤放射治疗后 PD-1 抑制剂巩固治疗的安全性和毒性。本文分析临床研究过程中自适应放化疗后免疫巩固治疗的征招挑战。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2018 年 11 月到 2019 年 12 月经组织学证实为

NSCLC。CARTAI Trial 入选标准:①组织学证实的 NSCLC;②医学上适合同步放化疗的不可切除Ⅲ期患者;③年龄 ≥ 18 岁, ≤ 75 岁;④常见 EGFR、ALK 驱动基因阴性;⑤ ECOG 评分为 0 或 1;⑥预期寿命 ≥ 8 周;⑦有充足的血液和器官功能;⑧可接受 20 次重新定位 CT 引导的自适应 IMRT;⑨患者必须在自适应放化疗后 45 d 内接受第一次免疫巩固治疗;⑩签署知情同意书。

CARTAI Trial 排除标准:①先前暴露于任何免疫检查点抑制剂,包括但不限于抗 PD-1、抗 PD-L1 或抗 CTLA-4 抗体;②本次放射治疗前接受过任何其他胸部放射治疗;③首次试验治疗前 7 d 内接受过大剂量类固醇治疗或任何其他形式的免疫抑制治疗;④活跃性第二癌;⑤有活跃性或既往自身免疫性疾病或免疫缺陷,但不需要全身治疗的白癜风、Graves 病或牛皮癣患者(过去 2 年内)不排除在外;⑥活动性感染,包括但不限于乙型肝炎、丙型肝炎和艾滋病毒感染;⑦重大心血管疾病。平均 QT 间期校正心率 ≥ 470 ms,由 3 个心电图计算并使用 Bazett's 校正;⑧放疗完成后到免疫巩固治疗前,任何未解决的不良反应 ≥ 2 级;⑨已知对人源化抗体或融合蛋白或任何研究药物辅料的超敏反应;⑩在进入研究前 30 d 内或在接受研究药物后 30 d 内接受减毒活疫苗接种;⑪已知的精神或身体障碍会干扰本试验方案者。本研究经浙江省台州医院伦理审查委员会伦理审查批准(伦理号:K20181006)。

1.2 自适应放疗

患者均采用热塑体膜固定,增强模拟 CT 和 4D-CT 模拟定位。靶区勾画根据 ICRU62 号报告原则勾画,仅行累及野照射。肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)由 4D-CT 的最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)确认原发肿瘤和累及转移淋巴结,形成内靶区(internal target volume, ITV);临床靶区(clinical target volume, CTV)为 ITV 外扩 6 mm(鳞癌)或 8 mm(腺癌);计划靶区(planning target volume, PTV)为 GTV 和 CTV 外扩 5 mm 形成。处方剂量 PGTV 64~66 Gy, PTV 54 Gy,每周 5 d,每天 1 次,共 30 次,同步推量。放疗 20 次后,重新模拟定位 CT、重新靶区勾画和重新计划,根据情况再给 10 次放疗^[7]。

1.3 同步化疗

同步化疗方案:肺鳞癌,紫杉醇 45 mg/m²,卡铂

AUC=2,每周1次;肺腺癌,培美曲塞 500 mg/m²,卡铂 AUC=5,每3周1次。出现3级及以上不良反应后停同步化疗,并给与对症处理。

1.4 信迪利单抗巩固治疗

免疫巩固治疗符合性标准:同步放化疗后 45 d 内根据不良反应分级给与处理后,如下标准判断是否符合免疫治疗要求:①ECOG 评分为 0 或 1;②免疫巩固治疗前,经过处理后任何不良反应≤1 级。

按照 CARTAI Trial 的基本要求进入治疗流程 (Figure 1)。信迪利单抗 200 mg,每3周1次,维持1年。根据免疫治疗不良反应相应处理或者停药。

1.5 不良事件评估标准和分级

放射性肺炎的诊断标准及分级:0级:患者无影像学表现及无症状;1级:患者没有症状,只有影像学改变,无需药物治疗,密切观察即可;2级:患者的日常生活(如做饭、购物等)受限,出现发热、咳嗽、气短等症状,需要进行药物治疗;3级:患者症状严重,穿衣、吃饭、洗漱等日常活动明显受限,但未卧床不起,需要吸氧;4级:患者的呼吸困难及其严重,危及生命,需要进行气管切开或气管插管的紧急处理;5级:患者死亡。

放射性食管炎的诊断标准及分级:0级:无症状;1级:轻度吞咽疼痛或吞咽困难,需用表面麻醉药、非麻醉药镇痛或进半流食;2级:中度吞咽疼痛或吞咽困难,需麻醉药镇痛或进流食;3级:重度吞咽疼痛或吞咽困难,伴脱水或体重下降大于 15%,需鼻饲或静脉补充营养;4级:完全梗阻,伴溃疡、穿

孔或瘘道形成;5级:患者死亡。

骨髓抑制的诊断标准及分级:0级:外周血白细胞、血红蛋白和血小板数量正常;1级:骨髓抑制,白细胞 3×10⁹/L~4×10⁹/L,血红蛋白 95~100 g/L,血小板 50×10⁹/L~100×10⁹/L;2级:骨髓抑制,白细胞 2×10⁹/L~3×10⁹/L,血红蛋白 80~95 g/L,血小板 50×10⁹/L~75×10⁹/L;3级:骨髓抑制,白细胞 1×10⁹/L~2×10⁹/L,血红蛋白 65~80 g/L,血小板 25×10⁹/L~50×10⁹/L;4级:骨髓抑制,白细胞 0×10⁹/L~1×10⁹/L,血红蛋白小于 65 g/L,血小板小于 25×10⁹/L。

2 结 果

2.1 患者一般资料

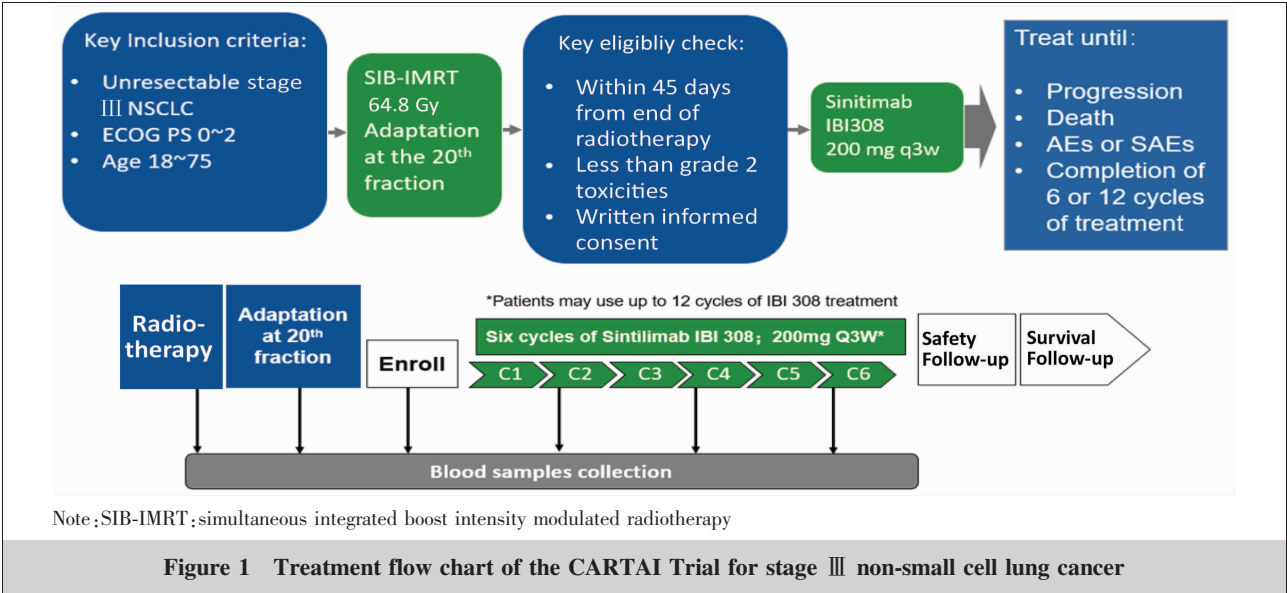
2018 年 11 月到 2019 年 12 月,经过初步筛选有 107 例连续的潜在符合条件的患者接受了自适应 IMRT 的同步放化疗 (Table 1)。同步放化疗 107 例中,鳞癌 93 例(86.9%)、腺癌 8 例(7.5%),其他 5 例(4.7%)。

2.2 同步放化疗后不良反应

107 例患者同步放化疗后不良反应主要为放射性肺炎 9 例(8.4%),放射性食管炎 6 例(5.5%)和骨髓抑制 3 例(2.8%)(Table 2)。

2.3 免疫巩固治疗符合性

19 例同意入组患者中有 4 例(21.1%)不符合入组符合性标准,包括 2 例未解决的 2 级放射性肺炎,



1 例未解决的 3 级放射性食管炎,1 例未解决的 3 级白细胞减少。最终有 15 例患者(78.9%)入组。

88 例不同意入组患者中,有 16 例(18.2%)不符合入组标准,包括 7 例未解决的 2 级及以上放射性肺炎,5 例未解决的 2 级及以上放射性食管炎,2 例未解决的 2 级以上放射性肺炎及放射性食管炎,2 例未解决的 3 级白细胞减少(Figure 2)。潜在符合入组患者 72 例,占 81.8%。

Table 1 General characteristics of the patients

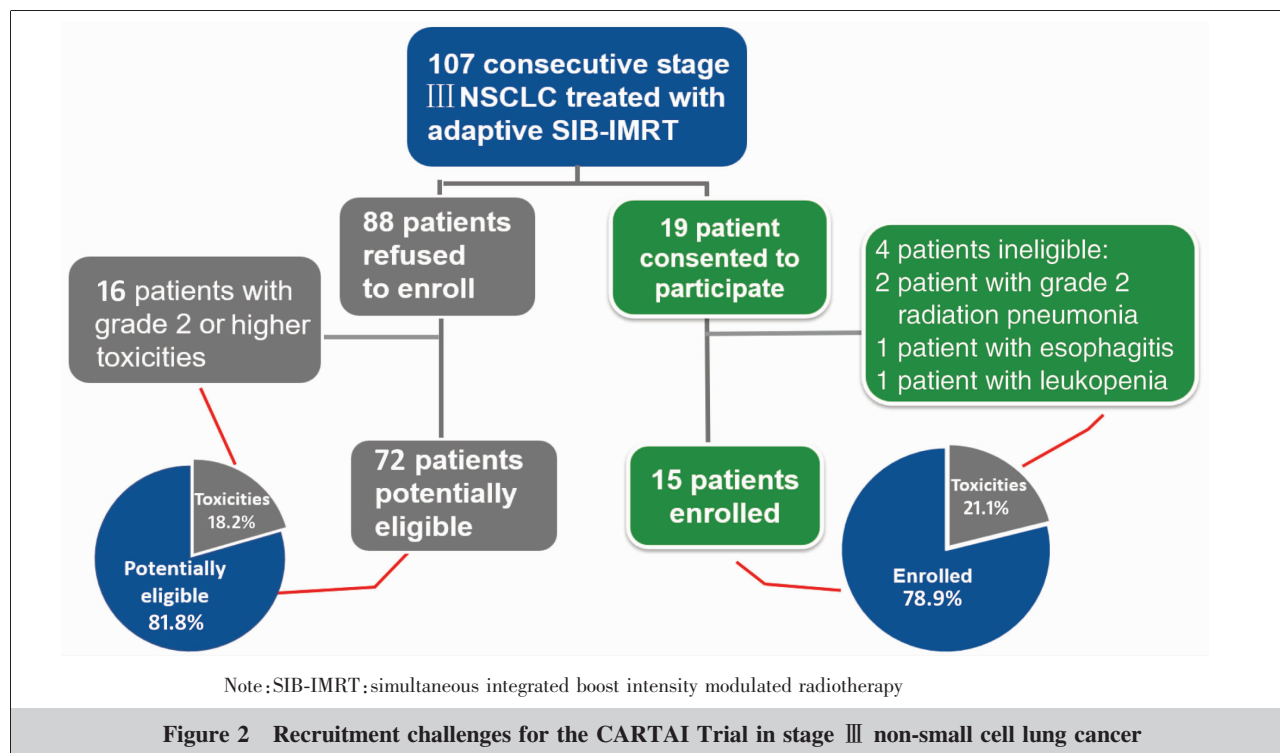
Feature	Enrollment (n=19)	Refuse (n=88)	Overall (n=107)
Age(years old)			
Median	65.3	64.9	65.0
Range	61~79	47~85	47~85
Gender			
Male	19(100%)	81(92.0%)	100(93.5%)
Female	0	7(8.0%)	7(6.5%)
Stage			
Ⅲ A	3(15.7%)	30(11.4%)	33(30.8%)
Ⅲ B	10(52.6%)	38(43.2%)	48(44.9%)
Ⅲ C	6(31.6%)	19(21.6%)	25(23.7%)
T stage			
0	1(5.3%)	3(3.4%)	4(3.7%)
1	0	8(9.1%)	8(7.5%)
2	1(5.3%)	17(19.3%)	18(16.8%)
3	6(31.6%)	17(19.3%)	23(21.5%)
4	11(57.9%)	43(48.9%)	54(50.5%)
N stage			
0	2(10.5%)	4(4.5%)	6(5.6%)
1	1(5.3%)	8(9.1%)	9(8.4%)
2	9(47.4%)	48(54.5)	57(53.3%)
3	7(36.8%)	28(31.8%)	35(32.7%)
Histology			
Squamous carcinoma	15(78.9%)	79(87.8%)	93(86.9%)
Adenocarcinoma	2(10.5%)	6(8.8%)	8(7.5%)
Others	2(10.5%)	3(3.4%)	5(4.7%)
Smoking history			
Yes	19(100%)	13(14.8%)	32(29.9%)
No	0	75(85.2%)	75(70.1%)
KPS			
≥80	18(94.7%)	85(96.6%)	103(96.3%)

Table 2 Patient adverse reactions in 107 NSCLC cases with concurrent chemotherapy[n(%)]

Index	Enrollment(n=19)	Refused(n=88)	Overall(n=107)
Radiation pneumonitis	2(10.5)	7(8.0)	9(8.4)
Radiation esophagitis	1(5.3)	5(5.7)	6(5.6)
Radiation pneumonia and radiation esophagitis	0	2(2.3)	2(1.8)
Myelosuppression	1(5.3)	2(2.3)	3(2.8)

3 讨 论

多模式治疗是Ⅲ期 NSCLC 治疗的基石^[8]。虽然单纯手术切除是主要治疗办法,但手术切除与不良预后明显相关。同步放化疗+免疫巩固治疗是不可切除Ⅲ期 NSCLC 的标准治疗方法,但局部晚期疾病患者的临床结果仍然令人沮丧,Ⅲ期 NSCLC 的 5 年中位总生存率约为 20%^[9],超过 60%患者复发表现为远处转移。随着药物和技术的不断进步,不可手术Ⅲ期 NSCLC 的治疗模式及疗效不断提高^[10]。Gouran 等^[11]报道了 3 个剂量组 40 Gy、40~55.9 Gy、≥56 Gy 组单纯放疗Ⅲ期 NSCLC 的中位总生存期(overall survival,OS)分别为 7.2、8.5、13.3 个月。Walters 等^[12]2023 年报道放疗序贯化疗局部进展期 NSCLC 的中位 OS 为 18.8 个月。Verfaillie 等^[13]2023 年报道了同步放化疗不可切除Ⅲ期 NSCLC 中位 OS 为 23.3 个月。2011 年 Curran 等^[10]RTOG 9410 研究证实了同步放化疗对比序贯放化疗可延长Ⅲ期 NSCLC 生存期,同步治疗 3~5 级非血液学毒性发生率比序贯治疗组高,但远期毒性反应相似。Vokes 等^[14]报道 CALGB 39801 随机对照临床研究,诱导化疗+同步放化疗的治疗方案增加了不良事件发生率,但没有延长 OS。2016 年 Senan 等^[15]报道了Ⅲ期 NSCLC 不同化疗方案的 PROCLAIM 研究结果,OS 基本一致。Ahn 等^[16]报道KCSG-LU05-04 研究,Ⅲ期不可手术切除的 NSCLC 接受同步放化疗(多西他赛/顺铂+放疗 66 Gy)后随机予以多西他赛/顺铂 3 个周期巩固治疗对比观察的Ⅲ期亚洲临床研究,Ⅲ期 NSCLC 进行同步放化疗后的巩固化疗未显示临床获益。RTOG0617 报道了提高放射剂量反而降低Ⅲ期 NSCLC 患者生存期^[17]。HELPER 研究发现,重组人内皮抑制素联合同步放化疗治疗不可手术切除Ⅲ期 NSCLC 患者,其中位 PFS 和中位 OS 分别达到 13.3、34.7 个月,且未增加不良反应^[18]。相对于单纯化疗或重组人内皮抑制素联合化疗方案,重组人内皮抑制素联合其他同步放化疗的临床试验结果也取得



了较好的生存效益^[19]。我们也发现重组人内皮抑制素联合同步放化疗能有效地改善局部晚期 NSCLC 患者的生存情况,且未增加严重的不良反应^[20]。

2018 年基于 PACIFIC 研究,同步放化疗后免疫巩固治疗显著性提高生存,中位无进展生存期(progression-free survival,PFS)为 17.2 个月,HR=0.55,5 年 PFS 率为 33.1%;中位 OS 为 47.5 个月,HR=0.72,5 年 OS 率为 43.9%,随后同步放化疗后免疫巩固治疗被批准作为不可切除 III 期 NSCLC 患者的标准治疗^[21]。GEMSTONE-301 旨在探索舒格利单抗用于放化疗后无进展 III 期 NSCLC 患者巩固治疗的疗效,结果显示,舒格利组和安慰组的中位随访时间分别为 27.1 个月和 23.5 个月,由 BICR 评估的中位 PFS 分别为 10.5 个月和 6.2 个月(HR=0.65),舒格利单抗显著性降低总人群疾病进展风险 35%,序贯放化疗亚组的中位 PFS 分别为 8.1 个月 vs 4.1 个月(HR=0.57),同步放化疗亚组的中位 PFS 分别为 15.7 个月 vs 8.3 个月(HR=0.71)^[22]。KEYNOTE-799 研究(n=216),评估了 Pembrolizumab 同步使用同步放化疗且序贯 1 年 Pembrolizumab 巩固治疗的疗效,Pembrolizumab 加上同步放化疗显示的 A 组(n=112;鳞癌)ORR 为 70.5%和 B 组(n=102;非鳞癌)ORR 为 70.6%,中位持续应答未达到,但分别有

79.7%和 75.6%持续应答超过 12 个月, ≥ 3 级肺炎发生率 A 组为 8.0%,B 组为 6.9%^[23]。我们在一项真实世界研究分析 III 期 NSCLC 患者中发现,放疗可改善信迪利单抗治疗 NSCLC 免疫治疗的效果^[24]。

放化疗不良反应,3 级以上放射性肺炎(10.5%),3 级以上骨髓抑制率(5.3%)和 3 级以上放射性食管炎(5.3%)的发生率明显更高,从而影响免疫巩固治疗的情况,影响患者预后。ROG 0617 研究中,IMRT 技术与严重 ≥ 3 级肺炎显著性减少相关。此外,IMRT 能够减少心脏的辐射剂量,多变量分析显示心脏辐射剂量与 OS 高度相关。ART 是一种用于治疗肿瘤的图像引导放射治疗技术。肿瘤病灶大、放射敏感性高的 NSCLC 患者是 ART 最适合的人群。30~50 Gy 或者 15~25 次放疗可能是 ART 最合适的时间^[4]。我们前期研究发现,离线 20 次重新 CT 和重新计划取得了较好的结果。在 20 次重新计划时,肿瘤缩小是导致解剖变化关键因素,从而影响了实际放疗剂量和周围正常组织的受量,再次计划能够改善放疗计划的符合性和减小照射范围^[6]。

肺癌免疫治疗的前景正在迅速扩大,已成为转移性、局部晚期和不可切除 NSCLC 患者的标准治疗,并显著改善了生存期。但是,基于 SWOG 9019 研究,顺铂(50 mg/m²,第 1,8,29 和 36 天)和依托泊苷

(50 mg/m², 第 1~5 天和第 29~33 天)联合放疗(61 Gy)显示的中位生存期为 15 个月。该方案与临床显著但可控的毒性相关,研究中有 32% 患者出现 3~4 级中性粒细胞减少症和 20% 患者出现放射性食管炎,经过放化疗之后,可以继续参加免疫巩固治疗的人数不足 48%^[9]。接受根治性放疗的Ⅲ期 NSCLC 患者接受免疫巩固治疗机会:真实世界研究显示约 55% 患者不符合 PACIFIC 研究入组条件^[25]。德国的一项横断面研究提示,442 例接受同步放化疗的患者中 50% 患者不建议给与免疫治疗^[5]。本研究表明,ART 能有效地减少相关并发症,提高了 NSCLC 继续免疫巩固治疗患者的比例,仅 20% 左右患者因未解决的 2 级及以上不良反应不能进入免疫巩固治疗,潜在入组患者比例为 81.31%。

本研究是局部晚期 NSCLC 自适应放化疗后信迪利单抗免疫巩固治疗的征招挑战分析,是一个Ⅱ期单中心临床研究,无随机对照治疗组,且知情同意过程中实际同意入组病例数较少,需要进一步平衡肿瘤大小、照射野大小、物理剂量参数平衡的条件下,进一步开展随机对照研究。

总之,本研究对局部晚期 NSCLC 自适应放化疗后信迪利单抗免疫巩固治疗的征招挑战,Ⅱ期单中心临床研究(CARTAI Trial)发现,约 20% 患者在同步放化疗结束后不符合接受免疫巩固治疗的条件。不符合的主要原因是放疗引起的急性毒性,特别是放射性肺炎和放射性食管炎。

参考文献:

- PETRELLA F, RIZZO S, ATTILI I, et al. Stage Ⅲ non-small-cell lung cancer: an overview of treatment options [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(3): 3160–3175.
- GROOTJANS W, DE GEUS-OEI L F, BUSSINK J. Image-guided adaptive radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: the art of PET[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 62(4): 369–384.
- LIU Y, JIANG S, LIN Y, et al. Research landscape and trends of lung cancer radiotherapy: a bibliometric analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1066557.
- ZHOU S N, MENG Y N, SUN X F, et al. The critical components for effective adaptive radiotherapy in patients with unresectable non-small-cell lung cancer: who, when and how[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(31): 3551–3562.
- EICHKORN T, BOZORGMEHR F, REGNER S, et al. Consolidation immunotherapy after platinum-based chemoradiotherapy in patients with unresectable stage Ⅲ non-small cell lung cancer-cross-sectional study of eligibility and administration rates[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 586449.
- MENG Y, LUO W, XU H, et al. Adaptive intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage Ⅲ non-small cell lung cancer: is a routine adaptation beneficial?[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 158: 118–124.
- MOLLER D S, LUTZ C M, KHALIL A A, et al. Survival benefits for non-small cell lung cancer patients treated with adaptive radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 168: 234–240.
- PURI S, SALTOS A, PEREZ B, et al. Locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(4): 31.
- AUPERIN A, LE PECHOUX C, ROLLAND E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2181–2190.
- CURRAN W J, PAULUS R, LANGER C J, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage Ⅲ non-small cell lung cancer: randomized phase Ⅲ trial RTOG 9410 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(19): 1452–1460.
- GOURAN-SAVADKOOHI M, MESCI A, POND G R, et al. Contemporary real-world radiotherapy outcomes of unresected locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(2): 423–433.
- WALTERS B, BHANA R, KHAN S, et al. Exploring the value of sequential chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: insights from a single institution's retrospective analysis [J]. *J Cancer Res Treat Prev*, 2023, 1(3): 148–157.
- VERFAILLIE S, LAMBRECHT M, BERKOVIC P, et al. Treatment of unresectable stage Ⅲ NSCLC: real world cohort study and literature review [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2023, 36: 100727.
- VOKES E E, HERNDON J E, KELLEY M J, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage Ⅲ non-small cell lung cancer: cancer and leukemia group B [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1698–1704.
- SENAN S, BRADE A, WANG L H, et al. PROCLAIM: randomized phase Ⅲ trial of pemetrexed-cisplatin or e-

- toposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2016,34(9):953-962.
- [16] AHN J S, AHN Y C, KIM J H, et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04 [J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (24):2660-2666.
- [17] BRADLEY J D, HU C, KOMAKI R R, et al. Long-term results of NRG oncology RTOG0617: standard-versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(7):706.
- [18] ZHAI Y, MA H, HUI Z, et al. HELPER study: a phase II trial of continuous infusion of endostar combined with concurrent etoposide plus cisplatin and radiotherapy for treatment of unresectable stage III non-small-cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2019, 131:27-34.
- [19] TANG H, MA H, PENG F, et al. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in locally advanced non-small-lung cancer treated with endostar and concurrent chemoradiotherapy[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 4 (5):801-806.
- [20] XU H, LV D, MENG Y, et al. Endostar improved efficacy of concurrent chemoradiotherapy with vinorelbine plus carboplatin in locally advanced lung squamous cell carcinoma patients with high serum Lp(a) concentration[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(2):298-307.
- [21] WU Y L, ZHOU Q, CHEN M, et al. OA02.05 sugemalimab vs placebo after cCRT or sCRT in pts with unresectable stage III NSCLC: final PFS analysis of a phase 3 study[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(9):S7-S8.
- [22] LIN S H, LIN Y, YAO L, et al. Phase II trial of concurrent atezolizumab with chemoradiation for unresectable NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(2):248-257.
- [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] LI S, CHEN K, YANG M, et al. Radiotherapy improves the outcomes of immunotherapy with sintilimab in non-small-cell lung cancer: a real-world analysis[J]. Front Immunol, 2022, 13:991431.
- [25] JUNG H A, NOH J M, SUN J M, et al. Real world data of durvalumab consolidation after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2020, 146:23-29.

《肿瘤学杂志》关于论文中基金项目标注的要求

获得基金/课题、计划等资助的论文应在论文首页地脚以“基金项目:”作为标识,注明基金项目名称(标准的书面全称,避免使用不规范的口头缩略语),并在圆括号内注明其项目编号(基金项目批准文号)。

基金项目名称应按照国家有关部门规定的正式名称填写,多项基金应依据基金级别依次列出,其间以“;”隔开。同一基金涉及多个项目,其间以“,”隔开连排,句末不加标点。示例如下:

基金项目:国家自然科学基金(81774233,81602088);“十一五”国家高技术研究发展计划(2006AA05Z102);浙江省教育科学规划课题(2020SCG307)

凡是标注基金项目的论文,在投稿时应同时邮寄体现基金项目名称及批准文号的相关通知复印件(全文),或扫描件其电子文档以附件形式上传至投审稿系统。