

## 精准放疗联合抗 PD-1/L1 治疗中晚期非小细胞肺癌患者的疗效和安全性分析

梁洪享, 杨志勇, 黄燕

上海健康医学院附属崇明医院肿瘤科, 上海 202150

**[摘要]** 目的 探讨精准放疗联合抗程序性死亡分子 1(PD-1)/程序性死亡分子配体 1(PD-L1) 治疗中晚期非小细胞肺癌(NSCLC) 患者的疗效和安全性。方法 选取 80 例中晚期 NSCLC 患者, 根据治疗方法不同分为对照组 40 例(精准放疗) 和观察组 40 例(精准放疗联合抗 PD-1/PD-L1)。比较两组临床疗效、血清肿瘤标志物、免疫功能、炎症指标、不良反应和生存情况。结果 观察组客观缓解率高于对照组( $P < 0.05$ )。与治疗前比较, 治疗后两组 CEA、CA199、CA125、CD8<sup>+</sup>、NLR、PLR 降低, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、Karnofsky 评分升高; 且观察组较对照组变化更显著( $P < 0.05$ )。两组并发症发生率比较, 差异无显著性( $P > 0.05$ )。观察组 1 年生存率高于对照组( $P < 0.05$ )。结论 精准放疗联合抗 PD-1/L1 治疗中晚期 NSCLC 患者疗效显著, 并未增加不良反应, 有助于改善预后。

**[关键词]** 精准放疗; PD-1/L1; 中晚期非小细胞肺癌; 疗效; 安全性

**[中图分类号]** R734.2

**[文献标识码]** A

### Efficacy and safety analysis of precise radiotherapy combined with anti-PD-1/L1 therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer

LIANG Hongxiang, YANG Zhiyong, HUANG Yan

Department of Oncology, Chongming Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 202150, China

**[ABSTRACT]** **Aim** To investigate the efficacy and safety of precise radiotherapy combined with anti-programmed death-1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1) therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods**

Eighty patients with advanced NSCLC were selected and divided into a control group ( $n=40$ , precise radiotherapy) and an observation group ( $n=40$ , precise radiotherapy combined with anti-PD-1/PD-L1) according to different treatment methods. The clinical efficacy, serum tumor markers, immune function, inflammatory indicators, adverse reactions, and survival were compared between the two groups. **Results** The objective response rate in the observation group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ).

Compared with pre-treatment levels, CEA, CA199, CA125, CD8<sup>+</sup>, NLR, and PLR levels decreased after treatment, while CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio, and Karnofsky score increased in both groups; these changes were more significant in the observation group compared with the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence of complications between the two groups ( $P > 0.05$ ). The 1-year survival rate in the observation group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Precise radiotherapy combined with anti-PD-1/L1 therapy is effective and safe for patients with advanced NSCLC, without increasing adverse reactions, which contributes to improved prognosis.

**[KEY WORDS]** precise radiotherapy; PD-1/L1; advanced non-small cell lung cancer; efficacy; safety

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌总数的 80%, 其发病率在中国呈逐年上升趋势, 是癌症相关死亡的主要因素之一<sup>[1]</sup>。多数患者确诊时处于中晚期, 病灶已发生局

部浸润或远处转移, 失去手术根治机会, 传统放疗效果有限, 5 年生存率不理想, 亟须探索更有效的综合治疗策略。近年来, 精准放疗技术通过高精度定位与剂量投射, 在有效杀灭肿瘤的同时最大限度

**[收稿日期]** 2024-12-16

**[修回日期]** 2025-08-26

**[基金项目]** 上海市崇明区“可持续发展科技创新行动计划”项目(CKY2021-06)

**[作者简介]** 梁洪享, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肿瘤放射治疗, E-mail 为 vrf10914@163.com。通信作者黄燕, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肿瘤放射治疗及综合治疗, E-mail 为 18918576067@189.cn。

保护周围正常组织,为局部晚期或寡转移 NSCLC 患者提供了重要的局部控制手段<sup>[2]</sup>。与此同时,以程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)及其配体(programmed death ligand-1, PD-L1)抑制剂为代表的免疫治疗,在晚期 NSCLC 中显示出显著的生存获益,成为系统治疗的重要突破<sup>[3-4]</sup>。研究表明,放疗可能通过改变肿瘤微环境、促进抗原释放等机制,与抗 PD-1/L1 药物产生协同抗肿瘤效应<sup>[5]</sup>。然而,两者联合应用于中晚期 NSCLC 的疗效叠加效应、对生存的影响以及安全性管理,尚需更多临床数据支持。因此,本研究分析精准放疗联合抗 PD-1/L1 治疗中晚期 NSCLC 患者的疗效及安全性,为临床实践提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择本院 2021 年 6 月—2023 年 5 月收治的中晚期 NSCLC 患者 80 例,按治疗方法分为对照组(精准放疗,40 例)与观察组(精准放疗联合抗 PD-1/PD-L1 治疗,40 例)。两组基线资料比较差异无显著性( $P>0.05$ ;表 1)。本研究方案经本院医学伦理委员会批准。纳入标准:①年龄 40~80 岁,临床资料完整,生命体征平稳;②符合文献[6]中 NSCLC 的诊断标准,并经影像学(存在可测量病灶)及组织病理学证实;③预计生存期 $\geq 3$  个月,能够耐受精准放疗及免疫治疗;④治疗依从性良好,患者或家属知情同意并签署同意书。排除标准:①其他原发性恶性肿瘤或重要器官功能衰竭;②严重认知障碍、活动性感染、血液系统疾病或既往胸部放疗/化疗史;③伴有肺脓肿、肺栓塞等严重肺部合并症;④预计生存期 $< 3$  个月或研究中途主动退出。

表 1 两组基线资料比较( $n=40$ )

指标		对照组	观察组
性别/[例(%)]	男	21(52.50)	23(57.50)
	女	19(47.50)	17(42.50)
年龄/岁		68.78 $\pm$ 5.93	67.23 $\pm$ 5.82
病程/年		2.18 $\pm$ 0.65	2.23 $\pm$ 0.77
病理类型/[例(%)]	腺癌	27(67.50)	25(62.50)
	鳞癌	13(32.50)	15(37.50)
TNM 分期/[例(%)]	Ⅲ期	28(70.00)	30(75.00)
	Ⅳ期	12(30.00)	10(25.00)

### 1.2 治疗方法

两组患者均接受常规支持治疗(包括营养支持、补液调节与睡眠保障等)及精准放疗。精准放疗方案包括体部立体定向放疗与适形调强放疗:使用医科达 Infinity 直线加速器实施治疗,患者取仰卧位并以真空垫固定,配合主动呼吸门控系统以限制呼吸运动,每次治疗前均行锥形束 CT 图像验证;适形调强放疗亦采取仰卧位,以热缩体膜固定。所有患者行 CT 定位扫描(层厚与层间距均为 3 mm),图像传输至 MONACO 计划系统,进行靶区勾画:以影像学所见定义大体肿瘤体积,外扩 5~7 mm 并结合解剖结构修整为临床靶区,再外放 5 mm 形成计划靶体积,同时勾画患侧肺、对侧肺、心脏等危机器官。适形调强放疗总剂量为 54~63 Gy,分次剂量为 1.8~2.0 Gy,每周 5 次,总疗程 6~7 周。观察组在精准放疗基础上联合抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗:于放疗结束后至少间隔 2 周,予以卡瑞丽珠单抗 200 mg 静脉滴注(第 1 天给药,每 3 周重复),治疗持续至疾病进展或出现无法耐受的毒性反应为止。

### 1.3 观察指标

①临床疗效:于治疗结束后,参照文献[7]进行评估,分为完全缓解(目标病灶消失,维持时间 $\geq 4$  周)、部分缓解(目标病灶直径总和缩小 $\geq 50\%$ ,维持时间 $\geq 4$  周)、疾病稳定(变化介于部分缓解与疾病进展之间)及疾病进展(病灶直径总和增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶)。客观缓解率(objective response rate, ORR)(%)=(完全缓解病例数+部分缓解病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。②实验室指标:分别于治疗前及治疗 1 个月后,采集患者清晨空腹静脉血 5 mL(离心半径 10 cm, 3 500 r/min 离心 10 min),采用免疫荧光法检测血清肿瘤标志物糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及 CA199 水平;采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 百分比,并计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>;采用血液细胞分析仪检测淋巴细胞计数、中性粒细胞计数及血小板计数,并计算中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)和血小板-淋巴细胞比率(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)。③安全性:记录两组治疗期间出现的不良反应,包括放射性肺炎、胃肠道反应、血小板减少、骨髓抑制及白细胞减少等,参照 WHO 抗癌药物毒性反应分级标准进行统计。④生存情况:于治疗前及治疗后 3 个月采用 Karnofsky 功能状态评分(Karnofsky perform-

ance status, KPS)<sup>[8]</sup> 评估患者生存质量(总分 0~100 分,评分越高状态越好);所有患者疗程结束后均随访 1 年,统计 1 年生存率。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,行  $t$  检验;计数资料以例(%)表示,行  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

观察组患者的客观缓解率高于对照组( $P<0.05$ ;表 2)。

表 2 两组临床疗效比较( $n=40$ ) 例(%)

分组	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	客观缓解
对照组	0	22(55.00)	14(35.00)	4(10.00)	22(55.00)
观察组	2(5.00)	28(70.00)	7(17.50)	3(7.50)	30(75.00)

注:a 为  $P<0.05$ ,与对照组比较。

表 4 两组免疫功能和炎症指标比较( $n=40$ )

指标		CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NLR	PLR
对照组	治疗前	58.16±6.75	34.43±5.07	28.37±4.53	1.25±0.73	2.81±0.42	166.93±21.92
	治疗后	60.73±5.71 <sup>a</sup>	37.77±5.49 <sup>a</sup>	25.72±3.83 <sup>a</sup>	1.44±0.44 <sup>a</sup>	2.38±0.41 <sup>a</sup>	117.12±18.73 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	57.45±6.63	34.55±4.82	28.49±4.56	1.23±0.66	2.84±0.43	168.22±22.48
	治疗后	64.11±5.89 <sup>ab</sup>	41.23±5.78 <sup>ab</sup>	22.34±3.64 <sup>ab</sup>	1.73±0.54 <sup>ab</sup>	2.02±0.33 <sup>ab</sup>	108.77±16.75 <sup>ab</sup>

注:a 为  $P<0.05$ ,与同组治疗前比较;b 为  $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较。

### 2.4 两组 Karnofsky 评分比较

与治疗前比较,治疗后两组 Karnofsky 评分升高,且治疗后观察组高于对照组( $P<0.05$ ;图 1)。

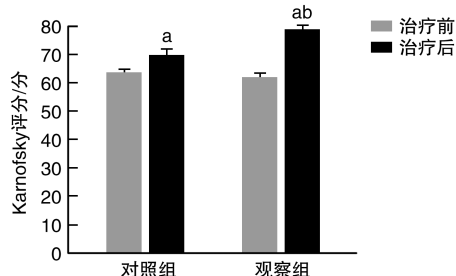


图 1 两组 Karnofsky 评分比较

a 为  $P<0.05$ ,与同组治疗前比较;b 为  $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较。

### 2.5 两组不良反应和生存情况比较

观察组 40 例患者中,出现放射性肺炎、血小板减少、胃肠道不适及白细胞减少各 1 例;对照组 40 例患者中,发生放射性肺炎 2 例,血小板减少、胃肠道不适、白细胞减少及骨髓抑制各 1 例。两组并发

### 2.2 两组血清肿瘤标志物比较

与治疗前比较,治疗后两组 CA199、CEA、CA125 降低,且治疗后观察组低于对照组( $P<0.05$ ;表 3)。

表 3 两组血清肿瘤标志物比较( $n=40$ )

分组		CEA/(ng/L)	CA199/( $\mu$ g/L)	CA125/( $\mu$ g/L)
对照组	治疗前	30.71±4.83	88.42±12.51	44.18±9.11
	治疗后	17.25±4.25 <sup>a</sup>	62.24±10.15 <sup>a</sup>	35.04±8.10 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	30.65±4.76	88.56±12.56	45.23±9.25
	治疗后	12.43±4.05 <sup>ab</sup>	50.23±9.99 <sup>ab</sup>	30.11±6.44 <sup>ab</sup>

注:a 为  $P<0.05$ ,与同组治疗前比较;b 为  $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较。

### 2.3 两组免疫功能和炎症指标比较

与治疗前比较,治疗后两组 CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高,CD8<sup>+</sup>、NLR、PLR 降低;且观察组较对照组变化更显著( $P<0.05$ ;表 4)。

症发生率比较,差异无统计学意义(10.00% 比 15.00%, $\chi^2=0.457$ , $P>0.05$ )。随访 1 年,对照组 1 年生存率为 70.00%(28/40),观察组 1 年生存率为 82.50%(33/40),观察组 1 年生存率高于对照组( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

随着医疗技术发展,肺癌治疗不断进步。NSCLC 是肺癌常见类型,中晚期 NSCLC 患者因肿瘤负荷大、手术难、传统放化疗疗效有限,预后差。目前,临床从单一药物疗法拓展到联合治疗,PD-1/L1 抑制剂与放疗结合展现出卓越的应用潜力和前景。近年来精准放疗技术为 NSCLC 治疗提供新思路,应用广泛。精准放疗是基于影像引导的高精度放射治疗技术,可精确定位和分布剂量,提高肿瘤照射剂量,减少正常组织损伤。与传统放疗相比,精准放疗能提高局部控制率,减少不良反应,改善生活质量。

研究发现,精准放疗不仅能有效清除局部肿瘤,还能激发机体免疫反应<sup>[9]</sup>。这表明放疗可通过特定机制刺激免疫细胞,增强其对肿瘤的认识和攻击能力。同时,免疫检查点抑制剂增强了放疗的远端效应,使放疗不仅能作用于照射区域内的肿瘤细胞,还能清除远处肿瘤细胞<sup>[10]</sup>。有研究指出,PD-1/PD-L1 阻断疗法通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的相互作用,解除肿瘤细胞对 T 细胞的抑制,使得 T 细胞能够识别并有效攻击肿瘤细胞<sup>[11]</sup>。有研究报道,肿瘤细胞侵入正常组织时会释放糖类抗原等物质<sup>[12]</sup>,检测这些肿瘤标志物可反映肿瘤对特定治疗的反应。本研究结果显示,观察组客观缓解率高于对照组,与治疗前比较,治疗后两组 CA199、CEA、CA125 降低,且治疗后观察组低于对照组,说明联合治疗能显著抑制肿瘤生长和扩散,使更多 NSCLC 患者肿瘤体积缩小甚至消失,改善临床状况和生存质量。原因在于精准放疗与抗 PD-1/L1 治疗结合,可显著增强免疫系统抗肿瘤能力。相比单独精准放疗,能更有效地抑制肿瘤生长,且作用范围更广,治疗效果更优。

有研究指出,中晚期 NSCLC 患者 T 细胞抗肿瘤活性会出现抑制现象,导致机体免疫应答能力降低。患者 CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 偏低,表明患者体内的免疫活化程度有所下降<sup>[13]</sup>。炎症反应新型指标 PLR 和 NLR,能有效反映整体免疫状态和炎症水平<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后两组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高,CD8<sup>+</sup>、NLR、PLR 降低;且观察组较对照组变化更显著。说明联合治疗通过 PD-1/L1 有效激活患者免疫反应,改善肿瘤微环境。原因在于:抗 PD-1/L1 治疗解除肿瘤细胞对 T 细胞的抑制,同时维持炎症反应以支持抗肿瘤免疫;精准放疗诱导肿瘤细胞免疫原性死亡,释放抗原和危险信号分子,增强抗原提呈,激活 T 细胞免疫。而单纯放疗可能引发放射性肺炎、食道炎等不良反应<sup>[15]</sup>。本研究治疗期间,两组并发症发生率比较,差异无显著性。随访发现,与治疗前比较,治疗后两组 Karnofsky 评分升高,且治疗后观察组高于对照组;观察组 1 年生存率高于对照组。这可能与联合疗法诱导长期免疫记忆、持续清除肿瘤细胞有关,其优势源于免疫系统激活与肿瘤微环境改善的协同效应。这一联合策略提示肿瘤治疗应兼顾直接杀伤肿瘤与调动机体免疫功能。未来需进一步探索联合治疗机制、优化放疗时间与剂量,并评估其长期疗效。

综上所述,精准放疗与抗 PD-1/L1 治疗联合应

用在中晚期 NSCLC 患者中疗效显著,可有效控制肿瘤进展,降低血清肿瘤标志物水平,增强免疫功能,降低炎症指标水平,并未增加治疗不良反应发生率,有助于改善预后。

#### [参考文献]

- [1] 张慧,王丽丽,张永欢,解建军. IL-17F、ANKRD49 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(3): 411-414.
- [2] 沈金闻,莫森. MRI 引导的体部立体定向放疗比较 CT 引导的体部立体定向放疗治疗前列腺癌: MIRAGE 随机临床研究解读[J]. 肿瘤学杂志, 2023, 29(10): 890-897.
- [3] 陈洁,刘德胜,贾钰铭,等. 卡瑞利珠单抗联合立体定向体部放疗治疗晚期寡转移非小细胞肺癌的有效性和安全性研究[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(6): 554-559.
- [4] 熊耀祖,全宇梭,周锡垒,等. 立体定向放疗与调强放疗治疗不适宜手术的 I 期非小细胞肺癌患者的疗效比较分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(5): 824-828.
- [5] 赵坤,苗健龙,屈光义. 免疫检查点抑制剂在 PD-L1 低表达/阴性晚期 NSCLC 患者中的治疗现状[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8248-8253.
- [6] 张家豪,张亚杰,李鹤成. 2020 年 V1 版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(6): 614-618.
- [7] 刘国志,厉兵城,张林,等. 外泌体程序性死亡受体配体 1 预测免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌疗效的研究进展[J]. 癌症进展, 2024, 22(10): 1053-1056.
- [8] FRIENDLANDER A H, ETTINGER R L. Karnofsky performance status scale[J]. Spec Care Dentist, 2009, 29(4): 147-148.
- [9] 陈焕,徐裕金. 免疫检查点抑制剂与放疗联合治疗局部晚期不可切除非小细胞肺癌的介入时机的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(12): 1110-1115.
- [10] 杜倩倩,黎国全,章贵昱,等. 立体定向放射治疗在寡转移性非小细胞肺癌治疗中的联合应用[J]. 安徽医药, 2024, 28(7): 1273-1277.
- [11] 李坪,孙晓南. 体部立体定向放射治疗联合免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌中的应用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(2): 116-120.
- [12] 苏旭军,叶建明,钱洪,等. 适形调强放疗联合顺铂为基础的化疗对 ≥5 cm 非小细胞肺癌患者生存质量和血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(5): 914-918.
- [13] 陈良新,孙鹏,胡中舟. 信迪利单抗联合化疗对晚期非小细胞肺癌肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1106-1108.
- [14] 邱鲁鹏,赵晓,刘茗露,等. PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(5): 411-418.
- [15] XU Z, LIANG J, FU R. Effect of PD-L1 expression for the PD-1/L1 inhibitors on non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on randomised controlled trials[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2023, 35(10): 640-651.

(此文编辑 朱雯霞)