

远隔效应的研究进展与临床意义

张惠博, 龚虹云, 刘华丽, 宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要:放射治疗作为肿瘤主要的治疗手段之一,近年来得到了长足的发展。随着放疗技术的不断进步和应用,局部放疗激发远隔效应的现象逐渐进入人们的视线。本文将总结肿瘤局部放疗以及联合免疫治疗激发远隔效应的机制和临床研究,阐述局部放疗联合免疫治疗在晚期肿瘤治疗中的重要意义。

关键词:放射治疗;免疫治疗;远隔效应

中图分类号:R730.55 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)04-0321-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.04.B014

Research Progress and Clinical Significance of Abscopal Effect of Radiotherapy

ZHANG Hui-bo, GONG Hong-yun, LIU Hua-li, et al.

(Cancer Center, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Radiotherapy, as one of the main cancer therapies, has made a considerable progress. With the development of radiation technology, the abscopal effect induced by local radiotherapy has been gradually recognized. This article will summarize the mechanisms of abscopal effect after local radiotherapy or combination with immune therapy and related clinical researches, to elaborate its application in the treatment of advanced or metastatic tumors.

Subject words: radiotherapy; immune therapy; abscopal effect

放射治疗经过一个多世纪的发展,已经成为肿瘤局部治疗的主要手段,近年来局部放疗引起远隔效应(abscopal effect)的现象逐渐成为研究热点。远隔效应是指针对肿瘤局部病灶照射时,照射靶区之外的肿瘤病灶亦缩小,最早由 Mole 提出^[1],其可能机制为局部放疗除了直接杀死肿瘤细胞外,还促进机体免疫细胞释放促炎因子,作用至非照射肿瘤位点,诱导非照射区肿瘤细胞染色体断裂或畸变^[2]。还可通过改变未杀死的肿瘤细胞的生物学表型^[3],增强其对机体免疫系统的敏感性,进而增强机体抗肿瘤免疫效应。然而在临床上,单独放疗很少能产生保护性的免疫效应,这可能与肿瘤患者自身基础免疫功能失调有关^[4]。随着对机体抗肿瘤免疫以及肿瘤免疫逃逸机制深入的研究以及认识更新,局部放疗联合免疫治疗为晚期肿瘤的治疗提供了新的探索方向。

通讯作者:宋启斌,教授,主任医师,博士;武汉大学人民医院肿瘤中心,湖北省武汉市武昌区张之洞路99号(430060);
E-mail: qibinsong@163.com

收稿日期:2016-08-16; **修回日期:**2016-11-09

1 局部放疗对机体免疫功能的影响

远隔效应的机制被认为是局部放疗引起人体免疫格局发生变化^[5],增强机体免疫系统对远处肿瘤病灶的免疫效应,因此免疫系统成为放疗激发远隔效应的主要媒介。射线照射肿瘤组织或细胞后,对肿瘤细胞的生物学作用主要表现在以下两个方面^[6]:一是致死剂量的照射诱导免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD);二是非致死剂量的照射使肿瘤细胞发生免疫原性的免疫调节作用(immunogenic modulation, IM),通过改变肿瘤细胞的免疫学表型以及增强T细胞的功能,增加对肿瘤细胞的杀灭能力。

1.1 诱导免疫原性细胞死亡(ICD)

射线照射诱导的ICD主要由损伤相关分子模式(DAMPs)介导^[7],包括钙网蛋白(CRT)由内质网到细胞膜的迁移,ATP的大量分泌以及核蛋白高迁移率球蛋白1(HMGB1)的大量释放,从而与未成熟

树突细胞表面分子特异性结合,促进树突细胞的成熟,介导肿瘤抗原的识别以及肿瘤细胞的吞噬。钙网蛋白从内质网移位到细胞膜表面是肿瘤细胞具有免疫原性的重要标志。ATP、CRT 以及 HMGB1 分别与树突细胞表面 P2RX7、CD91 以及 TLR4 分子结合^[8],促进树突细胞向肿瘤组织聚集并吞噬肿瘤抗原,提呈抗原进而激活 CD8⁺ T 细胞。招募和激活 CD8⁺ T 细胞已被证明是射线照射杀伤肿瘤细胞的基础,而树突细胞激活也是 CD8⁺ T 细胞有效累积的关键。CD8⁺细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs)分泌 IFN- γ 以及通过穿孔素—颗粒酶途径^[9]对射线照射耐受的肿瘤细胞产生杀伤作用。此外,不同的放疗剂量对免疫功能的影响有显著差异。实验结果证实^[6],射线照射可诱导剂量依赖性细胞的变化,表现在小剂量照射诱导 IM,大剂量照射诱导 ICD。另外,Gupta 等^[10]研究发现高剂量(10Gy)照射的有效性在很大程度上取决于树突状细胞和 CD8⁺ T 细胞,而 CD4⁺ T 细胞或巨噬细胞作用不显著。

1.2 免疫原性的调节作用

1.2.1 改变肿瘤细胞的免疫表型

CD8⁺ T 细胞对肿瘤细胞的识别依赖于肿瘤细胞表面 MHC-I 分子对肿瘤相关抗原(TAAs)的呈递,识别抗原后对靶细胞的杀伤主要通过两个途径实现:①分泌穿孔素和颗粒酶;②通过 Fas-FasL 途径介导细胞凋亡。Gameiro 等^[3]从体外实验证实,射线照射可以增强不同细胞系(乳腺癌 MDA-MB-231、肺癌 H522、前列腺癌 LVCaP)TAAs(包括 CEA、PSA、MUC-1 等)以及 MHC-I 的表达。肿瘤—睾丸抗原(CTA)是一类具有特异性表达模式的 TAAs,在正常组织中仅限于睾丸和胎盘中表达,而在各种恶性肿瘤组织中高表达^[11]。Sharma 等^[12]研究结果显示,体外实验中射线照射可上调 CTA 以及 MHC-I 基因以及蛋白的水平,肿瘤组织活检免疫组化结果同样显示,照射后的肿瘤组织(阑尾腺癌和胰腺癌)CTA 含量明显上升。因此,射线照射可通过增加肿瘤细胞 TAAs 以及 MHC-I 的表达,进而增强 CTL 细胞对肿瘤的识别以及杀伤力。此外,Chakraborty 等^[13]研究发现射线照射可以增加肿瘤细胞表面 Fas 的表达,增强 T 细胞介导的细胞凋亡。

1.2.2 有效激活 T 细胞

T 细胞杀灭肿瘤细胞需要具备几个条件^[14]:①T

细胞被有效激活;②浸润至肿瘤组织;③识别肿瘤抗原并产生稳定的杀伤作用。并且,激活的 T 细胞需要达到一定的浓度才能发挥抗肿瘤作用。局部放疗诱导照射部位的肿瘤细胞表达 TAAs,诱导 T 细胞的激活,识别和攻击远位的肿瘤转移病灶,从而产生远隔效应^[15]。Yasuda 等^[16]在动物实验中发现,局部放疗除了抑制原发灶肿瘤之外,对照射之外的转移灶(肝脏)也产生了一定的抑制作用,然而通过对原发肿瘤内注射 T 细胞激活因子 IL-2 联合放疗发现,非照射区(肝脏)肿瘤病灶发生更显著的抑制。此外,Poleszczuk 等^[17]运用一个数学模型,结合 T 细胞转运的生理学信息,评估局部放疗后 T 细胞在原发灶以及转移灶的分布情况。研究结果显示,局部放疗后当被激活的 T 细胞足量分布于肿瘤转移灶时,才有可能引起远隔效应的发生。并且被激活的 T 细胞在肿瘤组织不同转移部位的分布,很大程度上取决于:①肿瘤转移病灶的解剖结构;②肿瘤部位的血液流动分数;③肿瘤转移灶的大小;④所选取的放疗部位。实验结果证实,放疗联合免疫治疗可显著增强放疗引起的远隔效应,T 细胞在放疗引发远隔效应现象的过程中起着至关重要的作用。

另外,固有免疫在放疗中也有很重要的作用。I 型干扰素被证实(IFN- α 、IFN- β 等)参与机体对肿瘤的先天性免疫^[18,19]。有研究报道肿瘤细胞可诱导抗原提呈细胞产生 I 型干扰素,激活树突细胞并通过一系列的反应产生免疫效应^[20]。Gajewski 等^[21]在肿瘤微环境先天和适应性免疫细胞的研究中,也突出了放疗诱导先天免疫途径(包括 TLRs、NLRs 和 STING 途径)的活化可以激活树突细胞以及促进 T 细胞的增殖。提示固有免疫系统在肿瘤放疗中扮演重要的角色。

2 远隔效应的临床研究

目前,无论是单独局部放疗还是放疗联合免疫治疗,远隔效应研究主要通过零散的个案报道介绍(Table 1, Table 2)。

2.1 单纯局部放疗激发远隔效应

在临床上,单独放疗产生的保护性免疫效应非常有限,这可能与肿瘤诱导的免疫耐受以及机体的基础免疫功能失调有关。有研究显示^[29],局部放疗联

Table 1 Clinical cases of abscopal effect after radiotherapy alone

Years	Sex	Age (years)	Histology	Primary site	Treatment of primary	RT treated sites	RT Dose/ Fractions	Time to abscopal response	Abscopal regression	PFS
2013 ^[22]	F	78	Adenocarcinoma	Lung	SRT	Primary	26Gy/1f	12 months	Bone M+	3 months
2012 ^[23]	M	61	RCC	RCC	Nephrectomy	Brain M+ Bone M+	18Gy/1f, 40Gy/5f	1 month	Adrenal/Lung/Bone M+	34 months
2011 ^[24]	M	63	HCC	Liver	Hepatic Lobectomy	Mediastinal LN	60.75Gy/27f	1 month	Lung M+	48 months
2011 ^[25]	M	70	Merkel cell carcinoma	Calf	Excision + EBRT	Skin M+	12Gy/2f	<1 month	Other Skin M+	25 months
2009 ^[26]	F	65	Lymphocytic leukemia	Axillar LN	Chemotherapy (PD)	Axillar LN	24Gy/12f	1 week	Cervical LN	6 months
2008 ^[27]	M	79	HCC	Liver	TAE	VCI	48Gy/NR	5 months	Hepatic M+	NR
2006 ^[28]	F	83	RCC	Kidney	SRT	Primary tumor	32Gy/4f	24 months	Lung/Abdominal LN	NR
2006 ^[28]	M	69	RCC	Kidney	Nephrectomy	Lung M+	30Gy/2f	3 months	Lung M+	8 months
2006 ^[28]	F	55	RCC	Kidney	SRT	Primary tumor	32Gy/4f	5 months	Abdominal LN	NR

Note: EBRT: external-beam radiation therapy; SRT: stereotactic radiation therapy; PD: progressive disease; M+: metastasis; LN: lymph node; NR: not reported; HCC: hepatocellular carcinoma; RCC: renal cell carcinoma

Table 2 Clinical cases of abscopal effect after radiotherapy combining with immune therapy

Years	Sex	Age (years)	Histology	Primary site	Treatment of primary	RT treated sites	RT Dose/ fractions	Immune therapy	Time until abscopal response	Abscopal regression	PFS
2014 ^[33]	M	74	Adenocarcinoma	Lung	Resection	Supraclavicular LN	58Gy/29f	BCG- vaccine	6 months	Lung M+	47 months
2014 ^[33]	F	40	Urothelial carcinoma	Urothelium	Resection	Lung M+	48Gy/4f	BCG- vaccine	3 months	Lung M+	24 months
2013 ^[31]	M	64	Adenocarcinoma	Lung	Chemotherapy (PD)	Hepatic M+	30Gy/5f	Ipilimumab	3 months	Liver/Bone/Lung M+	5 months
2013 ^[34]	M	67	Melanoma	Scalp	Chemotherapy (PD)	Brain M+	SRT (NR)	Ipilimumab	NR	Neck M+	7 years
2012 ^[35]	M	57	Melanoma	Arm	Wide excision/axillary dissection	Hepatic M+	54Gy/3f	Ipilimumab	6 months	Cutaneous M+	6 months
2012 ^[36]	F	33	Melanoma	Back	Wide excision	Paraspinal M+	28.5Gy/3f	Ipilimumab	4 months	Splenic M+/ilar LN	6 months

Note: SRT: stereotactic radiation therapy; PD: progressive disease; M+: metastasis; LN: lymph node; NR: not reported

合疫苗相对于单独放疗, 明显增强肿瘤抗原特异性 CD8⁺ 细胞的免疫响应, 产生远隔效应, 而单独放疗并没有激发可观的远隔效应。而当前单纯放疗的疗效已达到平台, 局部放疗联合免疫治疗对晚期肿瘤的治疗价值有待我们进一步评估和探索。

2.2 局部放疗联合免疫治疗激发远隔效应

一项关于局部放疗联合免疫治疗的临床试验显示^[30], 部分晚期肿瘤患者产生了远隔效应。入组 41 例晚期肿瘤患者 (18 例非小细胞肺癌、14 例乳腺癌、2 例胸腺癌、2 例尿路上皮肿瘤、2 例卵巢癌、1 例外分泌腺癌、1 例宫颈癌、1 例小细胞肺癌), 具体联合治疗方案: 选定某一位点肿瘤灶放疗 35Gy/10f, 放疗第二周开始行皮下注射粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 125 μg/m² 2 周。3 周后改变放疗部位, 重复上述联合治疗方案。主要终点为产生远隔效应 (非放疗部位疗效评价为部分缓解或完全缓解), 次要终点为安全性以及生存获益。治疗后 11 例出现远隔效应 (4 例非小细胞肺癌、5 例乳腺癌、2 例胸腺癌)。然而在治疗的过程中, 不良反应较严重, 6 例患者出现 3~4 级疲劳反应, 10 例出现 3~4 度骨髓抑制。产生远隔效应组中位总生存期 (OS) 为 20.98 个月, 非远隔效应组中位 OS 为 8.33 个月, 由此可见产生远隔效应者有更明显的生存获益。

然而, 对于放疗联合免疫治疗采取同步还是序贯的方式尚存在争议。Golden 等^[31]报道了放疗同步免疫治疗成功激发远隔效应的案例。64 岁男性右肺腺癌患者 (T_{1b}N₃M₁), 右锁骨上、肺门/纵隔淋巴结转移, 并有左肺下叶转移。经不同化疗方案以及局部放射治疗近 2 年后疾病进展, 出现肝脏、骨盆、肱骨多发转移, 遂始行肝脏转移灶 (30Gy/5f) 局部放疗联合伊匹单抗 (CTLA-4 抑制剂) 免疫治疗, 3 个月后复查 CT 显示, 除了左肺门病灶稳定之外, 所有已知的肿瘤病灶均显著缩小, PET/CT 示各个肿瘤病灶代谢活性明显降低。无进展生存期 (PFS) 为 5 个月, 之后左锁骨上淋巴结新增高代谢活性, 切除并与发病初始所取淋巴结活检对比, 肿瘤细胞周围 CD8⁺ 淋巴细胞浸润显著升高。一项回顾性的研究显示先免疫治疗 (伊匹单抗) 后行放疗的序贯治疗模式^[32], 可有效激发远隔效应, 入组 21 例晚期黑色素瘤患者, 伊匹单抗治疗失败后采取姑息放疗, 11 例 (52%) 出现远隔效应, 出现远隔效应的时间为 1~4 个月不等, 远隔

效应组中位 OS 延长 13.1 个月。因此同步和序贯哪种治疗模式临床获益更大有待更多的临床研究去证实。

3 放疗联合免疫治疗的新思考

与免疫治疗相关的联合治疗近年来成为恶性肿瘤治疗的研究热点。局部放疗通过免疫系统激发远隔效应, 增强系统抗肿瘤免疫效应, 因此免疫治疗与放疗起协同作用。然而, 局部放疗亦可引起机体免疫抑制, 表现在杀伤机体免疫细胞, 减少抗肿瘤细胞因子 (如 IL-2 等)、增加抑制性细胞因子 (如 TGF 等) 的分泌等途径。因此这种联合治疗模式能否有效激发远隔效应, 受多种因素的影响, 主要包括: ①放疗的剂量、方式、放疗位点的选择; ②转移灶的部位, 肿瘤负荷, 肿瘤异质性等; ③免疫治疗的类型, 如免疫因子、疫苗、以及抗体靶向药物 (PD-1/PD-L1、CTLA-4 抑制剂) 等。

有动物研究显示^[37], 分次照射 (8Gy×3 或 6Gy×5) 联合伊匹单抗 (CTLA-4 抑制剂) 可有效激发远隔效应, 产生系统的抗肿瘤免疫, 而单次照射 (20Gy×1) 很难产生远位抗肿瘤效应。另一项研究显示, 大剂量分割照射联合免疫治疗 (PD-1/PD-L1 抑制剂) 可增强放射治疗的疗效, 原因在于剂量分割照射上调肿瘤细胞表面 PD-L1 的表达, 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂可有效克服放疗产生的免疫抑制^[38]。Spranger 等^[39]研究发现肿瘤微环境中上调的 PD-L1 和免疫调节酶 IDO 的表达, 以及调节性 T 细胞的募集, 都是依赖于 CD8⁺ T 细胞的存在。由此可见, 局部放疗募集及激活 CD8⁺ T 细胞, 在增强免疫功能的同时可产生免疫抑制, 同时也表明放疗联合免疫检查点抑制剂可增加肿瘤对放疗的敏感性。

远隔效应能否被激发还受放疗位点的影响。不同位点的肿瘤, 受到肿瘤异质性以及肿瘤负荷等影响, 影响放疗对 T 细胞激活的程度, 以及激活的 T 细胞在转移灶中的分布。有学者提出, 放疗联合免疫治疗的治疗时机以及顺序也是其疗效的重要影响因素。先放疗后免疫的治疗模式, 可以使免疫治疗一定程度上克服肿瘤的放疗耐受, 增强其放疗的疗效; 先免疫后放疗的治疗模式, 利用免疫治疗激发免疫微环境, 待放疗后利用其免疫原性的抗肿瘤作用, 将系

统抗肿瘤效能最大化。但是两种模式需要更多的临床研究进一步综合评估。

4 结 语

局部放疗联合免疫治疗激发远隔效应的现象已经许多临床研究证实,现有的临床试验也表明出现远隔效应的患者有明显的生存获益。然而需要更多的临床试验进一步探究远隔效应在晚期肿瘤治疗中的重要作用,以及局部放疗联合免疫治疗在临床应用中的安全性和有效性。

参考文献:

- [1] Mole R. Whole body irradiation therapy-radiobiology or medicine[J]. Br J Radiol, 1953, 26(305): 234–241.
- [2] Lorimore SA, Chrystal JA, Robinson JI, et al. Chromosomal instability in unirradiated hemaopoietic cells induced by macrophages exposed in vivo to ionizing radiation [J]. Cancer Res, 2008, 68(19): 8122–8126.
- [3] Gameiro SR, Jammeh ML, Wattenberg MM, et al. Radiation-induced immunogenic modulation of tumor enhances antigen processing and calreticulin exposure, resulting in enhanced T-cell killing[J]. Oncotarget, 2014, 5(2): 403–416.
- [4] Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer [J]. Ann Rev Immunol, 2011, 29: 235–271.
- [5] Park B, Yee C, Lee K, et al. The Effect of Radiation on the Immune Response to Cancers[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(1): 927–943.
- [6] Gameiro SR, Ardiani A, Kwilas A, et al. Radiation-induced survival responses promote immunogenic modulation to enhance immunotherapy in combinatorial regimens [J]. Oncoimmunology, 2014, 3(5): e28643.
- [7] Krysko DV, Garg AD, Kaczmarek A, et al. Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(12): 860–875.
- [8] Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy [J]. Ann Rev Immunol, 2013, 31: 51–72.
- [9] Kepp O, Senovilla L, Vitale I, et al. Consensus guidelines for the detection of immunogenic cell death [J]. Oncoimmunology, 2014, 3(9): e955691.
- [10] Gupta A, Probst HC, Vuong V, et al. Radiotherapy promotes tumor-specific effector CD8+ T cells via dendritic cell activation[J]. J Immunol, 2012, 189(2): 558–566.
- [11] Costa FF, Le Blanc K, Brodin B. Concise review: cancer/testis antigens, stem cells, and cancer[J]. Stem Cells, 2007, 25(3): 707–711.
- [12] Sharma A, Bode B, Wenger RH, et al. r-radiation promotes immunological recognition of cancer cells through increased expression of cancer-testis antigens in vitro and in vivo[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e28217.
- [13] Chakraborty M, Abrams SI, Camphausen K, et al. Irradiation of tumor cells up-regulates Fas and enhances CTL lytic activity and CTL adoptive immunotherapy [J]. J Immunol, 2003, 170(12): 6338–6347.
- [14] Burnette BC, Liang H, Lee Y, et al. The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type I interferon-dependent innate and adaptive immunity[J]. Cancer Res, 2011, 71(7): 2488–2496.
- [15] Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy [J]. J Exp Med, 2006, 203(5): 1259–1271.
- [16] Yasuda K, Nirei T, Tsuno NH, et al. Intratumoral injection of interleukin-2 augments the local and abscopal effects of radiotherapy in murine rectal cancer [J]. Cancer Sci, 2011, 102(7): 1257–1263.
- [17] Poleszczuk JT, Luddy KA, Prokopiou S, et al. Abscopal benefits of localized radiotherapy depend on activated T-cell trafficking and distribution between metastatic lesions [J]. Cancer Res, 2016, 76(5): 1009–1018.
- [18] Gajewski TF, Fuertes MB, Woo S. Innate immune sensing of cancer: clues from an identified role for type I IFNs [J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(8): 1343–1347.
- [19] Gajewski TF, Corrales L. New perspectives on type I IFNs in cancer [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(2): 175–178.
- [20] Fuertes MB, Woo S, Burnett B, et al. Type I interferon response and innate immune sensing of cancer [J]. Trends Immunol, 2013, 34(2): 67–73.
- [21] Gajewski TF, Schreiber H, Fu Y. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment [J]. Nat Immunol, 2013, 14(10): 1014–1022.
- [22] Siva S, Callahan J, MacManus P, et al. Abscopal effects after conventional and stereotactic lung irradiation of non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(8): e71–e72.
- [23] Ishiyama H, Teh BS, Ren H, et al. Spontaneous regression of thoracic metastases while progression of brain metastases after stereotactic radiosurgery and stereotactic body

- radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma; abscopal effect prevented by the blood-brain barrier [J]. Clin Genitour Cancer, 2012, 10(3): 196–198.
- [24] Okuma K, Yamashita H, Niibe Y, et al. Abscopal effect of radiation on lung metastases of hepatocellular carcinoma: a case report[J]. J Med Case Rep, 2011, 5(1): 1.
- [25] Cotter SE, Dunn GP, Collins KM, et al. Abscopal effect in a patient with metastatic merkel cell carcinoma following radiation therapy: potential role of induced antitumor immunity[J]. Arch Dermatol Res, 2011, 147(7): 870–872.
- [26] Lakshmanagowda PB, Viswanath L, Thimmaiah N, et al. Abscopal effect in a patient with chronic lymphocytic leukemia during radiation therapy: a case report [J]. Cases J, 2009, 2(1): 1.
- [27] Nakanishi M, Chuma M, Hige S, et al. Abscopal effect on hepatocellular carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(5): 1320–1321.
- [28] Wersall PJ, Blomgren H, Pisa P, et al. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma.[J]. Acta Oncologica, 2006, 45(4): 493–497.
- [29] Hodge JW, Sharp HJ, Gameiro SR. Abscopal regression of antigen disparate tumors by antigen cascade after systemic tumor vaccination in combination with local tumor radiation[J]. Cancer Biother Radiopharmace, 2012, 27(1): 12–22.
- [30] Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7): 795–803.
- [31] Golden EB, Demaria S, Schiff PB, et al. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer [J]. Cancer Immunol Res, 2013, 1(6): 365–372.
- [32] Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy[J]. Oncol Immunology, 2014, 3(5): e28780.
- [33] Kodama K, Higashiyama M, Okami J, et al. A possible abscopal effect of post-irradiation immunotherapy in two patients with metastatic lung tumors[C]. International Cancer Conference Journal. Springer Japan, 2014, 3(2): 122–127.
- [34] Stamell EF, Wolchok JD, Gnjatich S, et al. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(2): 293–295.
- [35] Hiniker SM, Chen DS, Reddy S, et al. A systemic complete response of metastatic melanoma to local radiation and immunotherapy[J]. Translat Oncol, 2012, 5(6): 404–407.
- [36] Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma [J]. N Engl J Med, 2012, 366(10): 925–931.
- [37] Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(17): 5379–5388.
- [38] 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.
- [39] Spranger S, Spaepen RM, Zha Y, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T (regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(200): 200ra116.

启 事

每期杂志出版后,本刊都将给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志 2 册。如未能及时收到杂志,请登录 <http://www.chinaoncology.cn>

➡ 点击肿瘤学杂志

再点击

信息公告

MORE

查找 2017 年第 X 期《肿瘤学杂志》

杂志作者邮寄名单,按“挂刷号”可在当地邮局查询。