

放疗联合免疫治疗癌症的研究进展

隋鑫 赵丹 林红梅 朱广迎

100142 北京,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所放疗科

通信作者:朱广迎,Email:zgypu@aliyun.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.10.025

【摘要】 放疗不仅是肿瘤局部治疗的重要手段,同时也对免疫功能有重要的调节作用。放疗可通过产生新抗原、调节细胞因子释放、提高肿瘤对免疫细胞杀伤作用敏感性等方式调节机体抗肿瘤免疫应答。近年来部分研究和临床实践发现,放疗联合免疫治疗在部分病例中出现“远位效应”,照射野范围外的转移性病灶有部分或完全缓解,显示放疗联合免疫治疗的良好前景;但相关机制以及放疗剂量、分割方式等因素对免疫的影响仍有待进一步研究。本文综述了放疗影响免疫的机制以及放疗联合免疫治疗的研究进展。

【关键词】 肿瘤/放射疗法; 肿瘤/免疫疗法; 进展

基金项目:国家自然科学基金(81402535)

Research advances in radiotherapy combined with immunotherapy for cancer Sui Xin, Zhao Dan, Lin Hongmei, Zhu Guangying

Department of Radiation Oncology, Peking University Cancer Hospital and Institute, Key Laboratory of Ministry of Education for Carcinogenesis and Translational Research, Beijing 100142, China

Corresponding author: Zhu Guangying, Email: zgypu@aliyun.com

【Abstract】 Radiotherapy not only acts as an important local treatment of cancer, but also plays a key role in regulation of immune function. Radiotherapy regulates anti-tumor immune responses by promoting the generation of neoantigens, regulating the release of cytokine, and enhancing the sensitivity of tumor to cell-mediated immunity. Recently, several studies and clinical practice reported the abscopal effect in some patients undergoing radiotherapy combined with immunotherapy, which showed partial or complete response of metastases outside the irradiation field, suggesting the combination therapy as a promising strategy. However, further studies are needed for the understanding of the mechanism and influencing factors for immunity such as radiation dose and fractionation scheme. This paper reviews the research advances in the mechanism of radiotherapy-immunotherapy interaction and the combination therapy for cancer.

【Key words】 Neoplasms/radiotherapy; Neoplasms/immunotherapy; Progress

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81402535)

免疫治疗是近年来新兴的肿瘤治疗方式,其中免疫检查点抑制剂 CTLA-4 抗体、PD-1 抗体在恶性黑色素瘤、肺癌等恶性肿瘤中显示出可观的疗效^[1-2]。而放疗联合免疫治疗在一些病例中取得了更好的疗效,并且有“远位效应”的报道,即对局部病灶进行放疗,照射野范围之外的转移性病灶有部分或完全缓解^[3]。放疗联合免疫治疗显示出良好前景,人们也越来越关注放疗对机体免疫功能有何影响,以及如何控制和有效利用这种影响以达到更好的疗效^[4]。本文探讨放疗影响机体免疫功能的机制、放疗联合免疫治疗的基础与临床研究以及放疗联合免疫治疗的挑战与前景。

一、肿瘤与免疫之间的相互作用

肿瘤的发生发展与免疫功能密切相关。免疫系统既具有抑制肿瘤发生发展的作用,也可以导致肿瘤细胞产生免疫

耐受,此过程被称为肿瘤的免疫编辑^[4],包括 3 个阶段,简称“3e”:(1)免疫清除阶段:固有免疫和适应性免疫共同作用,在肿瘤细胞发生之初监测到其存在,在形成临床可见肿瘤之前就将其清除。肿瘤细胞表面表达 MICA 或 MICB 等蛋白,激活固有免疫对肿瘤的杀伤作用;干扰素等细胞因子和 HMGB₁ 等蛋白,活化 DC 进行抗原递呈,进而激活适应性免疫,效应 T 细胞扩增并清除肿瘤细胞^[5-6]。(2)免疫平衡阶段:如果肿瘤细胞未能完全被清除,部分存活下来的肿瘤细胞进入此阶段,存活下来的肿瘤细胞在 CD₄+ CD₈+ T 细胞及 IL-12、IFN- γ 等细胞因子的作用下,进入休眠状态,此过程由适应性免疫调控。在这个阶段,肿瘤的免疫原性被编辑,发生改变^[7-8];(3)免疫逃逸阶段:在免疫选择过程中,部分基因组不稳定的肿瘤细胞基因突变,免疫原性降低或对免疫系

统的细胞毒性产生耐受的肿瘤细胞被选择下来。肿瘤细胞还分泌 VEGF、TGF- β 、galectin、IDO 等免疫抑制的细胞因子,并招募 T_{reg}、MDSC 等细胞,抑制免疫功能对肿瘤细胞的攻击。CD₄⁺、CD₂₅⁺、FOXP₃⁺的 T_{reg} 分泌免疫抑制细胞因子 IL-10、TGF- β ,在细胞表面表达负向调控分子 CTLA-4、PD-1,并消耗维持 CTL 的细胞因子 IL-2;MDSC 则可以诱导 T_{reg} 分泌 TGF- β ,减少精氨酸、色氨酸、半胱氨酸等对 T 细胞功能维持所必需的氨基酸。这些功能都导致免疫抑制,肿瘤细胞增殖,形成临床可见肿瘤^[5,8]。

虽然肿瘤相关抗原的丢失是导致免疫逃逸的主要原因,但由于肿瘤细胞的基因组不稳定性、肿瘤细胞原发性坏死、放疗、化疗、靶向药物治疗等原因,仍可产生新抗原被免疫系统所识别^[9-11]。通过放疗等方式增加肿瘤新抗原的释放,是增强机体免疫系统对肿瘤杀伤作用的重要方法。

二、肿瘤免疫治疗的机制和药物

有效的肿瘤免疫治疗策略旨在促进机体抗肿瘤免疫应答反应,解除免疫抑制作用。常见的免疫治疗手段包括细胞因子、检查点抑制剂、toll 样受体激动剂、溶瘤病毒、原生 T 细胞和转基因 T 细胞的过继转移等。免疫检查点抑制剂研究较为成熟^[12],临床上获得美国 FDA 批准的免疫检查点抑制剂包括 CTLA-4 抗体 Ipilimumab 及两种 PD-1 抗体 Pembrolizumab 和 Nivolumab。

1.T 细胞的激活是一个复杂的调控过程:一方面,抗原递呈细胞上的结合有抗原的 MHC 分子与 T 细胞受体结合,同时 APC 上的 B₇ 分子与 T 细胞上的 CD₂₈ 结合,进而导致 T 细胞被激活;另一方面,也存在对 T 细胞负向调控的机制,表达于 T 细胞表面的 CTLA-4 与 B₇ 有更高的亲和性,竞争性地与 B₇ 结合,抑制 CD₂₈ 与 B₇ 结合产生的共刺激信号,抑制 T 细胞的活化。CTLA-4 抗体可阻断 CTLA-4 与 B₇ 的结合,解除其对 T 细胞的抑制,使 T 细胞发挥抗肿瘤免疫作用^[13]。

2.PD-1 抗体与 CTLA-4 抗体的作用机制不同:PD-1 在活化的 T 细胞表面表达,其配体包括 PD-L₁ (B₇-H₁) 和 PD-L₂ (B₇-DC)。在炎症组织中,PD-1 与其配体的结合可以导致 T 细胞失能,阻止 T 细胞破坏临近的组织。肿瘤组织中浸润的淋巴细胞表面有 PD-1 的表达,而在肿瘤细胞中往往也存在 PD-L₁ 的上调(淋巴系统的恶性肿瘤多上调表达 PD-L₂),抑制了 T 细胞的抗肿瘤免疫反应。PD-1 抗体可通过阻断 T 细胞表面 PD-1 与其配体 PD-L₁ 或 PD-L₂ 的结合,解除其抑制活化的 T 细胞的作用,进而使 T 细胞发挥其杀伤肿瘤的作用^[14]。

3.免疫检查点抑制剂药物:最早在黑色素瘤治疗上显示出了良好和较为持久的疗效,之后研究者相继在 NSCLC 等实体肿瘤中开展临床试验,并取得较好的结果^[1-3,15-18]。免疫检查点抑制剂药物在肿瘤的免疫治疗中显示出了良好的前景,而如何提高其有效率则成为研究人员关注的热点之一。

三、放疗对肿瘤免疫的影响

1.放疗对免疫功能刺激作用:以往观念认为放疗对免疫

有抑制作用,在骨髓移植前需全身照射破坏原有免疫系统再进行移植^[19]。但最近研究发现放疗对免疫功能有正向的调节作用。放疗主要通过以下几方面的机制引发机体抗肿瘤免疫应答:(1)产生新抗原。对肿瘤的局部放疗,可引起肿瘤细胞的免疫原性死亡,产生新的肿瘤抗原,进而由 DC 递呈到肿瘤特异的效应 T 细胞,引起免疫系统介导的全身的抗肿瘤效应^[20]。细胞的免疫原性死亡过程具备钙网蛋白向细胞表面的转移^[21-22]、HMGB₁ 向胞外释放、ATP 的释放。放疗或化疗引起的肿瘤细胞死亡释放“危险”信号分子 HMGB₁,HMGB₁ 与 DC 的 TLR₄ 结合,在 MyD₈₈ 的协同作用下完成死亡肿瘤细胞的抗原加工和递呈过程。TLR₄ 突变的乳腺癌患者预后相对差,与 TLR₄ 野生型患者相比更易出现放疗化疗后的肿瘤复发^[23]。死亡的肿瘤细胞释放 ATP,与 P₂X₇ 受体相互作用,进而通过 NLRP3 依赖的 caspase-1 促进 IL-1 β 的释放。P₂X₇ 突变的肿瘤进展快,疗效相对也较差^[24-25]。(2)调节细胞因子的释放。放疗提高 CXCL₉、CXCL 10、CXCL 16 等趋化因子的水平,进而促进 CD₈⁺ 效应 T 细胞和 CD₄⁺ I 型辅助性 T 细胞的招募。放疗还可促进 IL-1 β 、TNF- α 、I 型及 II 型 IFN 等促炎症细胞因子的释放^[26-27]。(3)提高肿瘤细胞对免疫细胞杀伤作用的敏感性。接受了亚致死剂量照射的肿瘤细胞本身发生一些变化,例如 I 型 MHC 分子、粘附分子等分子的表达,促进其被效应 T 细胞所识别和杀伤^[28]。放疗还引起死亡受体 Fas、NKG₂D 配体等蛋白的上调,进一步提高肿瘤细胞对免疫细胞杀伤作用的敏感性^[29-30]。

2.放疗对免疫功能的抑制作用:可通过促进 TGF- β 等细胞因子的分泌,抑制 DC、T 细胞活化,促进 T_{reg} 和 M₂ 型免疫抑制性巨噬细胞的扩增,从而对免疫功能起到抑制作用^[31-32]。在小鼠模型上的研究发现,TGF- β 抑制剂可提高肿瘤中 CTL 的浸润,降低 T_{reg} 比例;在放疗前给予 TGF- β 抑制剂,可提高放疗疗效,延长小鼠生存^[33]。因此,抑制 TGF- β 信号通路可能有助于降低放疗对免疫功能的抑制作用。

3.放疗剂量对免疫的影响:目前对此尚无定论。Klug 等^[34]发现低剂量照射(2 Gy)促进肿瘤微血管正常化,并可诱导巨噬细胞分化成 iNOS⁺ 的 M₁ 型巨噬细胞,协同 CTL 进行对肿瘤细胞的杀伤,并促进 TH1 趋化因子的释放,抑制血管生成、免疫抑制和肿瘤生长相关因子的产生。Reits 等^[28]研究发现,在 1~25 Gy 内照射剂量与胞内肽段库含量及细胞表面 MHCII 型复合物的表达呈正相关,而 MHCI 型复合物表达在照射后 48~72 h 达最高,并可维持数天;照射后 0~4 h 细胞内蛋白质发生泛素化降解导致胞内肽段增多,接下来通过 mTOR 信号通路的介导,蛋白质合成增加,进而导致更多肽段产生、抗原递呈和 T 细胞对照后肿瘤细胞的识别和杀伤作用。

4.分割方式对免疫的影响:Lugade 等^[35]和 Lee 等^[36]发现单次分割的大剂量放疗方案(单次 15 Gy 和 20 Gy)比寡分割放疗方案(3 Gy₅ 次和 5 Gy₄ 次)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。然而,另有几项荷瘤动物模型实验表明中间剂量分割的寡分割方案显示出最佳肿

瘤控制作用,同时保持抑制性 T 细胞低水平和效应性 T 细胞高水平。Dewan 等^[37]在小鼠模型上的研究发现,单次 20 Gy 或寡分割照射(8 Gy3 次、6 Gy5 次)都在抑制局部肿瘤上效果类似,但都不能抑制远位肿瘤;而在联合 CTLA-4 抗体情况下,寡分割照射比单次照射更能导致远位肿瘤缩小。Kulzer 等^[38]的研究也发现,分割放疗与单次放疗相比更能提高 IL-8、IL-6、TNF α 等因子的水平,具有更强的促进 DC 成熟和活化的效果。分割放疗与单次放疗导致细胞中基因的表达有一定差异,有研究表明一些 IFN 相关基因在分割放疗后更能被诱导表达^[39],这可能是两种放疗分割方式联合免疫治疗结果不同的一个原因,但仍需要更多的研究证据支持。可能单次大剂量对局部肿瘤的控制效果更好,但对于提高机体免疫功能来说,寡分割放疗似乎更有优势。目前较多临床研究都是采用 SBRT 联合免疫治疗,SBRT 分割次数少、单次剂量大,兼顾肿瘤 LC 和对免疫功能促进作用。

四、放疗联合免疫治疗

1. 肿瘤新抗原的产生对机体抗肿瘤免疫应答非常重要: NSCLC 研究显示肿瘤中非同义突变多的患者具有更多新抗原,更能从 PD-1 抗体治疗中获益^[40]。而对肿瘤的局部放疗可引起肿瘤细胞的免疫原性死亡,产生新的肿瘤抗原,进而由 DC 递呈到肿瘤特异的效应 T 细胞,引起免疫系统介导的全身的抗肿瘤效应。Sharabi 等^[41]在小鼠模型上的研究发现,SBRT 导致肿瘤相关抗原 TAM-MHC 复合物上调,提高引流淋巴结中的抗原递呈,促进肿瘤中 T 细胞的浸润;PD-1 抗体的加入可以进一步提高放疗对免疫的刺激作用,获得更好的 LC 率。

2. 放疗联合免疫治疗的疗效不仅局限在局部肿瘤:临床实践中也有放疗协同免疫治疗产生远位效应的报道。Postow 等^[3]发现黑色素瘤患者接受 CTLA-4 单抗 Ipilimumab 治疗时病灶缓慢进展,病情进展后给予脊柱旁病灶 9.5 Gy3 次照射,治疗后未接受照射的肺门旁淋巴结和脾脏转移灶也相继缩小。Stamell 等^[42]也报道了类似的病例,一位转移性黑色素瘤患者接受 Ipilimumab 治疗和对原发灶的姑息放疗(6 MeV 电子线 8 Gy3 次)后,病情获得 CR;3 年后出现脑转移,又行 Ipilimumab 联合颅内 SRS 治疗,再次获得 CR。这些病例报告提示局部放疗协同免疫治疗对于转移性肿瘤是非常有潜力的治疗方式。RADVAX 试验(NCT01497808)研究转移性黑色素瘤患者局部 SBRT 后给予 Ipilimumab 治疗,初步结果显示有 18% 患者出现射野外肿瘤退缩,还有 18% 患者射野外肿瘤维持稳定。进一步在小鼠模型上研究发现,放疗提高肿瘤浸润淋巴细胞的 T 细胞受体库多样性;CTLA-4 抗体抑制 T_{reg},提高 CTL 的比例;PD-1 抗体逆转 T 细胞耗竭,促进 T 细胞的扩增。放疗与 CTLA-4 单抗、PD-1 单抗协同作用可显著提高抗肿瘤疗效^[43]。这项研究对放疗联合免疫治疗取得良好疗效进行了机制上的阐释。

3. SBRT 联合免疫检查点抑制剂临床试验:目前有多个 I 期或 II 期临床试验正在开展或即将开展,包括 CTLA-4 单抗 Ipilimumab 联合 SBRT 治疗转移性黑色素瘤

(NCT02107755、 NCT01970527、 NCT01497808、 NCT02406183), PD-1 单抗 Pembrolizumab 联合 SBRT 治疗转移性黑色素瘤、NSCLC、寡转移乳腺癌(NCT02407171、 NCT02303366), PD-L₁ 单抗 MPDL3280A 联合 SBRT 治疗 IV 期 NSCLC(NCT02400814)等,相关结果值得期待。

五、总结与展望

放疗调节机体免疫功能的研究及关于“远位效应”的报道,使得放疗不仅被作为局部病灶的根治手段和转移性肿瘤的姑息减症方法,联合免疫治疗也可对某些转移性肿瘤取得根治性疗效。但仍有诸多问题需要回答:如何使远位效应可控地发生? 放疗剂量,以及与免疫治疗的联合方式该如何选择? 哪类肿瘤更能从放疗联合免疫治疗中获益? 哪些标志物可以预测远位效应的发生? 这都是值得关注和研究的问题。动物实验可从机制上提供更多解释,尤其是导致远位效应的最佳放疗剂量和分割方式可先从动物实验入手进行研究。在放疗联合免疫治疗的临床试验中,测定患者血液中的免疫相关指标可为寻找预测性标志物提供线索。通过这些基础和临床研究,使放疗与免疫治疗更有效地协同,从而达到更好的 LC,并有望在转移性肿瘤的治疗上取得良好疗效。

参 考 文 献

- [1] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (1): 23-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030.
- [2] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (2): 123-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- [3] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1112824.
- [4] 于金明, 滕菲菲. 放疗与免疫治疗联合应用的相关机制及研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41 (9): 547-550. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20140527.
- Yu JM, Teng FF. Mechanism and research progress of combined application of radiotherapy and immunotherapy [J]. Chin J Clin Oncol, 2014, 41 (9): 547-550. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20140527.
- [5] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. Science, 2011, 331 (6024): 1565-1570. DOI: 10.1126/science.1203486.
- [6] Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer [J]. Annu Rev Immunol, 2010, 28 (1): 367-388. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132603.
- [7] Koebel CM, Vermi W, Swann JB, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state [J]. Nature, 2007, 450 (7171): 903-907. DOI: 10.1038/nature06309.
- [8] Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes [J]. Nat Immunol, 2002, 3 (11): 999-1005. DOI: 10.1038/ni1102-999.
- [9] Gilboa E. The makings of a tumor rejection antigen [J]. Immunity, 1999, 11 (3): 263-270. DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80101-6.
- [10] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy [J]. Science, 2015, 348 (6230): 69-74. DOI: 10.1126/science.aaa4971.
- [11] Segal NH, Parsons DW, Peggs KS, et al. Epitope landscape in

- breast and colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (3) : 889-892. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3095.
- [12] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy [J]. *Science*, 2015, 348 (6230) : 56-61. DOI: 10.1126/science.aaa8172.
- [13] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade [J]. *Science*, 1996, 271 (5256) : 1734-1736. DOI: 10.1126/science.271.5256.1734.
- [14] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation [J]. *J Exp Med*, 2000, 192 (7) : 1027-1034. DOI: 10.1084/jem.192.7.1027.
- [15] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (8) : 711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
- [16] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (26) : 2443-2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
- [17] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037) : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (4) : 375-384. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
- [18] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (21) : 2018-2028. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824.
- [19] Hill-Kayser CE, Plastaras JP, Tochner Z, et al. TBI during BM and SCT: review of the past, discussion of the present and consideration of future directions [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46 (4) : 475-484. DOI: 10.1038/bmt.2010.280.
- [20] 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.
- [21] Gardai SJ, McPhillips KA, Frasch SC, et al. Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte [J]. *Cell*, 2005, 123 (2) : 321-334. DOI: 10.1016/j.cell.2005.08.032.
- [22] Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death [J]. *Nat Med*, 2007, 13 (1) : 54-61. DOI: 10.1038/nm1523.
- [23] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy [J]. *Nat Med*, 2007, 13 (9) : 1050-1059. DOI: 10.1038/nm1622.
- [24] Ghiringhelli F, Apetoh L, Tesniere A, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 β -dependent adaptive immunity against tumors [J]. *Nat Med*, 2009, 15 (10) : 1170-1178. DOI: 10.1038/nm.2028.
- [25] Adinolfi E, Capece M, Franceschini A, et al. Accelerated tumor progression in mice lacking the ATP receptor P₂X₇ [J]. *Cancer Res*, 2015, 75 (4) : 635-644. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1259.
- [26] Lugade AA, Sorensen EW, Gerber SA, et al. Radiation-induced IFN- γ production within the tumor microenvironment influences antitumor immunity [J]. *J Immunol*, 2008, 180 (5) : 3132-3139. DOI: 10.4049/jimmunol.180.5.3132.
- [27] Matsumura S, Wang B, Kawashima N, et al. Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells [J]. *J Immunol*, 2008, 181 (5) : 3099-3107. DOI: 10.4049/jimmunol.181.5.3099.
- [28] 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. DOI: 10.1084/jem.20052494.
- [29] 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. DOI: 10.4049/jimmunol.170.12.6338.
- [30] Kim JY, Son YO, Park SW, et al. Increase of NKG₂D ligands and sensitivity to NK cell-mediated cytotoxicity of tumor cells by heat shock and ionizing radiation [J]. *Exp Mol Med*, 2006, 38 (5) : 474-484. DOI: 10.1038/emmm.2006.56.
- [31] Naiki Y, Michelsen KS, Zhang WX, et al. Transforming growth factor- β differentially inhibits MyD₈₈-dependent, but not TRAM- and TRIF-dependent, lipopolysaccharide-induced TLR₄ signaling [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (7) : 5491-5495. DOI: 10.1074/jbc.C400503200.
- [32] Wrzesinski SH, Wan YY, Flavell RA. Transforming growth factor- β and the immune response: implications for anticancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (18) : 5262-5270. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1157.
- [33] Young KH, Newell P, Cottam B, et al. TGF β inhibition prior to Hypofractionated radiation enhances efficacy in preclinical models [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2 (10) : 1011-1022. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0207.
- [34] Klug F, Prakash H, Huber PE, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS +/M₁ phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24 (5) : 589-602. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.09.014.
- [35] Lugade AA, Moran JP, Gerber SA, et al. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor [J]. *J Immunol*, 2005, 174 (12) : 7516-7523. DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.7516.
- [36] Lee Y, Auh SL, Wang YG, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD₈ + T cells: changing strategies for cancer treatment [J]. *Blood*, 2009, 114 (3) : 589-595. DOI: 10.1182/blood-2009-02-206870.
- [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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0265.
- [38] 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 (3) : 328-336. DOI: 10.3109/1547691X.2014.880533.
- [39] John-Aryankalayil M, Palayoor ST, Cerna D, et al. Fractionated radiation therapy can induce a molecular profile for therapeutic targeting [J]. *Radiat Res*, 2010, 174 (4) : 446-458. DOI: 10.1667/RR2105.1.
- [40] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Science*, 2015, 348 (6230) : 124-128. DOI: 10.1126/science.aaa1348.
- [41] 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 [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3 (4) : 345-355. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0196.
- [42] Stamell EF, Wolchok JD, Grnjatic 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.017.
- [43] Twyman-Saint Victor C, Reeh AJ, Maitly A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer [J]. *Nature*, 2015, 520 (7547) : 373-377. DOI: 10.1038/nature14292.