

非小细胞肺癌脑转移放疗联合免疫治疗的疗效及 PD-L1 表达的关联性研究

净 净^{1,2}, 李皓静^{1,2*}, 杨 昊³, 何 敏², 武凯丽⁴, 色 汗^{2,5}, 王 琳^{2,5}, 桂晓梦^{1,2}, 李 凯^{1,2}, 高天宇^{2,5}, 杨 宏^{1,2*}

1. 内蒙古医科大学 内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010017
2. 内蒙古自治区人民医院 肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特 010017
3. 北京大学肿瘤医院内蒙古医院 放射治疗中心, 内蒙古 呼和浩特 010017
4. 内蒙古自治区人民医院 放射治疗科, 内蒙古 呼和浩特 010017
5. 包头医学院 研究生院, 内蒙古 包头 014040

摘要: **目的** 探讨颅脑放疗 (RT) 联合免疫治疗对非小细胞肺癌 (NSCLC) 伴脑转移患者的疗效及程序性死亡配体 1 (PD-L1) 表达水平对其预后的影响。**方法** 回顾性收集 2019 年 1 月—2024 年 12 月在内蒙古自治区人民医院接受 RT 联合免疫治疗的 NSCLC 脑转移患者, 按治疗时序分为同步组 (放疗与免疫治疗启动间隔 ≤ 2 周) 和序贯组 (放疗结束后 > 2 周启动免疫治疗), 根据肿瘤比例评分 (TPS) 值将 PD-L1 分为阳性组 ($\geq 1\%$ 组) 和阴性组 ($< 1\%$ 组)。比较 4 个亚组的颅内局部控制率 (iLC)、颅内无进展生存期 (iPFS)、总生存期 (OS) 及神经毒性 (放射性坏死、免疫相关脑炎) 发生率, 采用 Cox 回归分析生存预后因素, 采用 Logistic 回归分析神经毒性风险因素。**结果** 共纳入 46 例患者, 同步组 26 例, 序贯组 20 例; PD-L1 阳性组 20 例, 阴性组 26 例。同步治疗组中位 OS 显著优于序贯组 (28.20 个月 vs 24.95 个月, $P=0.012$)。PD-L1 阳性+同步组 OS 达 34.70 个月, 但该亚组神经毒性发生率较高 (55.6%)。**结论** 放疗与免疫治疗同时应用 (≤ 2 周) 可提高 NSCLC 伴脑转移患者的 iLC、iPFS 及 OS。放疗与免疫治疗的时序与 PD-L1 表达存在协同关联, PD-L1 阳性患者可能获益更多但面临神经毒性风险。本研究为临床优化免疫联合放疗策略、平衡疗效与毒性提供了探索性证据。

关键词: 非小细胞肺癌; 脑转移; 免疫治疗; 放疗时序; PD-L1 表达; 神经毒性

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2026)05 - 1670 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.018

Efficacy of radiotherapy combined with immunotherapy for non-small cell lung cancer with brain metastases and its correlation with PD-L1 expression

JING Jing^{1,2}, LI Haojing^{1,2}, YANG Hao³, HE Min², WU Kaili⁴, SE Han^{2,5}, WANG Lin^{2,5}, GUI Xiaomeng^{1,2}, LI Kai^{1,2}, GAO Tianyu^{2,5}, YANG Hong^{1,2}

1. Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010017, China
2. Department of Medical Oncology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China
3. Department of Radiation Oncology, Inner Mongolia Hospital of Peking University Cancer Hospital, Hohhot 010017, China
4. Department of Radiation Oncology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China
5. Graduate School, Baotou Medical College, Baotou 014040, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of cranial radiotherapy (RT) combined with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases, and to explore the prognostic impact of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression levels. **Methods** NSCLC patients with brain metastases who received cranial radiotherapy combined with immunotherapy

收稿日期: 2026-02-06

基金项目: 北京肿瘤防治研究会“CAPTRA-Lung 科研基金”项目 (CAPTRA-Lung2022001); 中央引导地方科技发展资金项目 (2024ZY0152); 内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术推广项目 (YSXH2024KYD03); 北京肿瘤防治研究会“CAPTRA-Lung 科研基金”项目 (CAPTRA-Lung2022002)

作者简介: 净 净 (1998—), 女, 硕士研究生, 医师, 研究方向为肿瘤的临床治疗与基础。E-mail: 1846789857@qq.com

***通信作者:** 杨 宏 (1979—), 女, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向为肿瘤的规范化治疗。E-mail: dryang20212021@163.com

李皓静 (1990—), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为肺癌的个体化治疗。E-mail: 614372911@qq.com

was retrospectively enrolled from Inner Mongolia People's Hospital from January 2019 to December 2024. Patients were divided into the concurrent group (interval between immunotherapy and radiotherapy ≤ 2 weeks) and the sequential group (immunotherapy initiated > 2 weeks after radiotherapy completion) according to the treatment sequence. Based on the tumor proportion score (TPS), PD-L1 expression was divided into the positive group ($\geq 1\%$) and the negative group ($< 1\%$). The intracranial local control rate (iLC), intracranial progression-free survival (iPFS), overall survival (OS), and incidence of neurotoxicity (radiation necrosis, immune-related encephalitis) were compared among the four subgroups. Cox regression analysis was used to identify prognostic factors for survival, and Logistic regression analysis was applied to analyze risk factors for neurotoxicity. **Results** A total of 46 patients were enrolled, including 26 in the concurrent group and 20 in the sequential group; Twenty in the PD-L1 positive group and 26 in the PD-L1 negative group. The median OS in the concurrent treatment group was significantly superior to that in the sequential group (28.20 months vs 24.95 months, $P = 0.012$). The OS of the PD-L1 positive + concurrent subgroup reached 34.70 months, but the incidence of neurotoxicity in this subgroup was higher (55.6%). **Conclusion** Concurrent administration of radiotherapy and immunotherapy (≤ 2 weeks) can improve iLC, iPFS, and OS in NSCLC patients with brain metastases. There is an interaction between the timing of radiotherapy and immunotherapy and PD-L1 expression. Patients with positive PD-L1 may benefit more but face an increased risk of neurotoxicity. This study provides exploratory evidence for clinically optimizing the strategy of immunoradiotherapy and balancing efficacy and toxicity.

Key words: non-small cell lung cancer; brain metastases; immunotherapy; radiotherapy timing; PD-L1 expression; neurotoxicity

非小细胞肺癌 (NSCLC) 占有肺癌病例的 85%，是我国癌症相关死亡的首要原因^[1]。NSCLC 具有极强的远处器官转移倾向，其中以脑转移尤为常见。约 10% 的 NSCLC 患者在确诊时即合并脑转移，而在疾病进展过程中，另有 20%~40% 的患者会发生脑转移^[2-3]。随着免疫检查点抑制剂 (ICIs) 在临床的广泛应用，NSCLC 患者的全身治疗疗效显著提升，但血脑屏障的存在及颅内免疫微环境的特殊性，使得脑转移患者的颅内疗效仍有待优化^[4]。放疗作为脑转移局部治疗的核心手段，可通过直接杀伤肿瘤细胞、破坏血脑屏障及诱导免疫原性死亡等机制，与免疫治疗产生协同效应，已成为 NSCLC 脑转移综合治疗的重要策略^[5-6]。本研究通过回顾性数据，深入探讨放疗与免疫治疗时序及程序性死亡配体 1 (PD-L1) 表达的交互作用对疗效及安全性的影响，旨在为临床制定兼顾疗效与安全的个体化治疗方案提供直接的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2019 年 1 月—2024 年 12 月在内蒙古自治区人民医院接受放疗联合免疫治疗的 NSCLC 脑转移患者，根据治疗时序分为同步组 (放疗与免疫治疗启动间隔 ≤ 2 周) 和序贯组 (放疗与免疫治疗启动间隔 > 2 周)。纳入标准：(1) 经组织病理学证实为 NSCLC (腺癌、鳞癌及其他类型)；(2) 经头颅磁共振成像 (MRI) 或增强计算机断层扫描 (CT) 确诊脑转移，存在可测量颅内病灶，疗

效评估依据神经肿瘤学脑转移疗效评价标准 (RANO-BM)；(3) 接受程序性死亡受体 1 (PD-1) /PD-L1 抑制剂免疫治疗，联合立体定向放疗 (SRT) 或全脑放疗 (WBRT)；(4) PD-L1 表达检测结果可用 (采用 28-8 抗体免疫组化检测，以肿瘤比例评分 (TPS) $\geq 1\%$ 为阳性阈值)；(5) 临床资料、治疗记录及随访数据完整；(6) 年龄 ≥ 18 岁，美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分 0~2 分。排除标准：(1) 未完成 RT 疗程或 ICIs 疗程 < 4 个周期；(2) 未行 PD-L1 检测；(3) 严重肝肾功能不全、自身免疫性疾病 (如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎) 等治疗禁忌；(4) 合并第二原发癌；(5) 随访资料不完整。本研究已经通过内蒙古自治区人民医院伦理审核 (伦理编号 202603803L)。

1.2 治疗方案

1.2.1 放疗方案 由放疗科医师结合颅内病灶数量、大小及患者体力状态制定个体化治疗计划，本研究主要采用 3 种放疗方案，具体如下：① SRT 治疗：用于寡转移 (病灶数 ≤ 3 个) 或单个病灶直径 ≤ 3 cm 患者，采用 27~60 Gy/3~15 次方案；② 全脑放疗治疗 (WBRT)：用于多发转移 (病灶数 > 3 个)、单个病灶直径 > 3 cm 或体力状态较差患者，采用 10~20 次 30~40 Gy 方案，常规分割剂量每次 2~3 Gy；③ SRT+WBRT：采用全脑 30~40 Gy 同步局灶 10~20 次 40~50 Gy 方案联合实施。所有患者均按既定方案完成全程放疗，治疗期间视病情酌情予脱水、利尿等对症干预，确保治疗有序推进。

1.2.2 免疫治疗 采用 PD-1 抑制剂或 PD-L1 抑制剂, 给药方案为标准剂量: 帕博利珠单抗(默沙东, 国药准字 HJ20160024) 2 mg·kg⁻¹ 每 3 周 1 次, 替雷利珠单抗(广州百济神州生物制药有限公司, 国药准字 S20190045) 200 mg 每 3 周 1 次, 卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字 S20190027) 200 mg 每 2 周 1 次, 信迪利单抗[信达生物制药(苏州)有限公司, 国药准字 S20180016] 200 mg 每 3 周 1 次, 阿替利珠单抗(罗氏集团, 国药准字 SJ20200004) 1 200 mg 每 3 周 1 次, 度伐利尤单抗(英国阿斯利康, 国药准字 SJ20190038) 1 500 mg 每 2 周 1 次。用药期间均定期完善血常规、肝肾功能、甲状腺功能、心肌酶谱检测及心电图等检查, 严密监测治疗相关安全性指标。持续治疗至疾病进展、出现不可耐受毒性或患者主动停药。

1.2.3 时序分组 参考国际多中心研究标准^[7-8], 同步治疗组定义为放疗与免疫治疗启动间隔≤2 周; 序贯治疗组定义为放疗完成后>2 周启动免疫治疗, 记录两组患者治疗间隔的具体天数。

1.3 疗效及安全性评价

1.3.1 疗效评价 依据实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST 1.1) 进行统一疗效评估, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。其中, CR 指所有靶病灶完全消失且无新病灶出现; PR 指所有可测量靶病灶的直径总和较基线缩小≥30%; SD 指靶病灶缩小未达 PR 标准或增大未达 PD 标准; PD 指靶病灶直径总和较基线增大≥20% (且绝对值增加≥5 mm) 或出现新病灶。颅内局部控制率(iLC)指治疗后 3、6、9、12 个月时颅内靶病灶无进展(CR+PR+SD)且无新病灶出现的患者比例; 颅内无进展生存期(iPFS)为从脑转移治疗开始至首次颅内进展或任何原因死亡的时间; 总生存期(OS)为从脑转移治疗开始至任何原因死亡或最后一次随访的时间。

1.3.2 安全性评价 对所有患者治疗期间及随访期内的不良事件进行评估和分级, 重点关注神经毒性, 包括: (1) 放射性坏死: 通过头颅 MRI[增强 T1 加权像+液体衰减反转恢复(FLAIR)序列]确诊, 表现为靶病灶区环形强化伴水肿, 排除肿瘤进展; (2) 免疫相关脑炎: 表现为头痛、意识障碍、癫痫发作等, 结合临床表现及头颅 MRI、脑脊液检查确诊, 排除感染及其他原因; (3) 其他神经毒性: 如放射性脑损伤(非坏死型)、周围神经病变等。不良

反应分级依据不良事件通用术语标准 5.0 版(CTCAE 5.0)标准, 分为 1~5 级, 重点分析≥3 级毒性发生率。

1.4 随访

采用住院、门诊复查及电话回访等方式对患者进行随访, 疗效及安全性随访结合头颅 MRI[增强 T1 加权像+FLAIR 序列+磁共振弥散加权成像(DWI)+磁共振波谱(MRS)]完成, 频率为治疗后每 3 个月随访 1 次, 若出现头痛、意识障碍等神经症状时随时加做头颅 MRI, 监测放射性坏死等迟发神经毒性的发生及演变, 病情变化时随时就诊。随访截止日期为 2025 年 12 月 31 日。

1.5 统计学方法及样本量估算

采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。计数资料以频数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并计算中位 iPFS(miPFS)、OS, 组间比较采用 log-rank 法。通过 Cox 比例风险回归模型分析 OS 的独立预后因素, 采用 Logistic 回归模型分析神经毒性的独立风险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

本研究为回顾性队列研究, 共纳入 46 例患者(同步组 26 例、序贯组 20 例), 以 OS 为主要终点行事后效能分析。基于本研究多因素 Cox 回归实际得出的风险比(HR)=0.28[95%置信区间(CI): 0.15~0.52], 设双侧 $\alpha=0.05$, 采用 Schoenfeld 公式计算得检验效能为 92.5%, 提示本研究满足临床回顾性研究的常规检验效能要求。

2 结果

2.1 患者基线特征

共纳入 46 例患者, 其中男性 33 例, 女性 13 例; 中位年龄 63 岁(44~80 岁); 其中同步组 26 例, 中位年龄 66(50~80)岁; 序贯组 20 例, 中位年龄 60(44~80)岁。两组患者基线特征(年龄、性别、吸烟史、ECOG 评分、病理类型、PD-L1 表达、转移灶数量、放疗模式等)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表 1)。

2.2 不同 PD-L1 亚组中时序模式对疗效的影响

2.2.1 全组疗效 截止 2025 年 12 月 31 日随访结束, 46 例患者全组 miPFS 为 15.1 个月(95% CI: 12.23~15.81), 中位 OS(mOS)为 27.55 个月(95% CI: 23.74~28.25); 治疗后 3 个月 iLC 为 93.48%, 6 个月 iLC 为 84.78%, 9 个月 iLC 为 76.09%, 1 年 iLC 为 63.04%; 1 年 iPFS 率为 63.04%, 1 年 OS 率

表 1 2 组 NSCLC 脑转移患者的基线特征

项目	同步组/例(占比/%)	序贯组/例(占比/%)	χ^2	P值	
性别	男	20 (76.9)	13 (65.0)	0.793	0.373
	女	6 (23.1)	7 (35.0)		
年龄	<65 岁	12 (46.2)	14 (70.0)	2.612	0.106
	≥65 岁	14 (53.8)	6 (30.0)		
吸烟	是	16 (61.5)	12 (60.0)	0.011	0.916
	否	10 (38.5)	8 (40.0)		
ECOG 评分	0~1分	19 (73.1)	13 (65.0)	0.348	0.555
	2分	7 (26.9)	7 (35.0)		
病理类型	腺癌	15 (57.7)	12 (60.0)	0.909	0.635
	鳞癌	9 (34.6)	5 (25.0)		
	其他	2 (7.7)	3 (15.0)		
PD-L1 表达	≥1%	9 (34.6)	11 (55.0)	1.911	0.167
	>1%~<50% (阳性组比例)	2 (22.2)	6 (54.5)		
	≥50% (阳性组比例)	7 (77.8)	5 (45.5)		
脑转移灶数量	<1%	17 (65.4)	9 (45.0)	0.006	0.938
	<3个	14 (53.8)	11 (55.0)		
	≥3个	12 (46.2)	9 (45.0)		
放疗模式	SRT	13 (50.0)	12 (60.0)	0.465	0.792
	SRT+WBRT	3 (11.5)	2 (10.0)		
	WBRT	10 (38.5)	6 (30.0)		
颅外转移	是	10 (38.5)	11 (55.0)	1.246	0.264
	否	16 (61.5)	9 (45.0)		
基因突变	EGFR突变	6 (23.1)	3 (15.0)	0.003	0.955
	KRAS突变	1 (3.8)	2 (10.0)		
	ALK融合	1 (3.8)	1 (5.0)		
	未检测或野生型	18 (69.2)	14 (70.0)		
联合化疗或靶向	是	15 (57.7)	12 (60.0)	0.025	0.875
	否	11 (42.3)	8 (40.0)		
合并心脑血管病	是	9 (34.6)	7 (35.0)	0.001	0.978
	否	17 (65.4)	13 (65.0)		

基因突变基线均衡性比较采用二分类 χ^2 检验 (EGFR/KRAS/ALK 阳性整体 vs 未做或野生型), 各突变亚型仅展示例数分布, 未行组间统计检验。

Binary χ^2 test was used for the comparison of baseline equilibrium of gene mutations (positive EGFR/KRAS/ALK vs undetected or wild type). Number distribution of each mutation subtype was shown only, and no statistical test was performed between groups.

为 95.65%。其中同步组 miPFS 显著长于序贯组 (15.55 个月 vs 12.75 个月, 95% CI: 13.55~17.91 vs 8.90~14.70, $P=0.027$) (图 1); 同步组 mOS 显著长于序贯组 (28.20 个月 vs 24.95 个月, 95% CI: 25.97~30.84 vs 18.94~26.78, $P=0.012$) (图 2), 差距均有统计学意义。同步组治疗后 3 个月、6 个月、9 个月、1 年 iLC 分别为 97.82%、95.65%、88.46%、84.78%; 序贯组治疗后 3、6、9、12 个月 iLC 分别为 90.00%、75.00%、60.00%、50.00%。

2.2.2 PD-L1≥1%亚组疗效 PD-L1≥1%的 20 例患者 miPFS 为 18.75 个月 (95% CI: 17.08~20.63), mOS 为 31.60 个月 (95% CI: 29.68~33.94); 其中

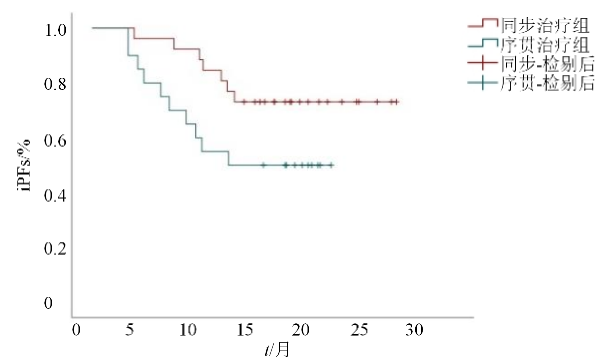


图 1 2 组 NSCLC 脑转移患者 iPFs Kaplan-Meier 曲线
Fig. 1 Kaplan-Meier curves of iPFs in patients with NSCLC and brain metastases in two groups

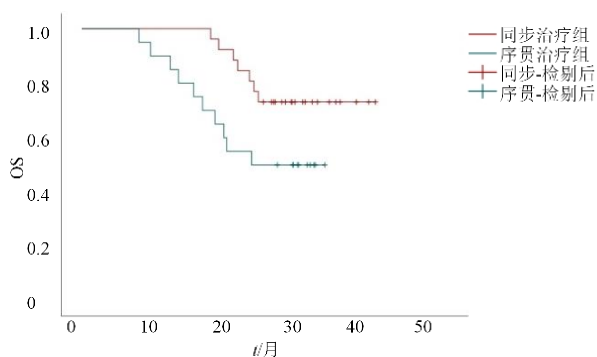


图 2 2 组 NSCLC 脑转移患者 OS Kaplan-Meier 曲线
Fig. 2 Kaplan-Meier curves of OS in patients with NSCLC and brain metastases in two groups

PD-L1 \geq 1%+同步治疗亚组和 PD-L1 \geq 1%+序贯治疗亚组 miPFS 为 (21.90 个月 vs 17.40 个月, 95% CI: 19.61~23.61 vs 14.53~18.67, $P=0.001$); mOS 分别为 (34.70 个月 vs 29.60 个月, 95% CI: 32.31~

37.59 vs 26.74~31.75, $P=0.001$)。两组 1 年 iLC 比较差异无统计学意义 (90.00% vs 90.91%, $P=0.888$)。在 PD-L1 \geq 50% 的患者中, 同步治疗亚组 mOS (34.70 个月) 显著优于序贯组 (28.9 个月, $P=0.008$), 1 年 iLC 达 85.71%, 仍高于序贯组的 80.00% ($P=0.815$)。

2.2.3 PD-L1 $<$ 1%亚组疗效 PD-L1 $<$ 1%的 26 例患者 miPFS 为 10.95 个月 (95% CI: 8.39~12.15), mOS 为 23.05 个月 (95% CI: 18.97~24.08); 其中 PD-L1 $<$ 1%+同步治疗亚组、PD-L1 $<$ 1%+序贯治疗亚组 miPFS 分别为 13.00 个月 vs 7.80 个月 (95% CI: 10.52~14.39 vs 4.59~9.01, $P=0.001$) mOS 分别为 25.90 个月 vs 15.30 个月 (95% CI: 23.01~26.88 vs 11.24~18.88, $P=0.001$)。两组患者 1 年 iLC (52.95% vs 22.22%, $P=0.360$) 比较, 差异无统计学意义 (表 2)。

表 2 4 组 NSCLC 脑转移患者疗效分析

Table 2 Efficacy analysis of four subgroups of patients with NSCLC and brain metastases

疗效评价	PD-L1 \geq 1%组 ($n=20$)			PD-L1 $<$ 1%组 ($n=26$)		
	同步组 (95% CI)	序贯组 (95% CI)	P 值	同步组 (95% CI)	序贯组 (95% CI)	P 值
miPFS/月	21.90 (19.61~23.61)	17.40 (14.53~18.67)	0.001	13.00 (10.52~14.39)	7.80 (4.59~9.01)	0.001
mOS/月	34.70 (32.31~37.59)	29.60 (26.74~31.75)	0.001	25.90 (23.01~26.88)	15.30 (11.24~18.88)	0.001
1y-iLC/%	90.00	90.91	0.888	52.95	22.22	0.360

亚组分析样本量较小, 结果属探索性发现; 1y-iLC 为治疗后 12 个月颅内局部控制率。

Sample size in subgroup analysis is relatively small, and results are exploratory findings; 1y-iLC refers to the 12-month intracranial local control rate after treatment.

2.3 不同 PD-L1 亚组中时序模式对安全性的影响

2.3.1 总体治疗相关不良事件 (TRAEs) 全组 46 例患者中, 任何级别 TRAEs 发生率为 76.1% (35/46), \geq 3 级 TRAEs 为 13.0% (6/46), 未发生治疗相关死亡。两组 TRAEs 谱相似, 但 \geq 3 级事件分布差异显著 ($P=0.021$), 提示治疗时序对严重毒性具有显著影响。最常见非神经毒性 TRAEs 为疲劳、甲状腺功能异常、皮疹、消化道反应、肝损害、低钠血症、肺炎、骨髓抑制等, 多数为 1~2 级, 经对症管理后缓解。

2.3.2 非神经毒性不良事件 同步组与序贯组在非神经毒性 TRAEs 的发生率上总体可比, 但未达到统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 3)。

2.3.3 神经毒性分层分析 全组神经毒性发生率为 23.9% (11/46), 其中 \geq 3 级神经毒性占 6.5% (3/46), 包括放射性坏死 2 例 (4.3%)、免疫相关脑炎 1 例 (2.2%), 未发生治疗相关死亡。按 PD-L1

表 3 非神经毒性 TRAEs 情况

Table 3 Non-neurologic TRAEs

不良反应类型	n/例 (占比/%)		
	同步组 ($n=26$)	序贯组 ($n=20$)	P 值
疲劳	14 (53.8)	11 (55.0)	0.558
甲状腺功能异常	15 (57.7)	10 (50.0)	0.489
皮疹	7 (26.9)	5 (25.0)	0.830
食欲减退	8 (30.8)	7 (35.0)	0.751
肝功能异常	5 (19.2)	5 (25.0)	0.778
低钠血症	3 (11.5)	2 (10.0)	0.923
\geq 3 级免疫性肺炎	2 (7.7)	0 (0)	0.430
\geq 3 级血液学毒性	3 (11.5)	1 (5.0)	0.699

表达与治疗时序进行四象限分层分析显示, PD-L1 阳性+同步组神经毒性风险最高。该亚组总神经毒性达 55.6% (5/9), 其中 \geq 3 级不良事件有: 放射性坏死 11.1% (1/9)、免疫相关脑炎 11.1% (1/9), 其他 3 组总神经毒性均低于 25% (表 4)。全组发生的

表 4 四亚组神经毒性分层分析

Table 4 Stratified analysis of neurotoxicity in four subgroups

神经毒性类型	PD-L1 \geq 1%亚组			PD-L1<1%亚组		
	同步组/例(占比/%)	序贯组/例(占比/%)	P 值	同步组/例(占比/%)	序贯组/例(占比/%)	P 值
	(n=9)	(n=11)		(n=17)	(n=9)	
总神经毒性	5 (55.6)	2 (18.2)	0.081	4 (23.5)	0 (0)	0.114
\geq 3级不良事件	2 (22.2)	0 (0)	0.099	1 (5.9)	0 (0)	0.458
其他任何级别神经毒性	3 (33.3)	2 (18.2)	0.436	3 (17.6)	0 (0)	0.180

2 例放射性坏死均出现于治疗后 3~6 个月, 1 例免疫相关脑炎出现于治疗后 2 个月, 符合放射性坏死迟发效应的临床特征; 所有神经毒性均经规范头颅 MRI 随访及症状监测早期检出, 经激素、抗血管生成药物等对症治疗后, 病灶均得到有效控制, 未出现远期神经功能进展, 随访期间未观察到迟发神经毒性的新发或加重。

不同放疗模式下神经毒性发生率无显著差异, 其中 SRT 组 20.0%(5/25)、WBRT 组 25.0%(4/16)、SRT+WBRT 组 20.0%(1/5)。且在各放疗剂量与分割模式下, 均未观察到神经毒性发生率随放疗剂量

升高或分割次数减少而上升的趋势。

2.4 预后及神经毒性的独立影响因素分析

2.4.1 OS 独立影响因素 对 46 例患者的 OS 进行单因素 Cox 回归分析 (表 5), 结果显示: PD-L1 表达 \geq 1%、同步治疗模式、脑转移灶数量 $<$ 3 个、ECOG 评分 0~1 分与更长的 OS 显著相关 (均 $P<$ 0.05); 年龄、性别、放疗技术、病理类型、EGFR/KRAS/ALK 等驱动基因突变状态与 OS 无显著关联 (均 $P>$ 0.05)。单因素分析中 $P<$ 0.05 的因素纳入多因素分析, 结果提示同步治疗 ($P=0.020$) 和 PD-L1 阳性 ($P=0.016$) 是 OS 的独立预后因素。

表 5 OS 的单因素及多因素 Cox 回归分析

Table 5 Univariate and multivariate Cox regression analysis of OS

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
年龄 $<$ 65 岁 vs \geq 65 岁	0.85 (0.33~2.21)	0.742	—	—
男性 vs 女性	0.65 (0.24~1.75)	0.391	—	—
吸烟 vs 不吸烟	0.93 (0.35~2.45)	0.886	—	—
同步治疗 vs 序贯	0.63 (0.39~0.92)	0.047	0.28 (0.15~0.52)	0.020
PD-L1 阳性 vs 阴性	0.52 (0.29~0.94)	0.031	0.48 (0.27~0.87)	0.016
WBRT vs SRT/SRS	1.38 (0.51~3.70)	0.524	—	—
脑转移灶 \geq 3 个 vs $<$ 3 个	2.45 (1.42~4.23)	0.001	2.19 (0.93~3.90)	0.150
ECOG 评分 \geq 2 分 vs 0~1 分	2.89 (1.65~5.06)	$<$ 0.001	1.99 (0.58~6.84)	0.273
腺癌 vs 非腺癌	1.01 (0.39~2.66)	0.979	—	—
驱动基因阳性 vs 阴性	0.77 (0.28~2.08)	0.601	—	—

2.4.2 神经毒性独立影响因素 以是否发生神经毒性为因变量, 纳入治疗时序、PD-L1 表达、脑转移灶数量、ECOG 评分、放疗技术等变量进行单因素 Logistic 回归分析。结果显示, 所有自变量均未成为神经毒性发生的独立影响因素 ($P>$ 0.05)。

3 讨论

NSCLC 是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 脑转移是其预后不良的常见并发症^[9]。当前, ICIs 联合放疗已成为 NSCLC 脑转移患者的重要治疗策略。多项研究^[10-12]证实该联合方案疗效优

于单一治疗。然而, 治疗时序与生物标志物 (如 PD-L1) 在联合治疗中的协同影响及其对疗效和安全性的作用, 尚需更多临床数据明确。基于此背景, 本研究回顾性分析 46 例患者的资料, 探讨同步与序贯放免联合治疗在不同 PD-L1 表达亚组中的疗效与安全性差异, 以期为临床制定个体化治疗提供依据。

本研究发现, 放疗与免疫治疗启动间隔 \leq 2 周的不同步模式是 NSCLC 脑转移患者 OS 的独立保护因素。同步组 miPFS 及 OS 分别为 15.55 个月和 28.20 个月, 较序贯组延长近 3~4 个月。且在治疗

后 3 个月至 1 年的全时间节点上, 同步组的颅内局部控制率均维持在 84% 以上的较高水平, 这一结果与近期多项研究^[13-15]相符。从作用机制分析, 放疗可直接杀伤肿瘤细胞、破坏血脑屏障以促进 ICIs 颅内渗透^[16], 还能诱导肿瘤细胞免疫原性死亡, 激活树突状细胞抗原提呈, 进而打破颅内免疫抑制微环境^[17]。Li 等^[18]在 NSCLC 脑转移动物模型中进一步证实, 放疗后肿瘤细胞释放的微粒可穿透血脑屏障, 诱导颅内肿瘤相关巨噬细胞从 M2 型极化为抗肿瘤的 M1 型, 招募更多 CD4⁺、CD8⁺T 细胞颅内浸润, 为二者协同增效提供了直接实验依据。上述协同效应具有明确的时间相关性, 序贯治疗因间隔过长, 放疗激发的免疫活化效应衰减, 难以与 ICIs 形成有效叠加, 这也提示临床中应尽量缩短放疗与免疫治疗的启动间隔, 以最大化协同增效作用, 为临床治疗方案的时序制定提供了直接的参考依据。

PD-L1 作为经典的免疫治疗疗效预测标志物, 在 NSCLC 脑转移患者中的表达具有重要临床意义^[19]。本研究首次在单中心数据中证实, PD-L1 阳性 (≥ 1%) 是 NSCLC 脑转移放免联合治疗后 OS 的独立预后因素, 且 PD-L1 阳性 + 同步治疗亚组为最佳获益人群, mOS 达 34.70 个月, 明确了该亚群为同步联合治疗的优势人群。值得注意的是, 即使在 PD-L1 阴性患者中, 同步治疗仍显著优于序贯治疗, 这提示放疗可能通过重塑颅内肿瘤免疫微环境, 在一定程度上克服 PD-L1 阴性患者对免疫治疗的原发性耐药, 这为传统免疫治疗低获益人群提供了新的治疗思路。此外, PD-L1 ≥ 50% 的高表达患者同步治疗的生存获益更显著, 提示 PD-L1 表达水平与联合治疗的获益程度可能存在正相关, 未来可探索以此为据的个体化方案。

安全性方面, 全组 TRAEs 发生率为 76.1%, ≥ 3 级仅 13.0%, 无治疗相关死亡。非神经毒性多为 1~2 级, 且同步与序贯组间发生率无显著差异, 表明同步治疗并未增加非神经毒性风险。但 PD-L1 阳性 + 同步治疗亚组神经毒性总发生率达 55.6% (5/9), 虽未达统计学差异 ($P=0.081$), 但临床信号明确。推测其机制为: PD-L1 阳性患者颅内预存免疫活性较高, 同步治疗时放疗诱导的免疫激活与 ICIs 的通路阻断效应叠加, 可能导致局部炎症反应过度, 进而损伤正常脑组织^[15-16]。因此, 对 PD-L1 阳性拟行同步治疗者, 需加强神经功能监测 (如增加头颅 MRI 频率、动态评估认知功能), 以平衡疗

效与安全性^[20]。本研究中不同放疗剂量、分割模式下神经毒性发生率无明显差异, 提示在规范剂量范围内, 放疗参数并非神经毒性发生的主要影响因素^[21]。无需因过度担忧神经毒性而调整放疗方案, 只需重点加强对 PD-L1 阳性同步治疗患者的神经毒性监测。此外, 本研究中所有放射性坏死均于治疗后 3~6 个月检出, 且经激素、抗血管生成药物对症治疗后控制良好, 未出现严重远期神经损伤。提示规范的头颅 MRI 随访和早期对症干预可有效管理迟发性神经毒性。

本研究中, 脑转移灶数量 < 3 个、ECOG 评分 0~1 分与更长 OS 相关, 而年龄、性别、病理类型、驱动基因突变状态对疗效无显著影响, 提示放免联合治疗的疗效稳定性较好, 不受上述基线因素限制。多因素分析证实, 同步治疗和 PD-L1 阳性表达 (尤其是 ≥ 50%) 是 OS 的独立预后因素, 为临床治疗决策提供了明确指导: 对于 NSCLC 脑转移患者, 无论病理类型和年龄如何, 若 PD-L1 阳性, 应优先考虑同步放免联合治疗; 即使 PD-L1 阴性, 同步治疗仍可作为优选方案, 以获得更优的生存获益及更佳的安全性^[22]。

本研究作为单中心回顾性研究, 存在一定局限性: 首先, 样本量相对有限, 各亚组病例数较少, 其分析属探索性结论; 其次, 本研究终点为放疗与免疫治疗时序及 PD-L1 表达水平的联合效应, 免疫药物种类非预设主要研究因素, 且所用药物均为临床一线标准用药、给药方案规范无偏倚, 故未对其开展亚组分析; 同时, 本研究临床观察显示不同放疗方案神经毒性发生率无明显差异, 但未对放疗剂量、分割模式做精准分层分析, 结论缺乏更细致的定量数据支撑; 此外, 本研究仅通过头颅 MRI 及临床症状监测神经毒性, 未采用标准化量表开展长期动态评估, 对毒性演变的精细化分析不足。未来需开展大规模前瞻性研究, 明确放免同步治疗的最佳时间窗; 优化头颅 MRI 随访频率、神经功能量表动态监测, 细化放疗参数、免疫药物种类的分层分析, 进一步完善放射性神经毒性的预测与防治体系, 以推动 NSCLC 脑转移综合治疗的精准化发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刁夏尧, 郭超, 金榆凯, 等. 中国癌症现状分析: 基于 2024 年全球流行病学数据 [J]. 癌症, 2025, 44(7): 350-369. Diao X Y, Guo C, Jin Y K, et al. Analysis of cancer status

- in China: Based on global epidemiological data in 2024 [J]. *Chin J Cancer*, 2025, 44(7): 350-369.
- [2] Zhang X, Yang L, Liu S, et al. Interpretation on the report of global cancer statistics 2022 [J]. *Chin J Oncol*, 2024, 46(7): 710-721.
- [3] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231.
Zheng R S, Chen R, Han B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *Chin J Oncol*, 2024, 46(3): 221-231.
- [4] Wang Y C, Chen R, Wa Y, et al. Tumor immune microenvironment and immunotherapy in brain metastasis from non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 829451.
- [5] Yang Y, Deng L, Yang Y F, et al. Efficacy and safety of combined brain radiotherapy and immunotherapy in non-small-cell lung cancer with brain metastases: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(2): 95-107.
- [6] Berger A, Mullen R, Bernstein K, et al. Extended survival in patients with non-small-cell lung cancer-associated brain metastases in the modern era [J]. *Neurosurgery*, 2023, 93(1): 50-59.
- [7] Weichselbaum R R, Liang H, Deng L F, et al. Radiotherapy and immunotherapy: A beneficial liaison? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(6): 365-379.
- [8] Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(5): 860-867.
- [9] Zhu Y X, He D M, Hou Z, et al. Clinical features, molecular biology, and the metastatic microenvironment in lung cancer brain metastases: Implications for treatment decisions [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(33): e02626.
- [10] Chen M, Wei L Y, Wang Q, et al. Efficacy of different therapies for brain metastases of non-small cell lung cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(4): 689-706.
- [11] Geng Y C, Zhang Q N, Feng S W, et al. Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(4): 1222-1239.
- [12] Porte J, Saint-Martin C, Frederic-Moreau T, et al. Efficacy and safety of combined brain stereotactic radiotherapy and immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer with brain metastases [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(9): 2249.
- [13] Lu R Y, Wang Z Q, Tian W T, et al. A retrospective study of radiotherapy combined with immunotherapy for patients with baseline brain metastases from non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 7036.
- [14] Liu H M, Meng C L, Zhao L J. Survival outcomes of local compared with systemic first treatment of non-small cell lung cancer brain metastases [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 706409.
- [15] Altan M, Wang Y, Song J, et al. Nivolumab and ipilimumab with concurrent stereotactic radiosurgery for intracranial metastases from non-small cell lung cancer: Analysis of the safety cohort for non-randomized, open-label, phase I/II trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(7): e006871.
- [16] Enright T L, Witt J S, Burr A R, et al. Combined immunotherapy and stereotactic radiotherapy improves neurologic outcomes in patients with non-small-cell lung cancer brain metastases [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(2): 110-119.
- [17] Kim D Y, Kim P H, Suh C H, et al. Immune checkpoint inhibitors with or without radiotherapy in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Diagnostics*, 2020, 10(12): 1098.
- [18] Li J, Bai M L, Jia W X, et al. Irradiated tumor cell-released microparticles enhance the therapeutic efficacy of PD-1 inhibitors by promoting M1-TAMs polarization in NSCLC brain metastases [J]. *Cancer Lett*, 2024, 598: 217133.
- [19] Adib E, Nassar A H, Bou Farhat E, et al. PD-L1, tumor mutational burden, and outcomes in NSCLC with brain metastases: A brief report [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2025, 6(4): 100797.
- [20] Li J T, Li W H, Xu S H, et al. Brain injury after cranial radiotherapy combined with immunotherapy for brain metastases in lung cancer: A retrospective study [J]. *Future Oncol*, 2023, 19(13): 947-959.
- [21] Abdulhaleem M, Johnston H, D'Agostino R, et al. Local control outcomes for combination of stereotactic radiosurgery and immunotherapy for non-small cell lung cancer brain metastases [J]. *J Neuro Oncol*, 2022, 157(1): 101-107.
- [22] Bodensohn R, Kolorz A, Reis J, et al. Timing of stereotactic radiosurgery within the first-line systemic treatment in non-small cell lung cancer brain metastases: A retrospective single-center cohort study [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2024, 13(7): 1635-1648.