

放疗联合抗 PD-1 及 PD-L1 抗体在肿瘤治疗中的进展

李慧¹ 段永建¹ 葛红²

¹河南大学第一附属医院肿瘤科, 开封 475001; ²河南省肿瘤医院放疗科, 郑州 450008

通信作者: 段永建, Email: dyj9062@163.com

【摘要】 放疗主要以局部治疗肿瘤被广泛应用于临床, 它不仅可以通过损伤 DNA 直接杀伤肿瘤细胞, 而且也对机体的免疫系统产生巨大影响。这种治疗方式不仅有抑制作用, 更有激活效应。程序性死亡蛋白-1 及其配体-1 的抗体作为目前最热门的免疫检查点抑制剂, 可通过恢复和提高机体 T 细胞的免疫杀伤功能抑制肿瘤的增长。随着研究的深入, 人们发现二者联合应用治疗肿瘤, 疗效较单一治疗模式提高。

【关键词】 放射疗法; 免疫疗法; PD-1; PD-L1

基金项目: 国家自然科学基金 (81472745)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.01.011

Progress of radiotherapy combined with anti-PD-1/PD-L1 in tumor therapy

Li Hui¹, Duan Yongjian¹, Ge Hong²

¹Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475001, China; ²Department of Radiotherapy, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Duan Yongjian, Email: dyj9062@163.com

【Abstract】 Radiotherapy is widely used in local treatment of tumors. It can not only directly kill tumor cells by damaging DNA, but also have a great impact on the immune system of the body. This effect is not only inhibited, but also more activated. Programmed death-1 (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) antibody, as the most popular immune checkpoint inhibitor, can inhibit tumor growth by restoring and enhancing the immune killing function of T cells. With the deepening of the study, it is found that the combination of the two treatment of tumor, the curative effect is better than the single mode.

【Key words】 Radiotherapy; Immunotherapy; PD-1; PD-L1

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81472745)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.01.011

1 放疗与抗肿瘤免疫反应

早在 100 多年前就有人发现放疗可以引起免疫反应, 然而一直以来, 人们普遍认为, 在治疗肿瘤过程中, 放疗对机体免疫系统更多的是抑制作用^[1]。随着免疫治疗的兴起, 越来越多的研究表明, 放疗对潜在敏感的肿瘤有多种免疫调节作用, 并可以使患者得到更好的局部乃至全身治疗^[2]。2018 年诺贝尔生理学/医学奖颁发给 James Allison 和 Tasuku Honjo, 以表彰他们在“发现负性免疫调节治疗癌症的疗法”中所做出的贡献。

放疗的抗肿瘤机制主要是通过其细胞毒作用, 在分子水平上, 通过诱导不可修复的 DNA 链断裂, 导致有丝分裂突变, 从而引起肿瘤细胞的衰老和死亡^[3-4]。在 20 世纪 60 年代有个案报道放疗可以产生远隔效

应^[5], 即局部放疗使远离靶区的转移病灶减小甚至消失, 后续的研究表明这种靶区以外肿瘤的消退来自于机体的抗肿瘤免疫反应^[6]。研究发现, 当放疗作用于肿瘤细胞和肿瘤间质细胞时, 既可以对其进行直接杀伤, 还可以诱导一部分肿瘤细胞发生免疫原性死亡, 形成“原位疫苗”, 并通过释放多种肿瘤相关抗原激活免疫应答通路, 引起固有性免疫和获得性免疫应答, 从而发挥抗肿瘤免疫反应, 然后再通过 T 细胞介导的免疫反应对放疗野内及野外的病灶进行杀伤^[7-8]。

这种放疗引起的抗肿瘤免疫反应具体机制主要为: 放疗促进钙网蛋白向细胞膜的转位以及促进死亡肿瘤细胞释放高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1)、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate,

ATP)等^[9]。放疗可使钙网蛋白吸附树突状细胞(dendritic cell, DC)捕获和呈递肿瘤相关抗原,诱导肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞的成熟;HMGB1 通过结合 DC 上的 Toll 样受体 4 启动炎性反应;ATP 可与 DC 的嘌呤能离子通道型受体 7 结合,激活 DC,促进白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 分泌,进而引发 CD8⁺ T 细胞产生 γ 干扰素^[10]。另外,放疗还可以上调肿瘤细胞表面某些分子的表达,比如:主要组织相容性复合体-I 类分子、死亡受体、肿瘤细胞的细胞间黏附分子-1 以及自然杀伤细胞活化性受体的配体等^[11-13],进而从多方面提高免疫细胞识别和杀伤肿瘤细胞的敏感性。

2 抗 PD-1/PD-L1 抗体的免疫治疗机制

程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)属于 CD28 家族成员,是一种单体糖蛋白,主要表达于 T 细胞、B 细胞、DC、单核细胞等表面;程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)除表达于上述免疫细胞,还高表达于恶性黑色素瘤、肺癌、肾透明细胞癌等肿瘤细胞表面^[14]。正常情况下,PD-1 与其配体结合是为了抑制自身免疫应答,防止自身免疫性疾病的发生。这一过程的主要机制为:PD-1 与其配体结合后,PD-1 胞质区免疫受体酪氨酸转化基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)结构域中的酪氨酸发生磷酸化。在 B 细胞中,磷酸化的 ITSM 会募集含 SH2 结构域的酪氨酸磷酸酶(SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SHP)-2,抑制 B 细胞活化信号通路中关键信号分子的磷酸化;在 T 细胞中,磷酸化的 ITSM 不仅可以募集 SHP-2,还可以募集 SHP-1。募集这些磷酸酶一方面可阻断磷脂酰肌醇 3-激酶及其下游蛋白激酶 B 的激活,抑制糖代谢和 IL-2 的产生及分泌;另一方面还可抑制 ξ 链连接蛋白与 CD3 的信号连接,阻断 T 细胞活化信号通路,从而抑制 T、B 细胞的增殖、IL-2 和 γ 干扰素等细胞因子的产生以及免疫球蛋白的分泌^[15],从而抑制自身免疫应答,防止自身免疫性疾病的发生。但是,由于许多肿瘤细胞高表达 PD-L1,其与淋巴细胞表面的 PD-1 结合后,正是通过该机制削弱了机体的抗肿瘤免疫应答,促进肿瘤发生免疫逃逸^[16]。研究发现,肿瘤细胞 PD-L1 的高表达与肿瘤病灶的大小、淋巴结的受累、患者不良预后以及肿瘤的复发等相关^[14]。应用抗 PD-1/PD-L1 抗体阻断 PD-1/PD-L1 通路,能够增加肿瘤部位的 T 细胞和 γ 干扰素数量^[14],减少髓系来源的抑制细胞的百分率,恢复和提高 T 细胞的免疫杀伤功能,从而抑制肿瘤的增长^[17]。

3 放疗联合抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗

有研究发现,放疗可以上调 T 细胞表面 PD-1 和肿瘤细胞表面 PD-L1 的表达,导致 PD-1/PD-L1 通路介导的 CD8⁺ T 细胞失活与耗竭,从而抑制免疫应答,使肿瘤细胞发生免疫逃逸和放疗耐受^[18]。因此,局部放疗联合系统 PD-1/PD-L1 阻断治疗可增强机体的抗肿瘤免疫反应,产生远隔效应抑制远位肿瘤^[19]。一项临床前研究发现,放疗联合抗 PD-1/PD-L1 抗体还可抑制肿瘤转移^[20]。

3.1 放疗联合抗 PD-1/PD-L1 抗体的治疗顺序

放疗不仅可以杀伤肿瘤细胞,也可以损伤机体正常的免疫细胞,因此若在应用抗 PD-1/PD-L1 抗体激活机体免疫系统后给予放疗,先前激活的细胞免疫反应就会被抑制,从而削弱联合治疗的效果。为明确放疗与抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗联用的最佳时机,Dovedi 等^[18]用小鼠模型比较了 3 种不同的联合治疗方案,结果表明放疗时第 1 天或第 5 天给予抗 PD-L1 抗体均获得较好疗效,而放疗结束后第 7 天应用抗 PD-L1 抗体疗效不佳。秦颂兵^[21]发现对乳腺癌小鼠进行单次 15 Gy 照射,随后第 2 天给予抗 PD-L1 抗体(1 次/周)肿瘤显著缩小。放疗的同时给予抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗的效果优于在放疗结束之后,其具体机制虽尚不完全清楚,但可能与放疗所造成的免疫活化时间短暂相关。所以,目前临床前研究及临床试验多采用放疗过程中同步抗 PD-1/PD-L1 抗体免疫治疗。但是,在临床实践中,Yuan 等^[22]报道的 1 例 PD-L1 阴性的晚期肺鳞状细胞癌患者,经抗 PD-1 抗体欧狄沃(Opdivo)治疗失败后给予放疗,病灶基本消失。另外,Xie 等^[23]对抗 PD-1 抗体联合放疗治疗肾癌的病例报道显示,该患者首先给予派姆单抗治疗 1 周期;后对纵隔肿瘤行放疗 32 Gy/3F;再行派姆单抗治疗 2 周期。放疗 1 个月后复查 CT 显示:放疗部位的主动脉处肿块明显缩小,其他转移病灶也较前减小。放疗 2 个月后 CT 显示:患者所有的转移瘤已经完全消失。因此,放疗联合抗 PD-1/PD-L1 抗体的最佳治疗顺序仍需进一步探索。

3.2 放疗联合抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗的方式

对于免疫系统,放疗是把双刃剑,它既可激活免疫,又可引起免疫抑制。怎样使放疗联合抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗疗效最大化,合适的放疗剂量及分割模式是关键。对于放疗剂量,目前认为低剂量放疗可通过改变肿瘤和免疫细胞表面分子的表达诱导免疫激活^[24]。过高剂量的照射可能会抑制免疫系统、杀伤免疫细胞,由于缺乏相关研究,所以目前尚无有关放疗剂量的临床合理数值。

对于分割模式,有研究发现,单次的大剂量放疗方案比分次照射放疗方案能更有效地抑制肿瘤生长和募集引流淋巴结中的 T 淋巴细胞^[25]。然而, Kulzer 等^[26]的研究发现,分次照射与单次大剂量放疗相比更能提高 IL-8、IL-6、肿瘤坏死因子- α 等因子的水平,并且分次照射在增加 T 细胞数量、控制 Treg 数量、诱导 DC 成熟、激活免疫应答等方面要优于单次大剂量放疗。另外,单次大剂量放疗可能对局部肿瘤的控制效果更好,但对于放疗联合 PD-1/PD-L1 通路阻断提高机体免疫功能来说,大分割的分次照射似乎更有优势。并且大分割还具有疗程短便于临床应用、避免肿瘤放疗后程加速增殖等优点。近年来随着立体定向体部放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)和立体定向放射外科的临床应用增多,其与抗 PD-1/PD-L1 抗体联合治疗效果显著。Zeng 等^[27]通过研究脑胶质瘤小鼠模型,发现 PD-1 单抗协同立体定向放射外科可增强 DC 的抗原提呈能力,显著延长小鼠的生存期,并产生了长期免疫记忆。派姆单抗联合 SBRT 治疗转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌、寡转移乳腺癌(NCT02407171、NCT02303366); PD-L1 单抗 MPDL3280A 联合 SBRT 治疗 IV 期非小细胞肺癌(NCT02400814)等研究均正在进行^[25],相关结果令人期待。

3.3 远隔效应

远隔效应是局部放疗引起人体免疫系统格局发生变化,增强机体免疫系统对远处肿瘤病灶的免疫反应^[28]。在临床上,单独放疗很少发生远隔效应,这可能与肿瘤患者自身基础免疫功能失调有关^[29]。在一些临床前研究中,发现将放疗联合 PD-1/PD-L1 通路阻断治疗会产生远隔效应。一项针对黑色素瘤(B16-OVA)小鼠的研究发现,PD-1 单抗联合 SBRT 可使原发病灶接近完全缓解,而非靶区部位的肿瘤体积也减小了 66%^[19]。Deng 等^[20]研究发现,乳腺癌小鼠在接受放疗联合 PD-L1 单抗治疗后,放疗部位以外的远位肿瘤病灶体积明显缩小。这一现象的发生可能与放疗促进肿瘤抗原的级联扩增相关^[8],还可能与已存在的肿瘤特异性抗体水平升高、T 细胞活化指标升高以及出现新的抗肿瘤特异性抗体相关^[30]。

3.4 放疗联合抗 PD-1/PD-L1 抗体的临床研究

KEYNOTE-001 的临床试验给予晚期非小细胞肺癌患者不同剂量的派姆单抗单药治疗,入组的 97 例患者中,42 例在应用派姆单抗前曾接受过放疗。其中,38 例接受颅外放疗,24 例接受胸部放疗。经过近 32.5 个月的随访发现,接受过放疗和未放疗过的患

者中位生存期为 10.7 个月:5.3 个月,无进展生存期为 4.4 个月:2.1 个月。其中接受过和未接受过的颅外放疗患者的中位生存期是 11.6 个月:5.3 个月,无进展生存期是 6.3 个月:2.0 个月。不良反应方面,24 例接受胸部放疗的患者,使用抗 PD-1 抗体治疗之后,发生肺部不良反应的比例高达 63% (15/24),而 73 例没有接受过胸部放疗的患者比例只有 40% (29/73),提示胸部放疗可能会增加肺部的不良反应;另外,两组患者中各有 1 例患者发生了 3 级以上的肺部不良反应。该试验中发现:接受过放疗的患者,使用抗 PD-1 抗体治疗的效果较未放疗过的患者更好。但对于接受过胸部放疗的患者使用抗 PD-1 抗体治疗,要注意可能造成肺部的炎症等不良反应^[31]。对于该研究的 42 例曾接受过放疗的患者,虽然不能算是严格意义的 PD-1 抗体联合放疗,不过这些数据也从侧面提示:抗 PD-1 抗体联合放疗是一个非常值得探索的治疗手段。

另外一项 III 期临床试验 PACIFIC 研究旨在评估抗 PD-L1 单抗(Durvalumab)对经含铂方案同步化疗未发生疾病进展的局部晚期非小细胞肺癌(III 期)患者巩固治疗的疗效和安全性^[32]。该研究共计入组患者 713 例,以 2:1 的比例随机接受每 2 周 Durvalumab 10 mg/kg 或安慰剂治疗,持续 12 个月。主要研究终点为无进展生存期和总生存期,结果表明:Durvalumab 对比安慰剂组, Durvalumab 明显延长中位无进展生存期(17.2 个月:5.6 个月)和中位总生存期(远未达到:28.7 个月),提高了 2 年生存率(66.3%:55.6%)。安全性方面,3 级或 4 级不良反应在 Durvalumab 巩固治疗组和安慰剂对照组分别为 29.9% 和 26.1%,差异无统计学意义。研究者进一步分析发现^[33],该研究中 Durvalumab 的给药方式有两种,一是在放疗全部结束 2 周内;另一种是放疗全部结束第 2~6 周内给药。结果分析显示,前者疗效略好,两组患者不良反应差异无统计学意义。因此,抗 PD-1/PD-L1 抗体等药物与放疗联合时,二者时间间隔在 2 周以内或许是相对较好的选择。

4 放疗联合抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗的不良反应及处理

放疗的主要不良反应包括放射性皮肤损伤、骨髓抑制、靶器官损害以及消化道反应等。急性放射反应一般经对症处理或停止放疗后多可逐步恢复;放疗的晚期反应一旦发生,则不容易纠正,故以预防为主。抗 PD-1/PD-L1 抗体引起的不良反应称为免疫相关不良事件,主要表现在皮肤、消化道、肝脏、肺等器官,大多数免疫相关不良事件早期可采用足量激素治疗,

有效控制病情后可逐渐减量至完全停用,如果类固醇激素治疗后无缓解,需联用英夫利昔单抗治疗^[34]。Sibaud 等^[35]报道了 1 例黑色素瘤患者在放疗后应用 PD-1 单抗,出现了局限于放疗区域的炎性红斑。Martin 等^[36]报道了另一种严重的不良反应:脑部的放射性坏死。该研究共入组 480 例接受脑部立体定向放疗的实体瘤合并脑转移患者。结果发现,115 例同时接受过放疗和 PD-1 抑制剂的患者中,23 例出现了放射性脑坏死,占 20.0% (23/115);365 例只接受放疗的患者中,25 例出现了放射性脑坏死,仅占 6.8% (25/365)。进一步分析提示,恶性黑色素瘤患者 PD-1 抑制剂和放疗同时使用,放射性脑坏死的发生率提高了 4.0 倍。幸运的是,绝大多数出现脑坏死的患者在接受 2 个月左右的糖皮质激素治疗后,患者的症状均缓解甚至消失。Tamiya 等^[37]在探讨抗 PD-1 抗体联合放疗是否发生免疫性肺炎的回顾性分析中发现,接受抗 PD-1 抗体治疗后,对比有胸部放疗史和未行胸部放疗的患者,发生免疫性肺炎的风险为 22.0% : 8.6%;之前接受过胸部放疗并发生过放射性肺炎的患者,免疫性肺炎的发生风险最高为 26.5%,但是该人群疾病进展风险较其他患者降低了 42.0%,生存期更长。研究者还发现最容易发生免疫性炎症的部位,一般是之前接受过射线照射的部位。总体而言,该研究免疫性肺炎发生率为 12.4%,多为 1~2 级肺炎,停药或给予激素治疗即可控制。目前尚无足够临床试验证明二者联合不良反应有无叠加,仍需更多的研究结果加以证实。

5 结语

目前,临床前研究表明放疗联合抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗存在协同作用,但其作用机制仍不甚明了,还需要大量研究加以证实。如若进入临床研究或者临床应用,目前仍有许多问题亟待解决,比如:放疗剂量和分割模式;患者及肿瘤类型的选择;能否和其他治疗方式联合治疗以及联合的时机;预测疗效及远隔效应发生的标志物;疗效评价标准;不良反应及处理方法等。对于联合其他治疗方式及时机,Ⅲ期临床试验 PACIFIC 研究结果^[32]提示,放化疗联合抗 PD-L1 抗体在接受含铂化疗同步放疗后未发生疾病进展的Ⅲ期不可切除的非小细胞肺癌患者中疗效显著。那么在其他瘤种上,以放疗联合抗 PD-1 及 PD-L1 抗体为基础,加用其他治疗方式,或者多种治疗方式联合是不是也会有相似的效果? 尚需要更多临床研究加以证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ng J, Dai T. Radiation therapy and the abscopal effect: a concept comes of age[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(6): 118. DOI: 10.21037/atm.2016.01.32.
- [2] Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(4): 256-265. DOI: 10.1093/jnci/djs629.
- [3] Walle T, Martinez Mong R, Cerwenka A, et al. Radiation effects on antitumor immune responses: current perspectives and challenges[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1758834017742575. DOI: 10.1177/1758834017742575.
- [4] Hwang WL, Pike LRG, Royce TJ, et al. Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(8): 477-494. DOI: 10.1038/s41571-018-0046-7.
- [5] Bockel S, Durand B, Deutsch E. Combining radiation therapy and cancer immune therapies: from preclinical findings to clinical applications[J]. *Cancer Radiother*, 2018, 22(6-7): 567-580. DOI: 10.1016/j.canrad.2018.07.136.
- [6] Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy[J]. *Curr Probl Cancer*, 2016, 40(1): 10-24. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2015.10.003.
- [7] Rodríguez-Ruiz ME, Vanpouille-Box C, Melero I, et al. Immunological mechanisms responsible for radiation-induced abscopal effect[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(8): 644-655. DOI: 10.1016/j.it.2018.06.001.
- [8] Lehrer EJ, McGee HM, Peterson JL, et al. Stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors in the management of brain metastases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10), pii: E3054. DOI: 10.3390/ijms19103054.
- [9] Golden EB, Frances D, Pellicciotta I, et al. Radiation fosters dose-dependent and chemotherapy-induced immunogenic cell death[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3: e28518. DOI: 10.4161/onci.28518.
- [10] 张叔人. 放疗联合免疫治疗肿瘤是今后重要的研究领域[J]. *实用肿瘤杂志*, 2015, 30(6): 491-495. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2015.06.023.
- [11] Ahn YO, Kim S, Kim TM, et al. Irradiated and activated autologous PBMCs induce expansion of highly cytotoxic human NK cells in vitro[J]. *J Immunother*, 2013, 36(7): 373-381. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3182a3430f.
- [12] Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(4): 256-265. DOI: 10.1093/jnci/djs629.
- [13] Liu Y, Dong Y, Kong L, et al. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 104. DOI: 10.1186/s13045-018-0647-8.
- [14] Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1): 24-33. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.10.009.
- [15] Dai S, Jia R, Zhang X, et al. The PD-1/PD-Ls pathway and auto-immune diseases[J]. *Cell Immunol*, 2014, 290(1): 72-79. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.05.006.

- [16] Kim JM, Chen DS. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade; seven steps to success (or failure)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1492-1504. DOI: 10.1093/annonc/mdw217.
- [17] John LB, Devaud C, Duong CP, et al. Anti-PD-1 antibody therapy potently enhances the eradication of established tumors by gene-modified T cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20): 5636-5646. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0458.
- [18] Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 5458-5468. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258.
- [19] Park SS, Dong H, Liu X, et al. PD-1 restrains radiotherapy-induced abscopal effect[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(6): 610-619. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0138.
- [20] Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 687-695. DOI: 10.1172/JCI67313.
- [21] 秦颂兵. 全人源抗 PD-L1 抗体的筛选及其与放疗联合治疗肿瘤的效果和机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [22] Yuan Z, Fromm A, Ahmed KA, et al. Radiotherapy rescue of a nivolumab-refractory immune response in a patient with PD-L1-negative metastatic squamous cell carcinoma of the lung[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(9): e135-e136. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.04.029.
- [23] Xie G, Gu D, Zhang L, et al. A rapid and systemic complete response to stereotactic body radiation therapy and pembrolizumab in a patient with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(8): 547-551. DOI: 10.1080/15384047.2017.1345389.
- [24] Kwilas AR, Donahue RN, Bernstein MB, et al. In the field: exploiting the untapped potential of immunogenic modulation by radiation in combination with immunotherapy for the treatment of cancer[J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 104. DOI: 10.3389/fonc.2012.00104.
- [25] 隋鑫, 赵丹, 林红梅, 等. 放疗联合免疫治疗癌症的研究进展[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(10): 1135-1138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.10.025.
- [26] Kulzer L, Rubner Y, Deloch L, et al. Norm- and hypo-fractionated radiotherapy is capable of activating human dendritic cells[J]. *J Immunotoxicol*, 2014, 11(4): 328-336. DOI: 10.3109/1547691X.2014.880533.
- [27] Zeng J, See AP, Phallen J, et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(2): 343-349. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.025.
- [28] Park B, Yee C, Lee KM. The effect of radiation on the immune response to cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(1): 927-943. DOI: 10.3390/ijms15010927.
- [29] 张惠博, 龚虹云, 刘华丽, 等. 远隔效应的研究进展与临床意义[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(4): 321-326. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.04.B014.
- [30] 颜次慧, 宋新苗, 任秀宝. 免疫检查点在肿瘤放疗中的应用进展[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2016, 36(10): 785-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.10.015.
- [31] Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 895-903. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30380-7.
- [32] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1929. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937.
- [33] Skrzypski M, Jassem J. Consolidation systemic treatment after radiochemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 66: 114-121. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.001.
- [34] 黄乐富, 邸岩, 徐小寒, 等. PD-1/PD-L1 阻断剂免疫治疗不良反应及其处理原则[J]. *中国药物应用与监测*, 2017, 14(3): 177-182. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2017.03.014.
- [35] Sibaud V, David I, Lamant L, et al. Acute skin reaction suggestive of pembrolizumab-induced radiosensitization[J]. *Melanoma Res*, 2015, 25(6): 555-558. DOI: 10.1097/CMR.000000000000191.
- [36] Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Immunotherapy and symptomatic radiation necrosis in patients with brain metastases treated with stereotactic radiation[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(8): 1123-1124. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3993.
- [37] Tamiya A, Tamiya M, Nakahama K, et al. Correlation of radiation pneumonitis history before nivolumab with onset of interstitial lung disease and progression-free survival of patients with pre-treated advanced non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(9): 5199-5205. DOI: 10.21873/anticancer.11943.

(收稿日期:2018-11-14 修回日期:2018-12-23)

(本文编辑:颜建华)