

· 肿瘤治疗研究 ·

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250226.005

重新认识放射治疗在肿瘤综合治疗中的作用*

陈大卫^{1,2} 尚士洁¹ 于金明^{1,2**}

- 山东省肿瘤防治研究院(山东省肿瘤医院) 山东第一医科大学(山东省医学科学院) 山东省放射肿瘤学重点实验室, 济南 250117
- 山东省肿瘤防治研究院(山东省肿瘤医院) 山东第一医科大学(山东省医学科学院) 放疗科, 济南 250117

[摘要] 放射治疗(简称放疗)凭借其高效、精准、相对安全的特点,已经成为了现代肿瘤治疗中不可或缺的重要组成部分。随着医学研究的不断深入,放疗在肿瘤综合治疗中的应用价值得到了重新定位。其通过与化疗、靶向治疗及免疫治疗等方法协同应用,能够实现多重治疗目标,包括根治疾病、缓解症状、改善患者生活质量并延长生存期。因此,全面了解放疗的发展历程、作用原理、技术革新、协同治疗方式及未来发展前景,对于我们正确认识肿瘤治疗手段,提升患者生存率具有重要意义。

[关键词] 放疗;发展历程;联合治疗;未来发展方向

当下,恶性肿瘤已成为导致人类死亡的主要原因之一。放射治疗(简称放疗)与手术、药物并称恶性肿瘤三大治疗手段。放疗是一种利用各种射线(如高能 X 射线、 γ 射线、 β 射线、高能电子束、质子重离子等)产生的电离辐射对疾病(主要是恶性肿瘤)进行治疗的临床手段。近年来,随着计算机技术、影像诊断、医学物理及生物学的快速发展,恶性肿瘤治疗逐步迈入精准医学时代。围绕临床需求,各学科正致力于推动低毒高效的精准肿瘤放疗技术革新,使放疗在肿瘤治疗中占据了举足轻重的地位。

据统计,约有 60%~70% 的癌症患者在治疗过程中会接受某种形式的放疗。随着放疗技术的不断进步,其应用也越来越广泛,为肿瘤患者提供了更多的治疗选择和更好的生活质量。本文就放疗的过去、现在及未来进行梳理及探讨,重新认识放疗在肿

瘤综合治疗中的作用。

1 放疗的发展历程与基本原理

1.1 肿瘤放疗的发展历程

放疗是治疗肿瘤的重要手段之一,至今已有一百多年历史,其发展历程可分为以下几个阶段:

(1) 发现 X 射线

19 世纪晚期是放疗发展最重要的时期。1895 年 12 月德国物理学家伦琴发现了 X 射线^[1,2];1896 年人们利用 X 射线治疗了第一例晚期乳腺癌^[3];同年 6 月贝克勒尔发现了天然放射性^[4];1898 年法国波兰裔科学家居里夫妇分离出放射性核素镭,并首次提出“放射性”的概念,为放射诊断学和放射治疗学奠定了基础^[5];1899 年,在瑞典斯德哥尔摩,首次利用电离辐射治愈皮肤癌患者;1905 年,居里夫人

收稿日期:2024-11-30;修回日期:2025-02-21

* 本文根据国家自然科学基金委员会第 373 期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者,Email: sdyujinming@163.com

本文受到国家自然科学基金项目(82030082,82172676,82373217)的资助。

引用格式:陈大卫,尚士洁,于金明.重新认识放射治疗在肿瘤综合治疗中的作用.中国科学基金,2025,39(1):34-49.

Chen DW, Shang SJ, Yu JM. Re-evaluating the role of radiotherapy in comprehensive cancer treatment. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(1): 34-49. (in Chinese)

与其他科学家一起发明了将核素镭用铂金封装成管状线源的放射源^[6],用于治疗皮肤癌和宫颈癌,开发出近距离敷贴治疗和腔内放射治疗的新技术。然而,天然放射源存在能量低、不易控制、对深部肿瘤无效,仅适用于表浅病灶的缺点,限制了其临床应用。

(2) 初级放疗

20 世纪初至 40 年代为放疗的初级时代。1913 年 X 射线管研制成功,人类首次制造出可控制质和量的射线,1922 年 X 线机随之诞生。1923 年等剂量线分布图在放疗中首次应用,1934 年 Coutard 将常规分割照射应用到放疗计划中^[7],成为放疗的基本规范。1936 年 Moottram 等提出氧在放射敏感性中的重要性,开启了对于放疗作用机制和放疗生物学的研究。而后,放射物理剂量单位——“伦琴”的制定,使人类对放射线的测量得到统一。在此阶段,治疗设备以深浅部 X 线治疗机和人工操作镭锭为主,治疗肿瘤范围有限,主要治疗浅表肿瘤,且存在正常组织受损和肿瘤控制率低的问题。

(3) 常规放疗

20 世纪 50 年代至 90 年代放疗快速发展。1951 年,钴 60 远距离治疗机在加拿大问世,钴 60 治疗机能在给深部肿瘤照射 45~60Gy 剂量的同时保护皮肤。临床使用钴 60 远距离治疗机成功治愈霍奇金淋巴瘤,是肿瘤治疗的革新。20 世纪 50 年代至 70 年代,各种不同类型的医用加速器先后诞生,医用电子直线加速器可以输出不同能量的 X 线和电子射线,具有更高的能量和强度,逐步替代普通 X 线机及钴 60 治疗机。20 世纪 70 年代,利用先进的计算机技术,研制出了多叶光栅和三维光栅治疗计划系统,放疗逐步实现了从二维到三维的跨步。三维适形放疗技术基于 CT 三维引导,建立肿瘤三维结构,并在不同方向设置照射野,使得高剂量照射区与肿瘤靶区形状一致,减少周围正常组织受量。

(4) 现代放疗

20 世纪 90 年代后,随着放疗设备不断改进,放疗形成集影像、计算机和加速器于一体的现代放疗技术。束流调强放射治疗(Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)既具有三维适形放疗照射野形状与靶区形状一致的优势,又能够根据肿瘤靶区形状和靶区周围重要器官调节束流强度,从而达到最佳剂量分布^[8]。容积旋转调强放射治疗(Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)是 IMRT 的高级形式,VMAT 可在设定的角度范围内

对肿瘤进行旋转调强照射,在旋转照射过程中,射线束的剂量率、机架转速、MLC 叶片位置等参数可以进行动态调整^[9, 10]。立体定向放疗(Stereotactic Radiotherapy, SRT)分割次数少、单次剂量高且能精确靶向肿瘤,放射剂量在靶区外围迅速下降,最大限度地减少对附近正常组织和细胞的损害^[11]。SRT 最早应用于头部,扩展到体部被称为立体定向体部放疗(Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT)^[12]。2015 年,张玉蛟等指出在早期非小细胞肺癌患者中,SBRT 可以达到和手术相媲美的临床结果,被专门定义为立体定向消融放疗(Stereotactic Ablative Radiotherapy, SABR)^[13]。图像引导放疗(Image Guided Radiation Therapy, IGRT)是一种四维的放疗技术,在治疗前、治疗过程中利用各种先进的影像设备实时监控患者肿瘤及正常器官,同时根据器官位置的变化调整治疗条件,从而降低系统及摆位误差。由此产生自适应放疗(Adaptive Radiation Therapy, ART)技术,是在图像引导放射治疗基础上的进一步发展,利用计算机技术,根据放疗过程中肿瘤靶区和周围正常组织的解剖位置关系的变化,实时动态修正放疗计划,从而大大提高放疗的精确性^[14, 15]。质子放疗(Proton Radiotherapy, PRT)是指采用质子射线的放疗手段,质子射线和高能 X 线的主要区别是它进入体内的剂量分布,质子射线在进入体内后剂量释放不多而在到达它的射程终末时,能量全部释放,形成所谓的布拉格峰(Bragg Peak),因此可以更准确地控制辐射剂量并且减少对周围健康组织的损伤^[16-18]。重离子放疗使用碳离子等重粒子,进入人体后的深部剂量分布和质子类似,具有更高的相对生物效应,能够更有效地破坏肿瘤细胞的 DNA,尤其是对于缺氧或放射抵抗性肿瘤,重离子放疗显示出了优越的治疗效果^[19, 20]。

1.2 肿瘤放疗的基本原理

理解放疗的治疗机制,首先需要从其物理和生物学原理入手。

1.2.1 电离辐射的作用

电离辐射作用于生物大分子引起生物大分子的电离和激发是辐射生物效应的基础,其作用包括直接作用和间接作用。电离辐射的能量直接作用于生物大分子上,导致机体的核酸、蛋白质和酶类等分子结构改变和生物活性丧失,这种直接由射线造成的生物大分子损伤的作用方式称为直接作用。电离辐射直接作用于水,使水分子产生自由基,这些自由基能攻击生物大分子,引起后者的物理和化学变

化,促进细胞凋亡或衰老,这种作用方式称为间接作用。

1.2.2 电离辐射对细胞的损伤

(1) DNA 损伤及其修复

辐射具有致死和亚致死作用。修复不当的亚致死效应可导致基因组不稳定,并增加进一步辐射诱发恶性肿瘤的风险。一般认为,射线对细胞产生致死性损伤的主要靶点是 DNA。DNA 损伤有碱基损伤、DNA 链断裂(单链断裂和双链断裂)、DNA 链交联,其中双链断裂(Double-strand Breaks, DSB)是主要致死事件。通常单链断裂(Single-strand Breaks, SSB)可以被迅速修复,而 DSB 的修复更依赖于细胞的修复能力^[21-23]。

(2) 细胞其他大分子的损伤

辐射可使细胞蛋白质氧化、脱氢,导致蛋白质失活、结构改变、化学键的断裂,或引起蛋白质交联和聚合,从而影响蛋白质的正常功能^[24, 25]。辐射可使糖链断裂和失活,膜表面糖链是信号转导系统的重要组分,糖链改变将影响信号转导^[26]。辐射可使膜脂质过氧化,并诱导脂氧化酶和环氧化酶活性增加,使花生四烯酸产生包括前列腺素、血栓烷素、白三烯等炎症介质,它们作用于内皮细胞和白细胞,诱导炎症反应;同时还诱导基因表达,放大炎症反应^[27]。辐射还可破坏膜结构,改变膜结合酶、受体和离子通道,使细胞膜不能维持正常功能,线粒体膜破坏将影响能量代谢^[28]。

1.2.3 电离辐射的免疫调节作用

辐射还具有免疫调节作用,可以在恶性肿瘤细胞中诱导多种免疫原性和表型改变,重塑肿瘤微环境,促进或抑制先天免疫反应和适应性免疫反应^[29]。此外,免疫反应还与远隔效应(即放疗后非辐射导致的肿瘤的消退)有关^[30]。

1.2.4 电离辐射的旁观者效应

旁观者效应是指受照射细胞邻近的细胞也表现出辐射损伤诱导的应激反应,如诱导基因表达、基因突变、微核形成、细胞分化、细胞凋亡、恶性转化等。

1.2.5 分次放疗的生物学基础“4R”

早期临床实践发现分次给予一次照射的剂量,能够减轻不良反应。肿瘤细胞在分次照射中的反应主要包括四个方面,概括为“4R”,分别是亚致死性损伤的再修复(Repairment of Sublethal Damage)、细胞周期时相再分布(Redistribution within Cell Cycle)、乏氧细胞再氧合(Reoxygenation)、细胞再群体化(Repopulation),奠定了分次放疗的生物学基础。

2 放疗在肿瘤治疗中的作用

在肿瘤治疗的过程中,放疗是极为关键的一环。放疗,涵盖根治性、辅助性与姑息性放疗,其作用不容小觑。

2.1 根治性放疗

根治性放疗是指以治愈肿瘤为最终目标,采用足够高的放射剂量对肿瘤病灶进行精确照射,旨在彻底消灭肿瘤细胞,实现长期无病生存的一种放疗方式。其目的是完全控制或消除肿瘤,而不仅仅是缓解症状或改善生活质量^[31]。

对于一些放射敏感性高的肿瘤(如鼻咽癌、小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤),放疗本身可以达到治愈效果^[32-34]。在一些难以手术切除的部位(如前列腺癌、直肠癌的保肛治疗),根治性放疗通过精准定位肿瘤区域,避免正常组织过度损伤,保留重要器官功能^[35, 36]。根治性放疗通常应用于早期或局部进展期的肿瘤患者。对于早期癌症,例如早期前列腺癌、宫颈癌,通过单独的根治性放疗,治愈率与手术相当^[35, 37]。

2.2 辅助性放疗

辅助性放疗,包括新辅助放疗和辅助放疗。新辅助放疗是指在手术前给予的放疗,旨在缩小肿瘤体积,降低肿瘤分期,提高手术切除率,并减少术后复发的风险。例如,在局部晚期直肠癌中,新辅助放疗联合化疗已成为标准治疗方案^[38]。德国 CAO/ARO/AIO-94 试验显示,与术后放化疗相比,术前放化疗可显著降低局部复发率(6% vs. 13%),并减少治疗相关毒性^[39]。对于局部晚期食管癌,新辅助放疗联合化疗也被证明可以提高手术切除率和生存率^[40]。在局部晚期胰腺癌中,新辅助放疗联合化疗可能提高手术切除率并改善生存。研究显示,新辅助放疗联合化疗可使部分不可切除的胰腺癌转化为可切除^[41]。

辅助放疗是指在手术后给予的放疗,旨在消灭残余的微小病灶,降低局部复发的风险,提高患者的长期生存率。在乳腺癌保乳手术后,辅助放疗已被确立为标准治疗,可显著降低局部复发率,提高总体生存率。对于非小细胞肺癌,特别是术后病理证实存在高危因素的患者,辅助放疗可降低局部复发风险^[42]。在根治性前列腺切除术后,辅助放疗可降低生化复发风险,延长无病生存期^[43]。SWOG 8794 试验显示,辅助放疗可显著提高局部控制率和生化无病生存率^[44]。

2.3 姑息性放疗

姑息性放疗是指利用放疗治疗无法治愈的恶性肿瘤,与根治性放疗不同,姑息性放疗的目标是缓解症状、改善生活质量,而非治愈疾病。

姑息性放疗的常见作用有缓解疼痛、控制出血、减轻肿瘤压迫、改善呼吸困难等。骨转移是晚期恶性肿瘤患者疼痛的主要原因之一。姑息性放疗可有效减轻骨转移引起的疼痛,提高患者的活动能力,减少镇痛药的使用^[45]。研究表明,单次 8 Gy 的放疗可在 70% 以上的患者中达到疼痛缓解^[46]。对于脑转移或脊髓压迫的患者,姑息性放疗可减轻头痛、癫痫和运动障碍等症状。全脑放疗是多发性脑转移的标准姑息治疗方法,可改善神经症状,提高生活质量^[47]。对于少数脑转移灶的患者,SRT 可提供精确的高剂量照射,减少正常脑组织受量^[48]。恶性脊髓压迫是一种急症,及时的姑息性放疗可防止永久性神经损伤,减轻疼痛,改善运动功能^[49]。此外,姑息性放疗可有效控制肺、膀胱和消化道等部位恶性肿瘤引起的出血^[50-53]。对于由于恶性肿瘤压迫导致的气道阻塞或吞咽困难,放疗可缓解症状,改善患者的呼吸和进食能力^[54, 55]。

3 放疗与其他治疗方式的联合应用

在肿瘤综合治疗中,放疗作为一种局部精准治疗手段,与其他治疗方式(如化疗、靶向治疗和免疫治疗)的联合应用具有重要意义。这种联合治疗策略可以充分发挥各治疗方式的优势,克服单一治疗手段的局限性,从而显著提高治疗效果。

3.1 放疗与化疗的综合治疗

3.1.1 放疗与化疗联合作用的机制

化疗是一种全身治疗手段,其作用机制是药物通过血液循环到达全身,干扰肿瘤细胞分裂和复制的过程,从而杀死肿瘤细胞。化疗的效果取决于肿瘤病理类型、药物的作用机制、剂量、给药途径、患者的个体差异等。放疗与化疗联合作用的原理主要在于两者具有不同的作用机制,能够相互补充,增强抗肿瘤效果。放疗是一种局部治疗方法,利用放射线杀伤肿瘤细胞。化疗则是全身性治疗手段,通过使用化学药物在全身范围内杀死肿瘤细胞。

放疗与化疗协同作用的机制主要有以下几个方面。首先,放疗对处于不同细胞周期的肿瘤细胞敏感性不同,一些化疗药物(如替莫唑胺)可以诱导肿瘤细胞进入对放疗更敏感的 G2/M 期,增加放疗敏感性^[56]。另外,放疗引起的 DNA 损伤可以被肿瘤

细胞的修复机制修复,某些化疗药物(如铂类)可以抑制肿瘤细胞的同源重组修复和非同源末端连接修复等 DNA 损伤修复机制,从而增加放疗引起的 DSB 的积累,导致肿瘤细胞死亡^[57]。放疗和化疗还可以通过不同机制诱导肿瘤细胞凋亡,放疗主要通过直接破坏肿瘤细胞的 DNA 引起细胞凋亡,而化疗药物则可以通过激活凋亡信号通路、抑制抗凋亡蛋白的表达等多种途径协同诱导肿瘤细胞凋亡^[58]。

3.1.2 放疗与化疗联合治疗的临床应用

在局部晚期的鼻咽癌、直肠癌、食管癌、肺癌、宫颈癌等恶性肿瘤中,同步放化疗能够明显提高局部控制、提高疗效。比如,在 PACIFIC 研究发布前,同步放化疗已是局部晚期非小细胞肺癌的一线标准治疗。此外,一项纳入 64 例中晚期食管癌患者的研究中,放疗联合化疗组总有效率优于单纯放疗组(84.38% vs. 71.88%),2 年生存率高于单纯放疗组(65.63% vs. 40.63%, $P < 0.05$)^[59]。对于直肠癌,伊立替康/替吉奥化疗联合同期放疗治疗复发直肠癌,36 例患者中完全缓解率 8.3%,部分缓解率 36.1%,稳定疾病率 41.7%,伴有临床症状的 21 例患者中,症状缓解率达 81.0%^[60]。在 PORTEC-3 试验中,高风险子宫内膜癌患者放化疗对比单独放疗的 5 年总生存(Overall Survival, OS)率为 81.4% vs. 76.1%,5 年无进展生存(Progression-free Survival, PFS)率为 76.5% vs. 69.1%,有显著的生存获益^[61]。

放疗与化疗结合的次序、剂量、结合模式仍在不断探索。INTERLACE 试验中,局部晚期宫颈癌患者诱导化疗后同步放化疗组的 5 年 PFS 率为 72%,单纯放化疗组的 5 年 PFS 率为 64%,5 年 OS 率分别为 80% 和 72%^[62]。对于局部晚期直肠癌患者,诱导化疗后放化疗相比放化疗后巩固化疗,一项 CAO/ARO/AIO-12 和 OPRA 试验的汇总分析报告了巩固化疗的客观缓解率(Overall Response Rate, ORR)更高^[63]。对于局部晚期食管鳞癌同步放化疗中最佳放疗方案问题,我院牵头的一项研究比较了放疗的总剂量和照射野:高剂量(high-dose, HD)组 59.4 Gy vs. 标准剂量(Standard-dose, SD)组 50.4 Gy;累及野照射(Involved Field Irradiation, IFI)组 vs. 选择性淋巴结照射(Elective Nodal Irradiation, ENI)组。其中与 SD 相比,HD 改善 PFS(25.2 vs. 18.0 个月),但没有显著改善 OS;HD+IFI 组的存活率最好,而 SD+IFI 组的预后最差^[64]。

然而,需要注意的是,不同患者对同步放化疗的

反应存在显著个体差异,临床决策需要综合考虑患者的具体病情及身体状况。此外,联合治疗虽然能够提高疗效,但也可能增加副作用的复杂性和严重程度。因此,在治疗过程中必须加强对患者的密切监测,及时评估并调整治疗方案,以优化疗效并尽量减少不良反应。

3.2 放疗与靶向治疗的综合治疗

3.2.1 放疗与靶向治疗联合作用的机制

靶向治疗通过阻断肿瘤关键信号传导通路,识别并攻击肿瘤细胞上的特定分子、基因或蛋白质从而发挥作用。靶向药物种类包括小分子酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI)、单克隆抗体、内分泌治疗药物等,目前常见的有表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptors, EGFR)抑制剂、血管内皮生长因子受体(Vascular Endothelial Growth Factor Receptors, VEGFR)抑制剂、西妥昔单抗等。

放疗与靶向联合作用的原理在于,放疗主要利用放射线来杀灭肿瘤细胞,而靶向治疗是针对肿瘤细胞表面的特异性分子靶点抑制肿瘤生长。二者通过不同的机制共同作用于肿瘤细胞,发挥协同抗肿瘤效果。放疗与靶向联合作用的机制主要有以下几个方面。首先,放疗形成的DSB可诱导靶向治疗剂的聚集,增强靶向治疗剂与DNA结合的亲和力,阻碍DNA损伤修复,抑制放疗抵抗机制。例如,PARP(Poly ADP-ribose Polymerase)抑制剂抑制DNA修复,增强放疗敏感性^[65]。研究表明,PARP抑制剂与放疗联合治疗可显著改善局部晚期前列腺癌患者的存活率^[66]。另外,放疗能阻滞肿瘤细胞进入对放疗不敏感的细胞周期阶段,靶向治疗通过抑制关键细胞周期蛋白,进一步增强细胞周期阻滞^[67]。放疗可诱导血管生成因子的表达,促进血管生成,如VEGFR抑制剂可抑制血管生成,降低肿瘤氧合作用,从而增强放疗效果^[68]。放疗和靶向治疗还能影响肿瘤细胞的表观遗传调控。放疗可诱导DNA甲基化模式的变化,而靶向治疗可抑制表观遗传修饰酶,改变染色质结构,增强放疗敏感性^[68]。

3.2.2 放疗与靶向治疗联合治疗的临床应用

在多种恶性肿瘤的治疗中,放疗联合靶向治疗可以延长局部肿瘤控制的时间,降低死亡率,而且不会增加放疗相关的毒性反应。以肺癌为例,放疗联合靶向治疗缓解症状,延长生存期。LAURA研究是第一项探索不可切除的EGFR突变III期非小细胞肺癌靶向治疗的III期临床试验,结果表明在奥希

替尼巩固放化疗后的中位PFS为39.1个月,而放化疗组为5.6个月,显著改善PFS^[69]。我院牵头进行的RECELL试验纳入了40例不可切除的III期EGFR突变非小细胞肺癌患者,厄洛替尼联合放疗与同步放化疗相比,显著改善了PFS(24.5 vs. 9.0个月, $P < 0.001$),ORR别为70%和61.9%。该研究达到了主要终点PFS,表明EGFR-TKI联合放疗在治疗不可切除的III期携带EGFR突变的非小细胞肺癌优于同步放化疗^[70]。我院牵头的另一项多中心临床试验(NROGC-002)显示EGFR突变的寡转移非小细胞肺癌患者EGFR-TKI加用同步胸部放疗与单独TKIs相比,有显著更好的中位PFS(17.1 vs. 10.6个月)和中位OS(34.4 vs. 26.2个月)^[71]。一项真实世界研究表明,ALK阳性局晚期不可切除非小细胞肺癌在接受巩固ALK-TKI治疗时,与度伐利尤单抗或观察随访相比,真实世界PFS显著改善^[72]。

然而,放疗与靶向治疗联合也存在一定的风险,不同患者对联合治疗的反应差异较大,需要根据患者的病情、身体状态和分子生物学特征进行个体化治疗。目前对于放疗与靶向治疗联合的最佳方案仍在探索中,需要更多高质量的临床研究来确定最优的治疗组合和剂量分割模式,以进一步提高疗效并降低治疗相关风险。

3.3 放疗与免疫治疗的综合治疗

近年来多项研究发现,放疗能够通过调节局部以及全身免疫反应,发挥抗肿瘤免疫效应。而随着免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)的发展与推广,放疗的免疫调节效应以及放疗免疫联合应用的协同作用,逐渐成为临床上关注的热点问题。

3.3.1 放疗与免疫治疗联合作用的机制

放疗除了引起免疫抑制效应外^[73, 74],也有激活人体免疫系统的潜力,这为免疫治疗与不同形式的放疗相结合提供了理论基础。研究表明,放疗可以重塑肿瘤微环境增强免疫治疗敏感性^[75]。辐射诱导的DSB通过ATM/ATR/Chk1激酶上调了肿瘤细胞上程序性死亡配体1(Programmed Death Ligand 1, PD-L1)的表达^[76]。除了对肿瘤细胞的直接辐射损伤,放疗还会引发一系列免疫介导的抗肿瘤生物效应^[77-81]。例如,放疗可以诱导免疫原性细胞死亡和抗原释放^[82],上调肿瘤细胞上的MHC-I分子^[83]。另外,放疗通过影响免疫循环步骤,激发强有力的抗肿瘤免疫反应^[77, 84]。这些效应包括增强肿瘤抗原的释放与呈递^[85, 86]、促进免疫细胞的启

动与活化^[87, 88]、促进树突状细胞成熟、增加肿瘤浸润淋巴细胞的密度^[89, 90]、促进 T 细胞识别肿瘤细胞并增强特异性 T 细胞浸润与迁移^[87, 91]。放疗和抗 PD-L1 抗体协同也可减少肿瘤浸润性髓源性抑制细胞的局部积累,改变肿瘤免疫微环境^[92]。此外,双重 ICIs 联合放疗可增强非冗余免疫机制中的抗肿瘤免疫反应,其中放疗可增强 T 细胞抗原受体库多样性,抗细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen-4, CTLA-4) 主要抑制调节性 T 细胞,抗 PD-L1 逆转 T 细胞耗竭^[93]。这种重编程的肿瘤微环境能够将免疫细胞浸润较少的“冷”肿瘤转化为淋巴细胞浸润丰富的“热”肿瘤,这一关键作用已被广泛研究并普遍认可^[94, 95]。

3.3.2 放疗与免疫治疗联合治疗的临床应用

局部放疗与免疫治疗相结合可有效增强肿瘤的治疗效果,二者的结合,既是强强联合,又是优势互补。2021 年,Theelen 等人首次临床证实了放疗联合免疫治疗(Radiotherapy Combined with Immunotherapy, iRT)可增强远隔效应,进而使患者临床疗效倍增^[96]。晚期非小细胞肺癌患者放疗后给予帕博利珠单抗治疗,可使中位 PFS(4.4 vs. 2.1 个月, $p=0.019$)和中位 OS(10.7 vs. 5.3 个月, $p=0.026$)比未接受放疗的患者显著延长^[97]。此外, iRT 还在黑色素瘤和一些实体瘤治疗方面取得了巨大的成功^[98-101]。

目前, iRT 在临床上的应用,主要有三种形式:先放疗再免疫治疗的序贯治疗;免疫治疗之后再同时放疗的诱导治疗;同时开展放疗和免疫治疗的同步治疗^[102]。因此,我们需要关注的难点和重点问题之一是联合的“同时”或“序贯”的最佳时机^[103]。近日,于金明院士团队成果表明,阿得贝利单抗联合化疗序贯胸部放疗可显著改善广泛期小细胞肺癌患者预后^[104]。意向治疗人群的中位 PFS 达 10.1 个月,中位 OS 达 21.4 个月,1 年、2 年 OS 率分别为 74.1%和 39.7%;同时该治疗方案显示出良好的耐受性, ≥ 3 级肺炎发生率仅 6%^[104]。一项前瞻性、单臂、多中心 II 期临床试验表明,不可手术的局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗后进行度伐利尤单抗巩固治疗的有效性和安全性均良好,1 年的 PFS 率为 75%^[105]。Ross 等人的研究表明, III 期不可手术非小细胞肺癌同步放化疗前后使用阿替利珠单抗诱导和巩固治疗是安全有效的^[106]。SPRINT 研究发现,对于 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的不可手术局部晚期非小细胞肺癌患者,帕博利珠单抗诱导免疫治疗后放疗

(豁免化疗)有效性高,安全性良好^[107]。一项关于转移性胆道癌的 II 期临床研究评估双免疫疗法(纳武利尤单抗联合伊匹木单抗)与 SBRT 的临床疗效和安全性,结果显示 SBRT/纳武利尤单抗/伊匹木单抗组比 SBRT+纳武利尤单抗组有更高的临床获益率(CR+PR+SD)(31.0% vs. 10.5%),但未显著改善中位 OS(5.4 vs. 4.7 个月)^[108]。此外,有学者指出,我们除了关注放疗联合免疫的最佳时机外,放疗和免疫疗法的剂量选择也不容忽视。有研究报道,一项 I 期临床试验评估了在联合化疗和随后的巩固免疫治疗下放疗分次剂量递增的可行性,研究采用了大分割放疗和加量放疗的方法,结果表明 5 Gy 的单次剂量至总剂量 60 Gy 的方案耐受性良好,并在 ORR 和生存结局方面显示出良好的前景^[109]。值得关注的是,放疗联合免疫领域还有大量的临床试验正在进行,这些数据有助于选择最优 iRT 模式。

虽然放疗和各种免疫疗法的结合是对抗恶性肿瘤的一种有前途的方法。但并非所有临床试验都表明放疗和免疫治疗相结合可以提高生存率。一项涉及前列腺癌的 III 期试验表明,在多西他赛治疗后进展的患者中,放疗联合伊匹木单抗与单纯放疗组相比, OS 无显著差异^[110]。临床前证据表明,大分割放疗与 ICIs 联合应用可显著增强肿瘤控制^[111]。然而,在头颈部鳞状细胞癌中,纳武单抗和 SBRT 协同作用的临床试验未能改善患者预后^[112]。转移性去势抵抗前列腺癌患者接受 300cGy $\times 10$ 剂量放疗联合 sipuleucel-T 组的 PFS 中位数与单纯 sipuleucel-T 组相当^[113]。

由此可见,放疗与免疫治疗是否协同作用与多种因素有关。放疗的免疫调节效应具有双面性^[74, 114]。在一定剂量和分割方式下,放疗也会削弱免疫系统^[115, 116],这迫使我们不得不思考,如何更好地优化 iRT 的抗肿瘤效果? 放疗联合免疫治疗的应用仍有许多问题亟待解决,如人群选择、联合治疗模式、放疗剂量和分割方式、不良反应的处理以及免疫治疗介入时机等。因此,需制定规范化的指导意见,为临床诊疗提供专业指引,以使患者最大程度获益。从现有的发展趋势来看,无论是放疗还是免疫治疗,其单独或联合应用均将持续向更为个体化的治疗方向迈进。

总之,放疗是肿瘤治疗的重要手段,通过高能辐射线精准杀伤肿瘤细胞,与其他治疗方法结合,可显著提高恶性肿瘤治愈率。在生物机制上,放疗通过

DNA 损伤、肿瘤微环境调控及免疫系统激活,与化疗、靶向治疗和免疫治疗协同增效。放疗作为综合治疗的核心手段,将在肿瘤治疗的多学科领域中持续发挥关键作用^[117]。

4 放疗技术的最新突破与未来发展方向

随着信息技术和肿瘤治疗领域的飞速进步,放疗已迈入一个崭新的时代。本节将围绕“质子治疗和重离子治疗”“FLASH 放疗”“自适应放疗”“人工智能与大数据的应用”“放疗与新兴治疗手段的联合应用”以及“分子靶向放疗的探索”六大主题,深入探讨技术革新如何推动放疗的发展。

4.1 质子治疗和重离子治疗

放疗是肿瘤治疗的重要手段,而质子治疗和重离子治疗(尤其是碳离子治疗)作为该领域的创新技术,因其卓越的剂量控制和生物学效应而备受关注^[118]。质子治疗因其独特的物理特性,能够在肿瘤深度释放最大剂量,同时在肿瘤后方迅速下降,从而减少对周围正常组织的损伤^[119]。碳离子治疗则因其更高的生物学效应和精确的剂量分布,对于传统放疗难以治疗的肿瘤方面显示出潜在的治疗优势^[120]。

质子治疗技术的最新进展集中在提高治疗效率和降低成本。全球质子治疗中心数量正逐渐增加,但与常规 X 射线放疗设施相比,仍显不足^[121]。技术革新,如固定束治疗的发展,不依赖于庞大、重型和昂贵的治疗机架,有助于缩小患者需求与治疗可及性之间的差距^[122]。碳离子治疗在剂量分布、治疗计划和束流传输方面取得了显著的技术进步^[123]。

质子治疗和重离子治疗的未来发展方向包括技术创新、临床试验和国际合作。技术创新方面,研究者正在探索更小型化、成本效益更高的设备以及一体化多离子装置等,以适应标准治疗室的需求并逐步替代部分光子射线放疗^[124]。临床试验方面,质子放疗由于其精准性能够减少对正常组织和器官的辐射,从而降低副作用,如质子放疗能降低前列腺癌治疗的泌尿生殖系统和胃肠道毒性。重离子放疗在治疗难治性肿瘤(如复发性鼻咽癌、脊索瘤、胶质瘤等)方面表现出显著优势^[117]。Hu 等采用碳离子治疗 206 例局部复发鼻咽癌患者,结果碳离子放疗可大幅提高局部复发鼻咽癌患者的生存率和毒性^[118]。尽管现有的临床研究已表明质子放疗和重离子放疗在某些肿瘤类型中相较于传统光子放疗具有显著优势,但未来仍需开展更多高质量的随机对照试验,以

进一步明确质子放疗和重离子放疗在不同肿瘤类型中的临床价值和潜在风险^[125]。国际合作方面,通过共享数据和经验,可以加速这些技术的发展和全球应用^[126]。

4.2 FLASH 放疗

FLASH 放疗以其独特的超高剂量率(UHDR,通常 ≥ 40 Gy/s)在放疗领域引起了革命性的关注。与传统放疗相比,FLASH 放疗能够在保持对肿瘤细胞的杀伤效果的同时,显著减轻对正常组织的损伤,这一现象被称为 FLASH 效应^[127]。

在最新的研究中,FLASH 放疗的保护机制被认为与氧气消耗和自由基反应密切相关。在超高剂量率下,FLASH 放疗可能迅速消耗局部氧气,产生短暂的局部缺氧状态,这种状态对正常组织具有保护作用,而对肿瘤组织的影响较小^[128]。此外,FLASH 放疗对 DNA 的损伤模式及其修复途径的影响也成为研究的热点。一些研究表明,FLASH 放疗可能减少 SSB 的产生,而对 DSB 的影响则不明显^[129]。在免疫反应方面,FLASH 放疗可能通过影响肿瘤微环境中的免疫细胞组成,特别是 T 淋巴细胞的招募,从而影响抗肿瘤免疫^[130]。此外,有研究提出 FLASH 放疗可能对循环免疫细胞具有保护作用,减少了对免疫系统的破坏^[119]。

尽管实验室研究取得了积极成果,但 FLASH 放疗的临床应用仍面临诸多挑战。不同的肿瘤部位和类型对剂量分布和穿透力的要求各不相同,因此如何优化 FLASH 放疗设备以满足广泛的临床需求,还需在设备设计、放射源选择和治疗流程方面进行全面优化。此外,确定 FLASH 放疗的最佳参数,包括总剂量、剂量率、照射时间和分割等,也是未来研究的关键^[120]。

4.3 自适应放疗

ART 作为一种创新的治疗策略,已经成为放疗领域的一个重要发展方向。ART 的核心在于实时监测肿瘤和周围组织的变化,动态调整治疗计划,以提高放疗的精确性和有效性^[121]。这种治疗方式的出现,标志着放疗从静态治疗计划向动态、个性化治疗计划的转变。

ART 结合了先进的成像技术,IGRT 技术已经能够实现对肿瘤位置和形状的实时监测。通过每日的影像反馈,ART 可以对治疗计划进行调整,以确保肿瘤始终位于放射野内^[122]。磁共振引导的自适应放射治疗(MRgART)技术的出现,为 ART 提供了更高的软组织对比度和更精确的肿瘤定位。

MRgART 技术能够实时监测肿瘤和正常组织的变化,为 ART 提供了更为精确的影像指导^[122]。人工智能(Artificial Intelligence, AI)技术的发展为 ART 提供了强大的数据处理能力和更快速、更准确的治疗计划调整方案^[123]。

尽管 ART 技术已经取得了显著的进展,但其未来发展仍面临一些挑战和机遇。未来的 ART 将更加依赖于 AI 技术,以实现治疗计划的自动化和智能化。多模态影像融合技术的发展,将为 ART 提供更为精确的肿瘤定位和生物学特征信息^[124]。为了验证 ART 的临床效果,需要进行大规模的随机对照试验。这些试验将为 ART 的临床应用提供更有力的证据支持^[125]。尽管 ART 技术具有显著的临床优势,但其高昂的成本限制了其在临床上的广泛应用。未来的研究需要探索降低成本的方法,使更多的患者能够接受这种先进的治疗^[126]。

4.4 人工智能与大数据的应用

随着信息技术的持续进步,AI 和大数据技术在肿瘤放疗领域也日益成熟。目前,AI 在放疗中的应用主要集中在三个阶段:治疗准备、治疗执行以及治疗效果评估。

在治疗准备阶段,精确勾画危及器官(organs at risk, OARs)和肿瘤靶区并完成剂量设计至关重要,然而伴随放疗精准度的不断提升,这一过程变得更加精细且耗时。对于 OARs,目前广泛应用的可变形医学图像配准(Deformable Medical Image Registration, DIR)技术相较于早期的自动分割方法能够区分强度相近的器官或组织^[127]。AI 的引入,进一步提升了 OARs 自动勾画的准确性和效率。近年来,已有多项研究报道采用深度学习(Deep Learning, DL)方法进行图像分割^[128, 129]。其中 Xiao 等人基于 2D U-net 和 3D U-net 构建的自动分割模型,在膀胱、小肠、直肠等 OARs 的分割精度上表现优异,并显著缩短了勾画时间^[129]。对于肿瘤区域的勾画,肿瘤边界通常缺乏明显的影像学特征,往往需要汇总多种影像学信息和患者的临床特征,并结合放疗医师的临床经验来确定。目前 AI 在肿瘤区域自动勾画方面仍需进一步研究。然而,在脑转移瘤等边界清晰的肿瘤中,AI 勾画特异性良好,外部验证结果积极,显示其在清晰边界肿瘤靶区勾画中的潜力^[130]。此外,AI 也可以辅助物理师完成剂量设计,AI 通过学习 CT 影像的轮廓和剂量分布,能够在输入新的 CT 影像后自动生成剂量分布,生成的治疗计划可与 RapidPlan 相媲美^[131]。

在治疗执行阶段,锥形束计算机断层扫描(Cone Beam Computed Tomography, CBCT)图像引导是目前放疗使用最广的图像引导技术,然而相较于普通 CT, CBCT 的图像精度较低。近期研究发现,利用 AI 学习 CT 图像与 CBCT 图像间的转换关系,可以从 CBCT 生成类似 CT 的图像,从而提高 CBCT 的准确性^[132]。对于活动度较大的肿瘤,动态肿瘤追踪照射技术能有效提升放疗的精准度,有研究发现可以通过无标记的 X 射线投影图像实时图像追踪,并利用 AI 补偿设备的时间延迟,有望实现无创、高精度的肿瘤动态追踪^[133]。AI 在处理和整合多类型数据方面的独特优势为 ART 提供了重要帮助,同时通过 AI 进行治疗准备可以有效缩短 ART 的时间。

在放疗的评估阶段,以深度学习为代表的 AI 技术,能够有效地将剂量相关特征参数与临床特征、基因组特征等非剂量相关特征参数综合考虑,筛选出核心参数构建模型,有助于预测患者的治疗效果和不良事件的发生。这使得临床医生能够调整治疗计划、进行早期干预,提高患者的治疗舒适度、减少治疗费用并延长患者的生存期。

总而言之,AI 和大数据技术在肿瘤放疗领域具有巨大潜力,但它们的应用仍面临挑战。首先是在大数据的积累、患者背景信息的收集以及将治疗计划与疾病结果相关联方面存在困难。同时,自动化特征的可重复性依赖于图像生成过程,如何提高模型在不同中心、设备间的稳定性仍需进一步探索。

4.5 放疗与新兴治疗手段的联合应用

放疗具有独特的免疫激活能力,包括上调 MHC I 类分子表达、促进肿瘤抗原的释放等,因此放疗与细胞治疗联合可能具有更强的肿瘤杀伤能力。一例直肠癌伴肝转移的患者,在直肠病灶接受放疗后,给予细胞因子诱导的杀伤细胞治疗,实现了原发病灶的缓解和肝转移病灶的消失,这提示了放疗和细胞治疗联合治疗的潜力^[134]。近期研究发现,在血液系统肿瘤中,放疗与嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T)治疗具有协同增强抗肿瘤效果。桥接治疗是单个核细胞采集后、CAR-T 细胞回输前给予的治疗,将放疗作为桥接治疗,在大 B 细胞淋巴瘤中被证实可以安全有效地提高肿瘤控制^[135]。此外,一项包含 14 例非霍奇金淋巴瘤患者的小样本回顾性研究发现,放疗可能是 CAR-T 治疗进展后的一种有效的补救策略^[136]。在实体瘤领域,尽管目前还处于临床前研究阶段,但多

项报道表明放疗可以增强肿瘤细胞对 CAR-T 治疗的敏感性,并促进 CAR-T 向肿瘤的浸润^[137-139]。CAR-NK 治疗作为新兴的细胞疗法,在临床前研究中也显示出与放疗联合前景广阔^[140]。综上所述,放疗联合细胞治疗在血液系统肿瘤中已初见成效,在晚期、难治性、复发性肿瘤中具有良好的协同抗癌作用,与此同时在实体瘤中,病例报道及多项临床前研究也显示联合治疗具有巨大潜力。

4.6 分子靶向放疗的探索

硼中子俘获治疗(Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)是一种结合了靶向治疗和放疗的新型肿瘤治疗方法。其原理是利用含硼化合物(目前主要是 BPA(硼苯丙氨酸)和 BSH(巯基十二硼酸钠))在肿瘤和普通组织中的分布差异,通过中子射线进行照射,诱发富集在肿瘤细胞内的硼-10 发生核反应,产生高线性能量传输(Linear Energy Transfer, LET)射线,其传输路径小于单个肿瘤细胞的直径,从而达到精准杀伤肿瘤细胞、而几乎不损伤周围正常细胞的作用^[141]。BNCT 主要用于复发头颈部肿瘤、恶性脑胶质瘤、恶性黑色素瘤等对常规治疗反应不佳或已经抵抗的肿瘤。最新临床结果显示,对于局部晚期或复发性且无法手术切除的头颈部肿瘤患者,BNCT 的 ORR 可达到至 80.5%,其中完全缓解率为 44.4%,部分缓解率为 36.1%^[142]。对于复发和初治的胶质母细胞瘤患者,BNCT 治疗显著延长了患者的生存时间^[143, 144]。除此以外,黑色素瘤的 BNCT 也在多个中心展现出可喜的治疗效果^[145, 146]。尽管 BNCT 已经取得了显著的进展,但其广泛应用仍面临若干挑战。首先,产生中子束的设备需要进一步研究和改进,以增强治疗的效率和稳定性。其次,硼药的选择性摄取是 BNCT 的核心,不同肿瘤和组织对硼药的吸收效率存在差异,因此,开发新一代具有更高选择性的硼药对于 BNCT 的推广至关重要。

除了通过分子靶向药物为放射治疗提供“靶子”,还可以通过分子探针优化放疗方案、预测放疗效果。既往研究显示,经典的 ¹⁸F-FDG 探针成像可用于评估肿瘤对放疗的反应性及识别残余活性肿瘤组织,在非小细胞肺癌放疗中,依据 FDG PET-CT 结果进行的局部剂量调整已被证实能安全有效地提高肿瘤的局部控制率^[147]。乏氧组织对放疗的反应性较差,靶向乏氧的探针对于患者放疗敏感性有一定的预测效果^[147]。然而,目前尚缺乏能够特异性识别放疗敏感性的探针,并且现有探针的非特异性聚

集问题也亟需进一步研究以解决。

总体来看,AI 和大数据在提升放疗效率和个体化治疗中扮演着重要角色,细胞治疗等新兴治疗手段与放疗的联合应用在提高肿瘤控制方面具有巨大潜力,而 BNCT 等分子靶向放疗技术虽处于发展阶段,却为传统治疗手段反应不佳的肿瘤患者带来了新的希望。这些新技术和新疗法为放疗的发展提供了新方向,对推进精准放疗具有重要意义。

5 结 语

通过科学技术的发展,肿瘤治疗已经不再是单一的路径选择,而是一个多学科、多手段的综合治疗过程。作为肿瘤治疗三大支柱之一,放疗在现代医学中始终扮演着不可或缺的重要角色。无论是作为根治性治疗手段,还是与其他治疗方法的联合应用,放疗都表现出卓越的疗效和广泛的适用性。展望未来,放疗技术将继续通过不断地创新与演进,进一步提升治疗的精准性、高效性和个性化水平。新技术与新策略,如 FLASH 放疗、ART、BNCT 及放疗与免疫、细胞治疗手段的联合,将为更多的肿瘤患者带来全新的治疗机遇。而 AI 和大数据的广泛应用,也将在放疗全流程的优化和个性化决策中发挥至关重要的作用。我们相信,随着医学的不断进步,肿瘤将不再是绝症,而放疗也将继续在这一历史进程中发挥重要作用。

参 考 文 献

- [1] Wilhelm konrad roentgen-the centennial of his birth-semicentennial of the X-rays. JAMA, 2020, 323(15): 1512.
- [2] 强永刚. X射线的发现与早期不正当应用——纪念伦琴发现 X射线 120 周年. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36(2): 154—160.
Qiang YG. Discovery of X rays and its unjustifiable application in its early years——Commemorating the 120 anniversary of discovery of X-rays by Roentgen. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2016, 36(2): 154—160. (in Chinese)
- [3] Kemerink M, Dierichs TJ, Dierichs J, et al. First-generation X-ray system. Radiology, 2011, 260(2): 611—612.
- [4] JÖNSSON B A. Henri Becquerel's discovery of radioactivity - 125 years later. Physica medica: PM: an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology; official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB), 2021, 87: 144—6.

- [5] 刘斌, 刘元方. 约里奥·居里夫妇与人工放射性——纪念人工放射性发现 60 周年. *大学化学*, 1995, 10(3): 62—64.
Liu B, Liu YF. Jorio Curie couple and artificial radioactivity-Commemorating the 60th anniversary of the discovery of artificial radioactivity. *University Chemistry*, 1995, 10(3): 62—64. (in Chinese)
- [6] Novak D. The early history of radiotherapy. *Histoire Des Sciences Medicales*, 1982, 17(Spec 2): 262—264.
- [7] Laugier A. The first century of radiotherapy in France. *Bulletin de L'Academie Nationale de Medecine*, 1996, 180(1): 143—160.
- [8] Bortfeld T. IMRT: a review and preview. *Physics in Medicine and Biology*, 2006, 51(13): R363—R379.
- [9] Gedam VR, Pradhan A. Comparison of three radiotherapy techniques volumetric modulated arc therapy with variable and constant dose rate and intensity-modulated radiotherapy for the irradiation of five cancer sites. *Journal of Biomedical Physics & Engineering*, 2024, 14(4): 335—346.
- [10] Chen D, Shao BC, Soon YY, et al. Dosimetric comparison between Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) vs dual arc Volumetric Arc Therapy (VMAT) for nasopharyngeal cancer (NPC): Systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 2023, 54(1): 167—177.
- [11] Solberga T, Selcha M, Smathersa J, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy: rationale and methods. *Medical Dosimetry*, 1998, 23(3): 209—219.
- [12] Timmerman RD, Kavanagh BD. Stereotactic body radiation therapy. *Current Problems in Cancer*, 2005, 29(3): 120—157.
- [13] Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(6): 630—637.
- [14] Lavrova E, Garrett MD, Wang YF, et al. Adaptive radiation therapy: a review of CT-based techniques. *Radiology Imaging Cancer*, 2023, 5(4): e230011.
- [15] Glide-Hurst CK, Lee P, Yock AD, et al. Adaptive radiation therapy (ART) strategies and technical considerations: a state of the ART review from NRG oncology. *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, 2021, 109(4): 1054—1075.
- [16] Greco C, Wolden S. Current status of radiotherapy with proton and light ion beams. *Cancer*, 2007, 109(7): 1227—1238.
- [17] Yan SS, Ngoma TA, Ngwa W, et al. Global democratisation of proton radiotherapy. *The Lancet Oncology*, 2023, 24(6): e245—e254.
- [18] Dell'Oro M, Short M, Wilson P, et al. Normal tissue tolerance amongst paediatric brain tumour patients- current evidence in proton radiotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2021, 164: 103415.
- [19] Mohamad O, Yamada S, Durante M. Clinical indications for carbon ion radiotherapy. *Clinical Oncology*, 2018, 30(5): 317—329.
- [20] Jang JY, Kim K, Chen MF, et al. A meta-analysis comparing efficacy and safety between proton beam therapy versus carbon ion radiotherapy. *Cancer Medicine*, 2024, 13(3): e7023.
- [21] Huang RX, Zhou PK. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5(1): 60.
- [22] Mavragani IV, Nikitaki Z, Souli MP, et al. Complex DNA damage: a route to radiation-induced genomic instability and carcinogenesis. *Cancers*, 2017, 9(7): 91.
- [23] McLaughlin M, Patin EC, Pedersen M, et al. Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 2020, 20(4): 203—217.
- [24] Fricke H. Effect of ionizing radiation on protein denaturation. *Nature*, 1952, 169(4310): 965—966.
- [25] Tuieng RJ, Cartmell SH, Kirwan CC, et al. The effects of ionising and non-ionising electromagnetic radiation on extracellular matrix proteins. *Cells*, 2021, 10(11): 3041.
- [26] Tang L, Wei F, Wu YF, et al. Role of metabolism in cancer cell radioresistance and radiosensitization methods. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2018, 37(1): 87.
- [27] Yang PF, Li J, Zhang TY, et al. Ionizing radiation-induced mitophagy promotes ferroptosis by increasing intracellular free fatty acids. *Cell Death and Differentiation*, 2023, 30(11): 2432—2445.
- [28] Li JM, Wang YH, Shen WH, et al. Mitochondria-modulating liposomes reverse radio-resistance for colorectal cancer. *Advanced Science*, 2024, 11(18): e2400845.
- [29] Zhang ZF, Liu X, Chen DW, et al. Radiotherapy combined with immunotherapy: the dawn of cancer treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 258.
- [30] Shang SJ, Liu J, Verma V, et al. Combined treatment of non-small cell lung cancer using radiotherapy and immunotherapy: challenges and updates. *Cancer Communications*, 2021, 41(11): 1086—1099.
- [31] Delaney G, Jacob S, Featherstone C, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*, 2005, 104(6): 1129—1137.
- [32] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2022 版). *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(9): 611—622.

- Chinese Association for Therapeutic Radiation Oncologists (CATRO), Chinese Society for Therapeutic Radiation Oncology (CSTRO). Chinese guidelines for radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma (2022 Edition). Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2022, 29(9): 611—622. (in Chinese)
- [33] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版). 协和医学杂志, 2022, 13(4): 549—570. General Office of the National Health Commission, PRC. Clinical practice guideline for primary lung cancer (2022 Version). Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2022, 13(4): 549—570. (in Chinese)
- [34] 淋巴瘤诊疗规范(2018年版). 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(4): 50—71. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of malignant lymphoma (2018 Edition). Journal of Multidisciplinary Cancer Management (Electronic Version), 2019, 5(4): 50—71. (in Chinese)
- [35] Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncology, 2016, 17(8): 1047—1060.
- [36] Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17, 346 patients. Radiotherapy and Oncology, 2009, 92(1): 4—14.
- [37] Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015, 2015(2): Cd008285
- [38] 高卫峰, 李会晨. 直肠癌新辅助放疗临床效果的评估. 中国肿瘤临床, 2015, 42(6): 360—362. Gao WF, Li HC. Clinical evaluation of rectal cancer after neoadjuvant chemoradio-therapy. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2015, 42(6): 360—362. (in Chinese)
- [39] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. The New England Journal of Medicine, 2004, 351(17): 1731—1740.
- [40] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国食管癌放射治疗指南(2022年版). 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(11): 641—657. Chinese Association for Therapeutic Radiation Oncologists (CATRO), Chinese Society for Therapeutic Radiation Oncology (CSTRO), Chinese Anti-Cancer Association Committee on Radiation Oncology. Chinese guidelines for radiotherapy of esophageal cancer (2022 Edition). Journal of International Oncology, 2022, 49(11): 641—657. (in Chinese)
- [41] Springfield C, Ferrone CR, Katz MHG, et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. Nature Reviews Clinical Oncology, 2023, 20(5): 318—337.
- [42] 钱浩, 蒋国梁, 王丽娟, 等. 51例非小细胞肺癌术前放疗的疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志, 1995, 4(4): 223—225. Qian H, Jiang GL, Wang LJ, et al. An analysis of pre-operative radiotherapy on 51 cases of non-small cell lung cancer (NSCLC). Chinese Journal of Radiation Oncology, 1995, 4(4): 223—225. (in Chinese)
- [43] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国前列腺癌放射治疗指南(2020年版). 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(5): 323—337. Chinese Association for Therapeutic Radiation Oncologists (CATRO), Chinese Society for Therapeutic Radiation Oncology (CSTRO), Chinese Anti-Cancer Association Committee on Radiation Oncology. Chinese guidelines for radiotherapy of prostate cancer (2020 Edition). Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2021, 28(5): 323—337. (in Chinese)
- [44] Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA, 2006, 296(19): 2329—2335.
- [45] Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics, 2011, 79(4): 965—976.
- [46] Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. Journal of Clinical Oncology, 2007, 25(11): 1423—1436.
- [47] Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. Practical Radiation Oncology, 2012, 2(3): 210—225.
- [48] Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. Lancet Oncology, 2014, 15(4): 387—395.
- [49] Andrew Loblaw D, Perry J, Chambers A, et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. Journal of Clinical Oncology, 2005, 23(9): 2028—2037.
- [50] Song J, Brown C, Dennis K, et al. Palliative radiotherapy for haemostasis in malignancy: a systematic review. Clinical Oncology, 2023, 35(9): e478—e488.
- [51] Ali A, Song YP, Mehta S, et al. Palliative radiation therapy in bladder cancer—importance of patient selection: a retrospective multicenter study. International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics, 2019, 105(2): 389—393.

- [52] Yu J, Jung J, Park SR, et al. Role of palliative radiotherapy in bleeding control in patients with unresectable advanced gastric cancer. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 413.
- [53] Veluthattil AC, Sudha SP, Kandasamy S, et al. Effect of hypofractionated, palliative radiotherapy on quality of life in late-stage oral cavity cancer: a prospective clinical trial. *Indian Journal of Palliative Care*, 2019, 25(3): 383—390.
- [54] Johnson AG, Soike MH, Farris MK, et al. Efficacy and survival after palliative radiotherapy for malignant pulmonary obstruction. *Journal of Palliative Medicine*, 2022, 25(1): 46—53.
- [55] Martin EJ, Bruggeman AR, Nalawade VV, et al. Palliative radiotherapy versus esophageal stent placement in the management of patients with metastatic esophageal cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2020, 18(5): 569—574.
- [56] Narayan RS, Fedrigo CA, Brands E, et al. The allosteric AKT inhibitor MK2206 shows a synergistic interaction with chemotherapy and radiotherapy in glioblastoma spheroid cultures. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 204.
- [57] 刘明博. 放疗化疗联合应用诱导肺癌细胞死亡及其机制研究. 长春: 吉林大学, 2011.
Liu MB. Studies on the lung cancer cell death induced by radiotherapy combined with chemotherapy and related mechanisms. Changchun: Jilin University, 2011. (in Chinese)
- [58] Hennequin C, Guillermin S, Quero L. Combination of chemotherapy and radiotherapy: a thirty years evolution. *Radiothérapie*, 2019, 23(6/7): 662—665.
- [59] 史志敏, 卢丽娜, 湛海波. 调强放疗联合辅助化疗治疗食管癌的临床疗效观察. *中国继续医学教育*, 2017, 9(34): 72—73.
Shi ZM, Lu LN, Shen HB. The effect of intensity modulated radiotherapy combined with adjuvant chemotherapy on esophageal cancer. *China Continuing Medical Education*, 2017, 9(34): 72—73. (in Chinese)
- [60] 龚敏勇, 徐欢, 段训凰, 等. 伊立替康/替吉奥化疗联合同期放疗治疗复发直肠癌的临床效果. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(11): 114—115, 119.
Gong MY, Xu H, Duan XH, et al. Clinical efficacy of irinotecan/tiglo chemotherapy combined with concurrent radiotherapy for recurrent rectal cancer. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2014, 18(11): 114—115, 119. (in Chinese)
- [61] de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(9): 1273—1285.
- [62] McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2024, 404(10462): 1525—1535.
- [63] Fokas E, Williams H, Diefenhardt M, et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: Pooled analysis of the CAO/ARO/AIO-12 and the OPRA randomized phase 2 trials. *European Journal of Cancer*, 2024, 210: 114291.
- [64] Zhang J, Li MH, Zhang KX, et al. Concurrent chemoradiotherapy of different radiation doses and different irradiation fields for locally advanced thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, multicenter, phase III clinical trial. *Cancer Communications*, 2024, 44(10): 1173—1188.
- [65] Peng CJ, Wu Y, Yang Y, et al. Using ultrasound-targeted microbubble destruction to enhance radiotherapy of glioblastoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2021, 147(5): 1355—1363.
- [66] Rivero Belenchón I, Congregado Ruiz CB, Saez C, et al. Parp inhibitors and radiotherapy: a new combination for prostate cancer (systematic review). *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(16): 12978.
- [67] Li MY, Liu JQ, Chen DP, et al. Radiotherapy induces cell cycle arrest and cell apoptosis in nasopharyngeal carcinoma via the ATM and Smad pathways. *Cancer Biology & Therapy*, 2017, 18(9): 681—693.
- [68] Liu SS, Wu F, Zhang YL, et al. Apatinib combined with radiotherapy enhances antitumor effects in an *in vivo* nasopharyngeal carcinoma model. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1073274820922553.
- [69] Banna GL, Addeo A. Osimertinib after chemoradiotherapy in stage III EGFR-mutated NSCLC. *The New England Journal of Medicine*, 2024, 391(16): 1555.
- [70] Xing LG, Wu G, Wang LH, et al. Erlotinib versus etoposide/cisplatin with radiation therapy in unresectable stage III epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, open-label, phase 2 trial. *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, 2021, 109(5): 1349—1358.
- [71] Sun HF, Li MH, Huang W, et al. Thoracic radiotherapy improves the survival in patients with EGFR-mutated oligo-organ metastatic non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors: a multicenter, randomized, controlled, phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2025, 43(4): 412—421.

- [72] Nassar AH, Jayakrishnan R, Feng J, et al. Consolidation ALK tyrosine kinase inhibitors versus durvalumab or observation after chemoradiation in unresectable stage III ALK-positive NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, 2025, 20(1): 109—118.
- [73] Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2004, 58(3): 862—870.
- [74] Lin L, Kane N, Kobayashi N, et al. High-dose per fraction radiotherapy induces both antitumor immunity and immunosuppressive responses in prostate tumors. *Clinical Cancer Research*, 2021, 27(5): 1505—1515.
- [75] Goff PH, Zeng J, Rengan R, et al. Radiation and modulation of the tumor immune microenvironment in non-small cell lung cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 2021, 31(2): 133—139.
- [76] Sato H, Niimi A, Yasuhara T, et al. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 1751.
- [77] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2013, 39(1): 1—10.
- [78] Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *The Lancet Oncology*, 2009, 10(7): 718—726.
- [79] Brix N, Tiefenthaler A, Anders H, et al. Abscopal, immunological effects of radiotherapy: narrowing the gap between clinical and preclinical experiences. *Immunological Reviews*, 2017, 280(1): 249—279.
- [80] Onate AJ, Clark PA, Morris ZS. Using radiation therapy to prime and propagate an anti-tumor immune response against brain tumors. *Neuromolecular Medicine*, 2022, 24(1): 3—7.
- [81] Meric-Bernstam F, Larkin J, Tabernero J, et al. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. *The Lancet*, 2021, 397(10278): 1010—1022.
- [82] Golden EB, Frances D, Pellicciotta I, et al. Radiation fosters dose-dependent and chemotherapy-induced immunogenic cell death. *Oncoimmunology*, 2014, 3: e28518.
- [83] Zeng H, Zhang WJ, Gong Y, et al. Radiotherapy activates autophagy to increase CD8⁺ T cell infiltration by modulating major histocompatibility complex class-I expression in non-small cell lung cancer. *The Journal of International Medical Research*, 2019, 47(8): 3818—3830.
- [84] Park B, Yee C, Lee KM. The effect of radiation on the immune response to cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(1): 927—943.
- [85] Lin WZ, Xu YY, Chen XC, et al. Radiation-induced small extracellular vesicles as “carriages” promote tumor antigen release and trigger antitumor immunity. *Theranostics*, 2020, 10(11): 4871—4884.
- [86] Sharabi AB, Nirschl CJ, Kochel CM, et al. Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune responses *via* cross-presentation of tumor antigen. *Cancer Immunology Research*, 2015, 3(4): 345—355.
- [87] Gupta A, Probst HC, Vuong V, et al. Radiotherapy promotes tumor-specific effector CD8⁺ T cells *via* dendritic cell activation. *Journal of Immunology*, 2012, 189(2): 558—566.
- [88] Zhou ZQ, Zhao J, Hu K, et al. Single high-dose radiation enhances dendritic cell homing and T cell priming by promoting reactive oxygen species-induced cytoskeletal reorganization. *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, 2021, 109(1): 95—108.
- [89] Anitei MG, Zeitoun G, Mlecnik B, et al. Prognostic and predictive values of the immunoscore in patients with rectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 2014, 20(7): 1891—1899.
- [90] Kovács A, Stenmark Tullberg A, Werner Rönnerman E, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery depending on the presence of tumor-infiltrating lymphocytes: a long-term follow-up of the SweBCG91RT randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(14): 1179—1187.
- [91] Marciscano AE, Ghasemzadeh A, Nirschl TR, et al. Elective nodal irradiation attenuates the combinatorial efficacy of stereotactic radiation therapy and immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, 2018, 24(20): 5058—5071.
- [92] Deng LF, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(2): 687—695.
- [93] Victor CT, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*, 2015, 520(7547): 373—377.
- [94] Wang J, Zhang JX, Wen WT, et al. Exploring low-dose radiotherapy to overcome radio-immunotherapy resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2023, 1869(7): 166789.
- [95] Demaria S, Coleman CN, Formenti SC. Radiotherapy: changing the game in immunotherapy. *Trends in Cancer*, 2016, 2(6): 286—294.
- [96] Theelen WSME, Chen DW, Verma V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 9(5): 467—475.
- [97] Correction to *Lancet Oncol* 2017; 18: e143-52 [J]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(5): e242.

- [98] Chen DW, 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. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2020, 8(1): e000492.
- [99] Lin ZY, Cai M, Zhang P, et al. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2021, 9(11): e003554.
- [100] Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, et al. A prospective clinical trial combining radiation therapy with systemic immunotherapy in metastatic melanoma. *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, 2016, 96(3): 578—588.
- [101] Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab and multisite stereotactic body radiotherapy in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(16): 1611—1618.
- [102] Yang H, Jin T, Li MQ, et al. Synergistic effect of immunotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer: current clinical trials and prospective challenges. *Precision Clinical Medicine*, 2019, 2(1): 57—70.
- [103] Xia WY, Feng W, Zhang CC, et al. Radiotherapy for non-small cell lung cancer in the immunotherapy era: the opportunity and challenge—a narrative review. *Translational Lung Cancer Research*, 2020, 9(5): 2120—2136.
- [104] Chen DW, Zou B, Li BT, et al. Adebrelimab plus chemotherapy and sequential thoracic radiotherapy as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): a phase II trial. *eClinicalMedicine*, 2024, 75: 102795.
- [105] Nakamichi S, Kubota K, Misumi T, et al. Phase II study of durvalumab immediately after completion of chemoradiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: TORG1937 (DATE study). *Clinical Cancer Research*, 2024, 30(6): 1104—1110.
- [106] Ross HJ, Kozono D, Wang XF, et al. Atezolizumab before and after chemoradiation for unresectable stage III non-small cell lung cancer: a phase II nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncology*, 2024, 10(9): 1212—1219.
- [107] Ohri N, Jolly S, Cooper BT, et al. Selective personalized RadioImmunotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer trial (SPRINT). *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42(5): 562—570.
- [108] Markussen A, Johansen JS, Larsen FO, et al. Nivolumab with or without ipilimumab combined with stereotactic body radiotherapy in patients with metastatic biliary tract cancer: a randomized phase 2 study. *Clinical Cancer Research*, 2024, 30(16): 3428—3437.
- [109] Zhou R, Liu FJ, Zhang HM, et al. Fraction dose escalation of hypofractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy and subsequent consolidation immunotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I study. *Clinical Cancer Research*, 2024, 30(13): 2719—2728.
- [110] Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(7): 700—712.
- [111] Morisada M, Clavijo PE, Moore E, et al. PD-1 blockade reverses adaptive immune resistance induced by high-dose hypofractionated but not low-dose daily fractionated radiation. *OncoImmunology*, 2018, 7(3): e1395996.
- [112] McBride S, Sherman E, Tsai CJ, et al. Randomized phase II trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy versus nivolumab alone in metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(1): 30—37.
- [113] Twardowski P, Wong JYC, Pal SK, et al. Randomized phase II trial of sipuleucel-T immunotherapy preceded by sensitizing radiation therapy and sipuleucel-T alone in patients with metastatic castrate resistant prostate cancer. *Cancer Treatment and Research Communications*, 2019, 19: 100116.
- [114] Weichselbaum RR, Liang H, Deng LF, et al. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2017, 14(6): 365—379.
- [115] Rodríguez-Ruiz ME, Vanpouille-Box C, Melero I, et al. Immunological mechanisms responsible for radiation-induced abscopal effect. *Trends in Immunology*, 2018, 39(8): 644—655.
- [116] Kho VM, Mekers VE, Span PN, et al. Radiotherapy and cGAS/STING signaling: impact on MDSCs in the tumor microenvironment. *Cellular Immunology*, 2021, 362: 104298.
- [117] Yu JB, DeStephano DM, Jeffers B, et al. Updated analysis of comparative toxicity of proton and photon radiation for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42(16): 1943—1952.
- [118] Hu JY, Huang QT, Gao J, et al. Clinical outcomes of carbon-ion radiotherapy for patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 2020, 126(23): 5173—5183.
- [119] Jin JY, Gu AX, Wang WL, et al. Ultra-high dose rate effect on circulating immune cells: a potential mechanism for FLASH effect? *Radiotherapy and Oncology*, 2020, 149: 55—62.

- [120] Zou W, Zhang RX, Schüler E, et al. Framework for quality assurance of ultrahigh dose rate clinical trials investigating FLASH effects and current technology gaps. *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, 2023, 116(5): 1202—1217.
- [121] Hall WA, Paulson E, Allen Li X, et al. Magnetic resonance linear accelerator technology and adaptive radiation therapy: an overview for clinicians. *CA*, 2022, 72(1): 34—56.
- [122] Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial. *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, 2012, 83(3): 986—993.
- [123] Deig CR, Kanwar A, Thompson RF. Artificial intelligence in radiation oncology. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2019, 33(6): 1095—1104.
- [124] Goodman KA, Ou FS, Hall NC, et al. Randomized phase II study of PET response-adapted combined modality therapy for esophageal cancer: mature results of the CALGB 80803 (alliance) trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(25): 2803—2815.
- [125] Kong FS, Hu C, Pryma DA, et al. Primary results of NRG-RT01106/ECOG-ACRIN 6697: a randomized phase II trial of individualized adaptive (chemo) radiotherapy using midtreatment ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in stage III non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42(33): 3935—3946.
- [126] Verkooijen HM, Kerkmeijer LGW, Fuller CD, et al. R-IDEAL: a framework for systematic clinical evaluation of technical innovations in radiation oncology. *Frontiers in Oncology*, 2017, 7: 59.
- [127] Takayama Y, Kadoya N, Yamamoto T, et al. Evaluation of the performance of deformable image registration between planning CT and CBCT images for the pelvic region: comparison between hybrid and intensity-based DIR. *Journal of Radiation Research*, 2017, 58(4): 567—571.
- [128] Nachbar M, lo Russo M, Gani C, et al. Automatic AI-based contouring of prostate MRI for online adaptive radiotherapy. *Zeitschrift Für Medizinische Physik*, 2024, 34(2): 197—207.
- [129] Xiao CJ, Jin JB, Yi JL, et al. RefineNet-based 2D and 3D automatic segmentations for clinical target volume and organs at risks for patients with cervical cancer in postoperative radiotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 2022, 23(7): e13631.
- [130] Buchner JA, Kofler F, Etzel L, et al. Development and external validation of an MRI-based neural network for brain metastasis segmentation in the AURORA multicenter study. *Radiotherapy and Oncology*, 2023, 178: 109425.
- [131] Kajikawa T, Kadoya N, Ito K, et al. A convolutional neural network approach for IMRT dose distribution prediction in prostate cancer patients. *Journal of Radiation Research*, 2019, 60(5): 685—693.
- [132] Kida S, Kaji SZ, Nawa K, et al. Visual enhancement of cone-beam CT by use of CycleGAN. *Medical Physics*, 2020, 47(3): 998—1010.
- [133] Zhou DJ, Nakamura M, Mukumoto N, et al. Feasibility study of deep learning-based markerless real-time lung tumor tracking with orthogonal X-ray projection images. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 2023, 24(4): e13894.
- [134] Dang YZ, Qi T, Gao HX, et al. Radiotherapy combined with cytokine-induced killer cell therapy for liver metastasis from rectal cancer: a case report. *Medicine*, 2019, 98(43): e17636.
- [135] Kuhn A, Roddie C, Kirkwood AA, et al. Outcome and feasibility of radiotherapy bridging in large B-cell lymphoma patients receiving CD19 CAR T in the UK. *British Journal of Haematology*, 2024, 205(2): 483—494.
- [136] Imber BS, Sadelain M, DeSelm C, et al. Early experience using salvage radiotherapy for relapsed/refractory non-Hodgkin lymphomas after CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy. *British Journal of Haematology*, 2020, 190(1): 45—51.
- [137] Zhou M, Chen MH, Shi BZ, et al. Radiation enhances the efficacy of EGFR-targeted CAR-T cells against triple-negative breast cancer by activating NF- κ B/Icam1 signaling. *Molecular Therapy*, 2022, 30(11): 3379—3393.
- [138] Murty S, Haile ST, Beinat C, et al. Intravital imaging reveals synergistic effect of CAR T-cells and radiation therapy in a preclinical immunocompetent glioblastoma model. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1757360.
- [139] DeSelm C, Palomba ML, Yahalom J, et al. Low-dose radiation conditioning enables CAR T cells to mitigate antigen escape. *Molecular Therapy*, 2018, 26(11): 2542—2552.
- [140] Lin XT, Liu ZS, Dong X, et al. Radiotherapy enhances the anti-tumor effect of CAR-NK cells for hepatocellularcarcinoma. *Journal of Translational Medicine*, 2024, 22(1): 929.
- [141] Dymova MA, Taskaev SY, Richter VA, et al. Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives. *Cancer Communications*, 2020, 40(9): 406—421.

- [142] Takeno S, Yoshino Y, Aihara T, et al. Preliminary outcomes of boron neutron capture therapy for head and neck cancers as a treatment covered by public health insurance system in Japan: Real-world experiences over a 2-year period. *Cancer Medicine*, 2024, 13(11): e7250.
- [143] Miyatake SI, Kawabata S, Yokoyama K, et al. Survival benefit of Boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 2009, 91(2): 199—206.
- [144] Kawabata S, Miyatake SI, Kuroiwa T, et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Radiation Research*, 2009, 50(1): 51—60.
- [145] Hiratsuka J, Kamitani N, Tanaka R, et al. Long-term outcome of cutaneous melanoma patients treated with boron neutron capture therapy (BNCT). *Journal of Radiation Research*, 2020, 61(6): 945—951.
- [146] Barth RF, Mi P, Yang WL. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. *Cancer Communications*, 2018, 38(1): 35.
- [147] Kong FM, Ten Haken RK, Schipper M, et al. Effect of midtreatment PET/CT-adapted radiation therapy with concurrent chemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncology*, 2017, 3(10): 1358—1365.

Re-evaluating the Role of Radiotherapy in Comprehensive Cancer Treatment

Dawei Chen^{1,2} Shijie Shang¹ Jinming Yu^{1,2*}

1. *Shandong Provincial Key Laboratory of Radiation Oncology, Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, China*

2. *Department of Radiation Oncology, Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, China*

Abstract Radiotherapy, with its characteristics of high efficiency, precision, and relative safety, has become an indispensable part of modern cancer treatment. As medical research continues to delve deeper, the value of radiotherapy in comprehensive cancer treatment has been repositioned. By synergizing with chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy, it can achieve multiple treatment goals, including curing the disease, relieving symptoms, improving patients' quality of life, and extending survival. Therefore, a comprehensive understanding of the development history, principles, technological innovations, synergistic treatment methods, and future prospects of radiotherapy is of great significance for us to correctly understand cancer treatment methods and improve patient survival rates.

Keywords radiotherapy; development history; combination therapy; future development direction

于金明 中国工程院院士、博士生导师、山东省肿瘤医院院长。担任山东省人大常委会委员、教科文卫副主任，山东第一医科大学(省医学科学院)名誉校(院)长，中央保健联系专家，中国临床肿瘤学会理事长，山东省抗癌协会理事长，任《中华肿瘤防治杂志》等多家杂志主编或副主编。

陈大卫 放射肿瘤学博士、研究员、博士生导师。担任山东省肿瘤医院科教外事部主任、放射免疫与分子影像研究室主任、放疗科副主任医师，山东第一医科大学发展规划部副部长。入选 2022 年中组部“万人计划”青年拔尖人才。获国家科技进步奖二等奖、山东省科技进步奖一等奖等。

(责任编辑 陈鹤 张强)

* Corresponding Author, Email: sdyujinming@163.com