·专家论坛·

肺癌立体定向放射治疗的临床研究进展与未来展望

吴凯妮，柴林，袁祖国，陈俊

【摘要】 肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。立体定向放射治疗（SBRT）作为一种精确放疗技术，已成为早期非小细胞肺癌的标准治疗方式之一。本文旨在系统梳理肺癌 SBRT 的临床研究进展，重点关注联合治疗策略、毒副作用管理、人工智能应用及未来发展方向，以期为临床实践和后续研究提供参考。

【关键词】 肺肿瘤；癌；非小细胞肺癌；立体定向放射治疗
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.05.003
【中图分类号】 R734.2；R730.55　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)05-0469-04

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung carcinoma，NSCLC）约占 85%[1]。对于早期 NSCLC，手术切除被视为标准治疗，但许多患者因高龄或合并症无法耐受。立体定向放射治疗（stereotactic radiotherapy，SBRT）作为一种精确放疗技术，已成为早期 NSCLC 的标准治疗方式之一。该技术利用现代影像引导系统，通过 1 ～ 5 次高剂量照射实现肿瘤精准消融，局部控制（local contro，LC）率可达 90%以上。过去二十年间，SBRT 取得了显著进展。在联合治疗层面，SBRT 与免疫检查点抑制剂、靶向药物的协同作用正重塑治疗格局，从单纯的局部根治手段演变为“免疫增效器”和“耐药克隆清除器”。在毒副作用管理方面，放射性肺炎、胸壁疼痛等不良反应的管理已从被动处理发展为主动预防。同时，人工智能技术正深度融入靶区勾画、计划制定和预后预测等全流程，推动 SBRT 迈向智能化决策新阶段。本文系统分析肺癌的 SBRT 联合治疗策略、毒副作用管理、人工智能应用及未来发展方向，以期为临床实践和后续研究提供参考。

1　SBRT 在肺癌中的临床应用

1.1　不可手术早期 NSCLC　美国胸腔内科医师学会临床实践指南指出，SBRT 是针对因心肺功能差无法耐受手术，或因肿瘤侵犯关键结构、位置不佳无法根治性切除等不适合手术切除的 I 期 NSCLC 患者的首选方案[2]。ASCO 2025 荟萃分析得出：SBRT 比传统放疗能更好地控制局部肿瘤，且 SBRT 引起的 3 级及以上严重副作用更少[3]。LUSTRE 试验发现，SBRT 3 年 LC 率 87.6%，高于中等大分割常规放疗的 81.2%，这意味着 SBRT 能更有效地“就地消灭”肿瘤，降低同一位置复发风险[4]。虽然部分随机对照试验在总生存期上差异无统计学意义，但回顾性研究都观察到 SBRT 能带来更好的生存获益[5]。这些研究证实，接受 SBRT 治疗的患者长期生存效果不差于传统放疗，这为其作为标准治疗方案提供了坚实基础。

1.2　可手术早期 NSCLC　针对早期可切除 NSCLC（T1-2N0M0），多项研究表明 SBRT 在总生存率上不劣于手术，且在治疗相关毒副作用、生活质量、非侵入性上具有显著优势，尤其适用于高龄、肺功能储备差或合并症多的患者。一项针对肿瘤＜ 3 cm，可手术的 I 期 NSCLC 患者的前瞻性 II 期试验发现：SBRT 的总生存率与手术相当（69% *vs* 66%），肺癌特异性生存率（92% *vs* 89%）、无复发生存率（57% *vs* 65%）也相当；而且 SBRT 组副作用更少，生活质量更高[6]。然而，2025 年的 Meta 分析却提出相反的结论，手术切除，特别是肺叶切除，3 年和 5 年总生存率、癌症特异性生存率上均优于 SBRT，但无进展生存率和 LC 率差异无统计学意义[7]。这些结论反映了临床决策的复杂性。

基金项目：浙江省中医药科技计划项目（2024ZL152）；浙江省“尖兵领雁+X”科技计划项目[2025C02249（SD2）]

作者单位：315040 宁波，宁波大学附属人民医院
通信作者：陈俊，主任医师，教授，博士研究生导师。宁波市领军拔尖人才，宁波市医学会放射肿瘤治疗学分会主任委员。Email：cjcj992@163.com

1.3　中央型与超中央型肺癌　中央型NSCLC指发生于段及以上支气管的肺癌，超中央型是其特殊亚型，指肿瘤直接贴近或侵犯主支气管、气管或近端支气管树（proximal bronchial tree，PBT）。对于不可手术的中央型/超中央型早期NSCLC，根治性放疗是首选治疗方案[8]。但治疗面临巨大挑战，因其紧邻重要器官，放疗易引发气道损伤、大咯血等严重毒副作用，疗效与安全平衡难度大[8]。扩展HILUS研究首次大规模验证了SBRT治疗中央型肺癌的疗效：其3年LC率达到97%，但17%发生5级（致死性）毒副作用，其中9例为支气管肺出血，远高于周围型肺癌，这限制了该方案的临床净获益[9]。SUNSET试验纳入63例超中央型T1-2N0M0 NSCLC，给予60 Gy/8次的治疗方案，1年LC率95.2%，2年LC率90.5%，与周围型SBRT相当，3级及以上不良事件7%。在严格的剂量限制下，SBRT毒副作用依然存在，且与解剖重叠体积相关，提示解剖学因素可能是影响毒副作用的重要因素，这为未来优化治疗计划提供了新思路[10]。从以上数据可以得出，无论采用何种分割方案，SBRT对中央型/超中央型肺癌都能带来极高的LC率，证明其确实是有效的根治性手段，然而毒副作用风险是主要限制因素。以PBT为核心的风险适应性策略是实现疗效与安全平衡的关键[11]。

2　SBRT联合治疗进展

2.1　联合免疫治疗　SBRT联合免疫检查点抑制剂是目前最热门的组合，近年来已经从聚焦“是否能联用”到“优化策略”的阶段。I-SABR研究发现，SBRT联合Nivolumab的4年无事件生存率显著高于单纯SBRT（77% *vs* 53%），风险比（HR）为0.38（$P<0.05$），且未出现预期外的严重不良事件[12]。ASTRO进一步公布了免疫治疗联合SBRT在体能状态较差、血管网络复杂、肿瘤较大的患者中，有更大的获益，进一步筛选可能使更多患者获益[13]。此外，SWOG/NRG S1914与KEYNOTE-867这两项关键III期临床试验正分别从程序性死亡配体1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）抑制剂和程序性细胞死亡蛋白-1（programmed death 1，PD-1）抑制剂两条路径，共同探索免疫检查点抑制剂联合SBRT在早期不可切除NSCLC中的治疗价值。前者采用阿替利珠单抗新辅助-同步-辅助的全程免疫策略，预计2028年完成[14]；后者作为该领域首个大规模III期试验，验证帕博利珠单抗联合SBRT的无事件生存期与总生存期获益[14]，预计2026年7月揭盲。两项研究将共同填补PACIFIC模式在早期肺癌患者中的证据空白。PEMBRO-RT试验作为首个评估SBRT序贯免疫治疗在转移性NSCLC中作用的随机II期研究，前瞻性证实了SBRT能够克服PD-L1阴性“冷肿瘤”对免疫检查点抑制剂的原发性耐药，为放疗-免疫联合策略提供了重要的临床假说生成证据[15]。

2.2　联合靶向治疗　在驱动基因阳性的肺癌患者中联合策略也出现了显著变化。LUNG-SORT试验提示对于寡残留或缓慢进展的患者，在继续使用靶向药的基础上，对耐药的孤立病灶进行SBRT清除，可以显著延长同一种靶向药的使用时间（PFS2，即第二次无进展生存期）[16]。SINDAS研究是首个针对EGFR突变寡转移NSCLC的随机III期临床试验，证实第一代EGFR-TKI联合upfront SBRT（25～40 Gy/5次，覆盖所有病灶）较单纯EGFR-TKI显著延长中位无进展生存期（20.2个月 *vs* 12.5个月）和总生存期（25.5个月 *vs* 17.4个月），且未增加严重毒副作用[17]。这种模式试图将肺癌慢病化管理，通过SBRT消除耐药克隆，推迟更换全身治疗方案的时间。针对伴有脑转移的驱动基因阳性肺癌，关于SBRT（针对脑部）联合新一代靶向药（如奥希替尼、阿来替尼）的时机问题，最新的共识倾向于“先药后照”或“照药同步”的精细化管理[18-19]。

2.3　联合化疗　传统的“单纯SBRT+化疗”模式在某些领域（如早期肺癌）已基本被淘汰，但在局部晚期和寡转移领域，它正以新的组合形式发挥关键作用。

3　毒副作用管理与正常组织保护

3.1　放射性肺损伤　放射性肺损伤分为急性放射性肺炎、亚急性放射性肺炎和慢性放射性肺纤维化[20]。随着SBRT日益精确，症状性肺炎发生率已降至5%～21%，但中央型肺癌仍需高度警惕。管理放射性肺损伤，需要精准预防、主动规避、分级治疗。首先，功能肺规避技术利用四维CT（4DCT）计算患者的肺部通气分布图，在制定计划时，主动将高剂量辐射“导向”那些通气功能差的肺区域，从而保护高功能肺

区。上海胸科医院 2025 年发表的研究显示，这种策略能显著保留患者的高功能肺区域[21]。此外，呼吸门控技术可以仅在呼吸周期的特定时相（如呼气末）出束照射，从而缩小靶区范围。有研究表明，采用呼吸门控技术可使平均肺剂量降低 0.6 Gy，V_{20} 降低 2.4%，并将模型预测的放射性肺炎风险从 11%降至 7%[22]。对于中央型肺癌，除肺实质损伤外，中央支气管树放射性损伤是更为致命的剂量限制性毒副作用。其损伤呈现时间-解剖依赖性：急性期可迅速进展为支气管壁坏死穿孔，引发致命性大咯血或支气管胸膜瘘[23]；慢性期（3 ～ 24 个月）则以支气管狭窄与闭塞为核心表现[24]。RTOG 0813 研究发现，在 5 次分割 SBRT 中，为避免≥2 级肺毒副作用，近端支气管树的点剂量（D0.05 cc）应严格控制在 49.5 Gy 以下（物理剂量）[25]。而在采用风险适应性分割方案（如 45 ～ 50 Gy / 8 ～ 10 次）时，将近端支气管树 D0.1 cc 的等效剂量 EQD2（α/β=3）控制在＜ 100 Gy，可将≥3 级支气管相关毒副作用降至 7%以下[24]。根据法国放射肿瘤学会和法国肿瘤支持治疗协会 2025 年联合发布的专家指南，放射性肺损伤的管理已实现标准化[26]。在排除感染、肿瘤进展等类似症状的病因后，应对放射性肺损伤进行分级治疗。

3.2　胸壁疼痛　胸壁疼痛是 SBRT 后，照射区域内的胸壁软组织、肋骨或神经因受到高剂量辐射而产生的疼痛综合征[27]。一项涵盖 28 项研究 3 892 例患者的大型荟萃分析发现，SBRT 后胸壁疼痛的总体发生率约为 8.94%，其中 3 级及以上疼痛患者，占所有出现疼痛患者的 18.8%[28]。胸壁疼痛的发生机制为高剂量辐射损伤肋骨中的骨细胞，导致微循环破坏和骨代谢异常，发生微小骨折或不愈合，从而产生疼痛[29]。有研究发现，被辐射激活的破骨细胞会释放某些因子刺激感觉神经元，使其过度表达与疼痛相关的神经肽，从而放大疼痛信号。这解释了为什么有些患者即使没有发生骨折，也会感到剧烈疼痛[30]。目前，可通过严格遵守剂量约束，风险适应分割方案，优化计划设计，精确的靶区勾画等策略降低胸壁疼痛风险。

4　前沿进展与未来方向

肺癌 SBRT 正从“精准照射”向“自适应智能放疗”转变。MR 引导的在线自适应放疗是当前最重大的技术突破[31]。此外，人工智能正在重塑 SBRT 的全流程，不仅可以自动勾画靶区[32]，还可以结合大数据发挥预测放射性肺炎、早期疗效和预后[33]。未来 5 年，单次自适应 SBRT、生物学引导的剂量雕刻以及 SBRT 与系统治疗的深度整合将成为临床实践的新常态。

5　结语与展望

肺癌 SBRT 已从一项单纯的技术创新，发展为融合精准物理、系统药物、智能决策的综合治疗。其在早期肺癌中的根治性价值已得到广泛认可，在局部晚期和寡转移领域的应用边界持续拓展，与免疫、靶向治疗的协同作用正重塑多学科治疗格局。毒副作用管理同步迈入了“精准预防、主动规避、分级治疗”的新阶段。

然而，最佳联合时机、获益人群筛选、高危部位治疗安全、联合治疗特有毒副作用等挑战仍有待攻克。未来，随着人工智能的深度融入、生物标志物指导的个体化决策、物理技术的持续精进以及高质量循证证据的积累，肺癌 SBRT 有望在更多患者中实现疗效与生活质量的双重提升，真正迈向精准医学时代的个体化根治之路。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Wang Y H, Yu F, Qiu F, et al. Global burden of respiratory system cancers in 2022 and 2050: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 1832.

[2] Howington J, Souter L H, Arenberg D, et al. Management of patients with early-stage non-small cell lung cancer: An American college of chest physicians clinical practice guideline[J]. Chest, 2025, 168(3): 810-827.

[3] Khatri S P, Shettywarangale P, Syed S, et al. Efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy *vs*. conventional radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: A systematic review[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16_suppl): e20079.

[4] Swaminath A, Parpia S, Wierzbicki M, et al. Stereotactic *vs* hypofractionated radiotherapy for inoperable stage I non-small cell lung cancer: The LUSTRE phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(11): 1571.

[5] von Reibnitz D, Shaikh F, Wu A J, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) improves local control and overall survival compared to conventionally fractionated radiation for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Acta Oncol, 2018, 57(11): 1567-1573.

[6] Kleber T, Hooda Z, Dong W, et al. Ten-year outcomes of the

revised STARS trial comparing radiation and surgery for early-stage non-small cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol, 2025, 123 (1): S119.

[7] Bin Sumaida A, Shanbhag N M, Pervez N, et al. Surgery versus stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): A comprehensive review of survival and local control outcomes[J]. Cureus, 2025, 17(5): e84440.

[8] Owen D, Sio T T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for central and ultracentral node-negative lung tumors[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(11): 7024-7031.

[9] Lindberg S, Grozman V, Karlsson K, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) of centrally located medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer (T1-T3N0M0) - A subgroup analysis of the expanded HILUS study[J]. Lung Cancer, 2025, 203: 108527.

[10] Giuliani M E, Filion E, Faria S, et al. Stereotactic radiation for ultra-central non-small cell lung cancer: A safety and efficacy trial (SUNSET)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2024, 120(3): 669-677.

[11] Zarebska I, Harat M. An optimal dose-fractionation for stereotactic body radiotherapy in peripherally, centrally and ultracentrally located early-stage non-small lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2023, 14(28): 2813-2820.

[12] Chang J Y, Lin S H, Dong W L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: An open-label, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet, 2023, 402(10405): 871-881.

[13] Saad M B, Showkatian E, Al-Tashi Q, et al. I-SABR-SELECT: A radiomics-based model for personalized immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol, 2024, 120 (2): S42-S43.

[14] Lazzari C, Spagnolo C C, Ciappina G, et al. Immunotherapy in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Current evidence and perspectives[J]. Curr Oncol, 2023, 30(4): 3684-3696.

[15] Theelen W S M E, Peulen H M U, Lalezari F, et al. Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of the PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(9): 1276.

[16] Sun L S, Tao D, Lv Y Y, et al. Concurrent afatinib and stereotactic body radiotherapy in patient with oligometastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer: A case report and literature review[J]. AME Case Rep, 2025, 9: 50.

[17] Mielgo-Rubio X, Garde-Noguera J, Juan O, et al. Stereotactic body radiation therapy: A good dance partner of oligometastatic non-small cell lung cancer to the sound of SINDAS study[J]. World J Clin Oncol, 2020, 11(12): 983-989.

[18] Nagpal S, Milano M T, Chiang V L, et al. Executive summary of the American Radium Society appropriate use criteria for brain metastases in epidermal growth factor receptor mutated-mutated and ALK-fusion non-small cell lung cancer[J]. Neuro Oncol, 2024, 26(7): 1195-1212.

[19] Nepote A, Poletto S, Bertaglia V, et al. Role of osimertinib plus brain radiotherapy versus osimertinib single therapy in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer with brain metastases: A meta-analysis and systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2025, 205: 104540.

[20] Konkol M, Śniatała P, Milecki P. Radiation-induced lung injury—what do we know in the era of modern radiotherapy?[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2022: 552-565.

[21] Feng A H, Duan Y H, Shao Y, et al. Functional lung avoidance stereotactic body radiation therapy for central lung cancer patients[J]. Quant Imaging Med Surg, 2025, 15(12): 12777-12790.

[22] Kraus K M, Simonetto C, Kundrát P, et al. Potential morbidity reduction for lung stereotactic body radiation therapy using respiratory gating[J]. Cancers, 2021, 13(20): 5092.

[23] Wang C Y, Rimner A, Gelblum D Y, et al. Analysis of pneumonitis and esophageal injury after stereotactic body radiation therapy for ultra-central lung tumors[J]. Lung Cancer, 2020, 147: 45-48.

[24] Chen I, Wu A J, Jackson A, et al. External validation of pulmonary radiotherapy toxicity models for ultracentral lung tumors[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2023, 38: 57-61.

[25] Manyam B V, Verdecchia K, Videtic G M M, et al. Validation of RTOG 0813 proximal bronchial tree constraints for pulmonary toxicity with stereotactic body radiation therapy for central non-small cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020, 107 (1): 72-78.

[26] Cravereau O, Bourbonne V, Vaugier L, et al. AFSOS-SFRO guidelines on radiation-induced lung injury[J]. Clin Lung Cancer, 2025, 26(7): 527-540.

[27] Thompson M, Rosenzweig K E. The evolving toxicity profile of SBRT for lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(1):48-57.

[28] Voruganti I S, Donovan E, Walker-Dilks C, et al. Chest wall toxicity after stereotactic radiation in early lung cancer: A systematic review[J]. Curr Oncol, 2020, 27(4): 179-189.

[29] Park S H, Peters M, Aguayo C, et al. Preclinical study of pain neuropeptide expression in murine sensory neurons induced by irradiated osteoclasts in the context of stereotactic body radiation therapy[J]. Cells, 2025, 14(17): 1324.

[30] Park S H, Peters M, Aguayo C, et al. Secretory factors released from high dose radiation-activated osteoclasts increase the expression level of pain-associated neuropeptides in sensory neuronal cultures[J]. Res Sq, 2024: rs.3.rs-rs.4534694.

[31] Qiao Q, Zhu W Q, Tian C N, et al. Real-time magnetic resonance imaging guided accelerator in stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2025, 17(7): 5055-5064.

[32] DelaO-Arevalo L R, Sijtsema N M, van Dijk L V, et al. "AI tumor delineation for all breathing phases in early-stage NSCLC"[J]. Radiother Oncol, 2025, 211: 111095.

[33] Morelli I, Banini M, Greto D, et al. Integrating radiomics and artificial intelligence (AI) in stereotactic body radiotherapy (SBRT)/ stereotactic radiosurgery (SRS): Predictive tools for tailored cancer care[J]. Cancers, 2025, 17(17): 2906.

收稿日期：2026-04-13

（本文编辑：孙海儿）