

本文引用格式:孙璐,吴朝阳,朱丽华.放疗联合免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌脑转移中的研究进展[J].

安徽医学,2023,44(10):1267-1271.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.10.025

· 综述 ·

## 放疗联合免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌脑转移中的研究进展

孙璐 吴朝阳 朱丽华

**[摘要]**肺癌是实体肿瘤中全球发病率及死亡率极高的一种恶性肿瘤。非小细胞肺癌约占所有肺癌的85%以上。肺癌患者发生脑转移的概率高,脑转移的患者生存时间短,且预后差。放射治疗是脑转移瘤的主要手段,近年来,随着免疫检查点抑制剂的应用,治疗后患者的生存期延长,联合治疗展现其在脑转移中重大优势。本文旨在详细介绍非小细胞肺癌脑转移的放射治疗与免疫检查点抑制剂联合治疗的机制、有效性及联合治疗的时机,为临床工作中针对非小细胞肺癌脑转移瘤的治疗提供思路 and 更夯实的基础。

**[关键词]**脑转移瘤;放射治疗;免疫检查点抑制剂;联合治疗;非小细胞肺癌

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.10.025

脑转移是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最严重和最常见的并发症,超过20%的患者在初次确诊NSCLC时即存在颅内受累<sup>[1]</sup>,有25%~40% NSCLC患者在发病过程中会出现脑转移瘤(brain metastases, BMs)<sup>[2]</sup>,其中70%~80%为多发BMs。70%脑转移患者存在神经系统相关症状及体征,极大影响患者的生存质量,进一步降低患者生存率。有报道表明,未经治疗的脑转移患者的预计生存期只有1~2个月<sup>[3]</sup>。在免疫治疗时代的快速发展下,越来越多的临床证据表明,颅内放疗联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为主的免疫治疗为脑转移患者带来了获益,本文将针对临床关于颅内放疗联合ICIs这一新的治疗方案的现状及存在的问题做一综述,旨在为临床工作中BMs的治疗提供思路 and 更坚实的理论基础。

### 1 放疗治疗对免疫调节的机制

现阶段,临床上针对BMs放疗的类型主要分为以下三种:全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT),调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)及立体定向放疗(stereotactic radiotherapy, SRT)。有关放射治疗与免疫治疗相互作用的机制尚没有确切的定论,近年研究发现,放射治疗或通过多种机制来实现对免疫系统的调控。

1.1 提高程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death protein ligand 1, PD-L1)表达的水平 T淋巴细胞是驱动和维持抗肿瘤免疫反应的重要组成部分,但由于BMs复杂的肿瘤微环境,使得肿瘤细胞通过抑制T淋巴细胞活化、诱导T淋巴细胞凋亡、降低主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的表达等途径来进行免疫逃逸,从而达到免疫抑制的效果<sup>[4-5]</sup>。程序性细胞死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)多在活化的CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞以及外周的B细胞等免疫细胞中表达,具有抑制T细胞增殖和减少T细胞中 $\gamma$ 干扰素(interferon  $\gamma$ , IFN  $\gamma$ )产生的作用<sup>[6]</sup>。当PD-1与其

配体PD-L1结合时常导致细胞毒性T细胞失活,抗PD-1抗体的使用可有效阻断PD-1与其配体的结合,消除肿瘤细胞对T细胞的抑制,促进机体的免疫应答,增强抗肿瘤效应<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8-9]</sup>发现,相较于肺部的原发病灶,脑转移灶中PD-L1的表达水平下降,这限制了PD-1抑制剂的使用效果。最新研究表明,电离辐射(ionizing radiation, IR)可通过多种机制上调PD-L1的表达:①诱导癌细胞的DNA损伤,尤其是诱导DNA双链断裂(DNA double strand breaks, DSBs),DSBs依赖于ATM/ATR/Chk1激酶途径增强PD-L1表达<sup>[10]</sup>。②促进肿瘤微环境中促炎因子释放,募集抗肿瘤效应T细胞的功能<sup>[11-12]</sup>。经电离辐射后,大量促炎细胞因子被释放<sup>[13]</sup>,包括IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 等多种炎症因子在内,促使PD-L1表达增多,增强抗PD-L1效果<sup>[14-15]</sup>。③高剂量电离辐射还可直接改变肿瘤微环境,促进肿瘤微环境中PD-L1表达上调<sup>[16]</sup>。Takamori Shinkichi等报道了一例NSCLC脑转移的患者,在接受两次颅内放射治疗后,切除下来的BMs中PD-L1的表达由原来的0%逐渐增加到50%,提示IR和抗PD-L1的组合可破坏免疫逃逸,为更有效抗PD-L1治疗提供机会,从而增强抗肿瘤效果,改善肿瘤控制<sup>[17]</sup>。这揭示了放射治疗与ICIs相互之间存在协同作用,为ICIs联合放射治疗提供了坚实的理论基础。

1.2 增加血脑屏障通透性 血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是由内皮细胞、星形胶质细胞以及中枢神经系统的其他成分所组成,完整的BBB通常可以阻断外周循环中的炎症细胞和病毒,使得大脑处于免疫抑制状态并帮助维持大脑正常功能<sup>[18]</sup>。虽然中枢神经系统(central nervous system, CNS)在免疫学上被认为是独特的,但越来越多的证据表明,免疫细胞可以穿过血脑屏障并引起大脑中免疫反应<sup>[19]</sup>。在BMs发生初期,血脑屏障的完整性就已经遭到破坏,使得免疫细胞进入大脑<sup>[20]</sup>,进而发挥出抗肿瘤效应,这为脑转移的患者单用免疫检查点抑制剂提供了理论基础。虽然单独使用pembrolizumab显示出颅内疗效,但其颅内反应率仅为29.7%,颅内控制率仍然低于预期<sup>[21]</sup>。肿瘤浸润

淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)是肿瘤免疫微环境组成中的关键成分和参与免疫应答的主要细胞,与原发肿瘤相比,脑转移灶具有较低的 TILs 水平<sup>[22]</sup>。临床前模型显示,血脑屏障被高剂量电离辐射破坏后,使得血管通透性增加,进一步破坏了血脑屏障<sup>[23-25]</sup>,导致脑转移灶中肿瘤浸润淋巴细胞增加,诱导淋巴细胞募集,致使“冷”肿瘤转变成“热”肿瘤<sup>[26]</sup>,从而增强了免疫效果。

1.3 促进抗原释放 大量的研究表明,局部肿瘤照射可以通过多种机制来激活、增强免疫反应,进而提高照射区甚至未被照射区的抗肿瘤作用,这被称之为远隔效应<sup>[27-30]</sup>。研究发现,局部电离辐射可以杀伤肿瘤细胞,受损的肿瘤细胞会在极短的时间内向血液中释放出大量的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)片段<sup>[31]</sup>,显著增加的 TAA 被提供给抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)使用,刺激肿瘤特异性免疫反应。与此同时,炎症细胞因子也被释放并激活。这些 TAA 片段和炎症细胞因子被树突状细胞(dendritic cells, DC)识别并吞噬,引起免疫反应,攻击照射部位以外的癌细胞组织<sup>[32-33]</sup>。辐射本身也提高了 MHC1 分子的表达水平,增强了 APC 的抗原呈递能力,促进了 DC 的成熟,启动了 T 细胞活化,从而提高 CD8<sup>+</sup>T 细胞的水平,增强免疫效应<sup>[34-35]</sup>。

总的来说,放疗治疗可以激活宿主的免疫系统,诱导促炎因子释放,上调 PD-L1 的表达,增加血脑屏障的通透性,刺激抗原释放、提呈等机制来增强免疫系统对肿瘤细胞的识别、杀伤能力,为联合治疗提供了理论基础及可行性。

## 2 联合治疗的现状

2.1 联合治疗有效性 KEYNOTE-001 是一项 I 期临床试验,在该实验中纳入了 98 例晚期 NSCLC 患者(其中包括 8 名接受过放疗治疗的脑转移患者),根据 Pembrolizumab 免疫治疗前是否接受过放疗治疗将患者分为两个不同的亚组;经过对该试验数据二次分析得知,相比于仅接受 Pembrolizumab 治疗的患者来说,免疫治疗前接受过放疗的患者,其中位无进展生存时间(median progress free survival, mPFS)以及总生存期(overall survival, OS)均优于仅接受单免疫治疗的患者;该项研究证明了在临床实践中放疗联合免疫治疗可发挥协同作用,增强了抗肿瘤活性<sup>[36]</sup>。Sheng 等<sup>[37]</sup>的研究,分析了在 NSCLC 脑转移患者中接受 ICI 联合同步放疗与仅使用 ICI 单药之间疗效的差异,结果发现,较单纯 ICI 相比,ICI 联合同步放疗的患者虽然在生存获益上未展现明显差异,但颅内客观缓解率得到显著升高。也有学者的研究分析提出了相反的意见,Teixeira 等<sup>[38]</sup>的荟萃分析提示,脑转移患者在接受 ICI 前先予放疗治疗的较单纯 ICI 治疗的疗效并无明显差异。Enright 等<sup>[39]</sup>研究回顾性分析了在首次诊断颅内转移的 NSCLC 患者中,单独应用 SRT 或 SRT 联合 ICI,在 OS、放射性坏死率等方面的差异,该项分析中纳入了 44 名接受 SRT 及 33 名接受 ICI 联合 SRT 的 NSCLC 患者,在经过定期随访后发现:ICI 联合 SRT 的患者 OS 有所改善,且放射性脑坏死发生概率降低,神经死亡风险降低。这一回顾性分析证明了放疗联合 ICI 达到了最佳的颅内局部控制。Shepard 等进行的发现,将 17 例在 3 个月内同时接受 SRS 和 ICI 的患者与 34 例仅接受 SRS 的患者进行了比较,联合治疗虽然在局部

控制和 OS 方面未见明显差异,但提高了病变完全缓解率<sup>[40]</sup>。一项荟萃分析纳入了 1 736 名同时接受体部立体定向放射治疗和 ICI 联合治疗的转移性肺癌患者,通过数据整合、对比分析发现局部平均控制率达到 71%,mPFS 和 OS 分别为 4.6 个月和 12.4 个月<sup>[41]</sup>。另一项大型荟萃分析的结果显示,对于 NSCLC 患者的脑转移,ICI 联合放射治疗展现出了较强的疗效<sup>[42]</sup>。通过对上述数据的研究,笔者发现对于 NSCLC 脑转移的患者来说,ICI 联合放射治疗较单纯放射治疗明确能带来更多的临床获益,联合治疗较单纯免疫治疗在疗效上存在些许争议,这需要更多大型临床实验来进一步验证。联合治疗在带来获益的同时,这种模式的安全性也引起人们的深思(见表 1)。

2.2 联合治疗的安全性 Hubbeling 等<sup>[43]</sup>的一项回顾性研究评估了 163 名 NSCLC 脑转移患者在使用或不使用 PD-1/PD-L1 检查点抑制剂的情况下进行颅内放射治疗,当同时给予 ICI 和放射治疗时,没有发现不良事件的风险增加。荟萃分析表明,ICI 联合放射治疗较单纯 ICI 未明显增加神经损伤风险,在脑转移患者放射治疗中加入 ICI 是足够安全的<sup>[42]</sup>。此外,Chen 等<sup>[44]</sup>和 Ahmed 等<sup>[45]</sup>的研究结果也表明,同时给予 ICI 和放射治疗未显示出毒性的增加。但也有学者如 Martin 等回顾性分析表明,免疫联合放疗较单纯放疗的放射性脑坏死发生率增高,且具有统计学意义<sup>[46]</sup>。虽然该研究只是小样本的回顾性分析,但这提醒临床医生在追求放射治疗与 ICI 联合治疗的协同抗肿瘤作用时,仍需要防止免疫联合放疗导致放射性脑坏死的发生。

2.3 联合治疗时机和顺序 目前指南中没有统一的针对 NSCLC 脑转移免疫治疗联合放疗,也未提及免疫治疗中放疗介入的时机,为找寻最佳治疗方案,学者们展开一系列研究(见表 2)。

Schapiro 等<sup>[47]</sup>回顾性地分析了接受 SRS 和 PD-1 抑制剂的 37 例 NSCLC 患者的临床资料,在 4 周内即同时行 ICI 和 SRS 治疗较 ICI 前 1 个月以上或 ICI 后 1 个月以上再行 SRS 治疗相比,具有更长时间的 OS,且远端脑转移的发生概率更低。这表明与序贯治疗相比,早期联合全身治疗特别是局灶性放射治疗有更好的 OS 及局部控制率。一项多中心回顾性研究指出:相比于对 NSCLC 患者行放射治疗后超过 3 个月后使用 nivolumab,行颅内转移灶放疗后的 3 个月内者再接受纳武利尤单抗(nivolumab)治疗,其疗效就更加显著,两者的颅内缓解率分别为 6.7% 与 30.0%<sup>[48]</sup>。另一项研究纳入 49 个存在脑转移的 NSCLC 患者,其中有 17 名患者同时进行抗 PD-1/PD-L1 和 SRS 治疗,通过分析发现,患者在抗 PD-1/PD-L1 治疗之前或期间接受 SRS 治疗,其 6 个月远处脑控制率能达到 57%,而对于抗 PD-1/PD-L1 治疗之后接受 SRS 治疗者,则仅为 0%<sup>[45]</sup>。Chen 等<sup>[44]</sup>比较了单用 SRT 治疗的 BMs 的 NSCLC 患者的结局(SRT,  $n = 181$ ),序贯 SRT 和 ICI( $n = 51$ )以及同步 SRT 和 ICI( $n = 28$ ),中位总生存期(median overall survival, mOS)则分别是 12.9、14.5 和 24.7 个月,而且  $P < 0.05$ 。重要的是,在接受序贯与同步 SRT+ICI 的患者中,未检测到免疫相关不良事件的显著差异。虽然没有针对同步联合治疗和序贯治疗的随机研究,但上述来自回顾性研究的证据强烈提示同步治疗在脑转移患者中存在生存优势,且早期联合治疗可积极提高总生存率及局部控制率。

表1 NSCLC脑转移放疗联合ICI相关研究

第一作者	类型	方法	结果
Shaverdian <sup>[36]</sup>	二次分析	A: Pembrolizumab + RT B: Pembrolizumab	mOS: 10.7个月比5.3个月 mPFS: 4.4个月比3.3个月
Sheng <sup>[37]</sup>	回顾性研究	A: Pembrolizumab + RT B: Pembrolizumab	颅内客观缓解率显著升高,但并未观察到明显的生存获益 颅内客观缓解率: 80.0%比25.0% (P=0.030) 中位颅内无进展生存期: 13.6个月比3.9个月 (P=0.203); mPFS= 6.6个月比3.9个月 (P= 0.987); mOS = 20.2个月比13.7个月 (P= 0.174)
Teixeira <sup>[38]</sup>	荟萃分析	A: ICIs+RT B: ICIs	未观察到明显差异 颅内总有效率=16.4%(95%CI:9.8%~24%;I <sup>2</sup> =33.17%) 颅内控制率=45%(95%CI:33.4%~56.9%;I <sup>2</sup> =46.91%)
Enright <sup>[39]</sup>	回顾性分析	A: ICIs+SRT B: SRT	OS有所改善,且放射性脑坏死发生概率降低,神经死亡风险降低 OS: HR=0.46;95%CI:0.23~0.91; (P=0.03) 放射性坏死率: 39%比66%; HR=0.45;95%CI:0.24~0.84; (P=0.01) 局部控制率: 97%比86% (P= 0.046)
Shepard <sup>[40]</sup>	回顾性分析	A: ICIs+RT B: RT	局部控制和OS方面未见明显差异,病变完全缓解率有所提高 OS: HR=0.99,95% CI:0.39~2.52, (P=0.99) PFS: HR=2.18,95%CI:0.72~6.62, (P=0.11) 中枢神经CR: 50%比15.6% ,(P=0.012)
Chicas-Sett <sup>[41]</sup>	荟萃分析	A: ICIs+RT B: RT	mPFS: 4.6个月 mOS: 12.4个月
Yang <sup>[42]</sup>	回顾性研究	A: ICIs+RT B: RT	脑放疗+ICIs模型具有明显更好的全身疗效 OS: HR=0.77;95% CI:0.71~0.83; (P<0.001)

表2 NSCLC脑转移免疫联合放疗顺序研究

第一作者	类型	治疗顺序	结果
Schapira <sup>[47]</sup>	回顾性研究	A: 在使用ICIs之后一个月内接受SRS B: 在使用ICIs之前一个月以上接受SRS C: 在使用ICIs之后一个月以上接受SRS	1年OS: 87.3%比70.0%vs0% (P=0.08) 1年远端脑转移: 38.5%比65.8%比100% (P=0.042)
Geier <sup>[48]</sup>	回顾性研究	A: 放疗后3个月内接受纳武利尤单抗 B: 放疗后超过3个月使用nivolumab	颅内缓解率: 30%比6.7%
Ahmed <sup>[45]</sup>	回顾性研究	A: 接受ICI治疗之前或期间接受SRS B: 接受ICI之后接受SRS	6个月远处脑控制率: 57%比0%
Chen <sup>[44]</sup>	回顾性研究	A: 单用SRT治疗 B: 序贯SRT和ICI C: 同步SRT和ICI	mOS: 12.9个月比14.5个月比24.7个月

综上所述,随着ICIs的问世,放射治疗联合ICIs逐渐被越来越多的学者所关注,联合应用放射治疗和ICIs已经改变了NSCLC脑转移瘤治疗的格局与策略。多项回顾性研究证实:针对BM的患者,联合治疗是有效且安全的。但治疗模式的最佳时机和顺序仍需要更多的临床研究进一步筛选、明确。随着联合治疗在临床上逐步开展,这些具有争议性的问题或许在更多的临床证据中都能得到解决。目前关于NSCLC脑转移的研究大部分都是回顾性研究,如何让脑转移瘤患者从联合治疗中有更大获益,优化联合治疗方案,需要更多的前瞻性试验来进一步验证和探索。有理由相信,随着更多深入性的研究,将为NSCLC脑转移患者提供更好的临床选择。

参考文献

[1] LAMBA N, WEN P Y, AIZER A A. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease[J]. Neuro-oncology, 2021, 23(9):1447-1456.  
[2] D'ANTONIO C, PASSARO A, GORI B, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: Recent advances in therapeutic strategies[J]. Ther Adv Med Oncol, 2014,6(3):101-114.  
[3] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2017,20(1):1-12.  
[4] RAJANI K R, CARLSTROM L P, PARNEY I F, et al. Har-

- nessing radiation biology to augment immunotherapy for glioblastoma[J]. *Front Oncol*, 2018,8:656.
- [5] RAZAVI S M, LEE K E, JIN B E, et al. Immune evasion strategies of glioblastoma[J]. *Front Surg*, 2016,3:11.
- [6] IWAI Y, HAMANISHI J, CHAMOTO K, et al. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway[J]. *J Biomed Sci*, 2017,24(1):26.
- [7] PARSA A T, WALDRON J S, PANNER A, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma[J]. *Nat Med*, 2007, 13(1): 84-88.
- [8] TEGLÁSI V, PIPEK O, LÓZSA R, et al. PD-L1 expression of lung cancer cells, unlike infiltrating immune cells, is stable and unaffected by therapy during brain metastasis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019,20(5):363-369.
- [9] MANSFIELD A S, AUBRY M C, MOSER J C, et al. Temporal and spatial discordance of programmed cell death-ligand 1 expression and lymphocyte tumor infiltration between paired primary lesions and brain metastases in lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016,27(10):1953-1958.
- [10] SATO H, NIIMI A, YASUHARA T, et al. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells[J]. *Nat Commun*, 2017,8(1):1751.
- [11] DEMARIA S, FORMENTI S C. Sensors of ionizing radiation effects on the immunological microenvironment of cancer[J]. *Int J Radiat Biol*, 2007,83(11-12):819-825.
- [12] 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.
- [13] LUGADE A A, SORENSEN E W, GERBER S A, et al. Radiation-induced IFN-gamma production within the tumor microenvironment influences antitumor immunity[J]. *J Immunol*, 2008,180(5):3132-3139.
- [14] PITTE C L, NEWCOMBE J, PRAT A, et al. Human brain endothelial cells endeavor to immunoregulate CD8 T cells via PD-1 ligand expression in multiple sclerosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2011,8:155.
- [15] MAZANET M M, HUGHES C C W. B7-H1 is expressed by human endothelial cells and suppresses T cell cytokine synthesis[J]. *J Immunol*, 2002,169(7):3581-3588.
- [16] 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.
- [17] TAKAMORI S, TOYOKAWA G, TAKADA K, et al. Combination therapy of radiotherapy and anti-PD-1/PD-L1 treatment in non-small-cell lung cancer: A mini-review[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018,19(1):12-16.
- [18] ALEXANDER J J. Blood-brain barrier (BBB) and the complement landscape[J]. *Mol Immunol*, 2018,102:26-31.
- [19] PRINS R M, SOTO H, KONKANKIT V, et al. Gene expression profile correlates with T-cell infiltration and relative survival in glioblastoma patients vaccinated with dendritic cell immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011,17(6):1603-1615.
- [20] ARVANITIS C D, FERRARO G B, JAIN R K. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020,20(1):26-41.
- [21] GOLDBERG S B, GETTINGER S N, MAHAJAN A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: Early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016,17(7):976-983.
- [22] KIM R, KEAM B, KIM S, et al. Differences in tumor microenvironments between primary lung tumors and brain metastases in lung cancer patients: therapeutic implications for immune checkpoint inhibitors[J]. *BMC Cancer*, 2019,19(1):19.
- [23] LI Y Q, CHEN P, HAIMOVITZ-FRIEDMAN A, et al. Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruption after ionizing radiation[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(18): 5950-5956.
- [24] FAUQUETTE W, AMOURETTE C, DEHOUCK M P, et al. Radiation-induced blood-brain barrier damages: An in vitro study[J]. *Brain Res*, 2012,1433:114-126.
- [25] YUAN H, GABER M W, BOYD K, et al. Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: Blood-brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,66(3):860-866.
- [26] NIESEL K, SCHULZ M, ANTHES J, et al. The immune suppressive microenvironment affects efficacy of radioimmunotherapy in brain metastasis[J]. *EMBO Mol Med*, 2021,13(5):e13412.
- [27] LONG G V, ATKINSON V, LO S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: A multicentre randomised phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018,19(5):672-681.
- [28] RODRÍGUEZ-RUIZ M E, PEREZ-GRACIA J L, RODRÍGUEZ I, et al. Combined immunotherapy encompassing intratumoral poly-ICLC, dendritic-cell vaccination and radiotherapy in advanced cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2018,29(5):1312-1319.
- [29] BRUTON JOE M, TRUONG P T. Abscopal effect after palliative radiation therapy for metastatic adenocarcinoma of the esophagus[J]. *Cureus*, 2018,10(8):e3089.
- [30] D'ANDREA M A, REDDY G K. Extracranial abscopal effects induced by brain radiation in advanced lung cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2019,42(12):951-957.

- [31] NGWA W, IRABOR O C, SCHOENFELD J D, et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018,18(5):313-322.
- [32] CHOI C W, JEONG M H, PARK Y S, et al. Combination treatment of stereotactic body radiation therapy and immature dendritic cell vaccination for augmentation of local and systemic effects[J]. *Cancer Res Treat*, 2019,51(2):464-473.
- [33] GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019,18(3):197-218.
- [34] ZENG J, SEE A P, 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.
- [35] LEVY A, CHARGARI C, MARABELLE A, et al. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy?[J]. *Eur J Cancer*, 2016,62:36-45.
- [36] SHAVERDIAN N, LISBERG A E, 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.
- [37] SHENG J, LI H, YU X, et al. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and brain metastases: A real-world retrospective study in China [J]. *Thorac Cancer*, 2021,12(22):3019-3031.
- [38] TEIXEIRA LOIOLA DE ALENCAR V, GUEDES CAMANDARоба M P, PIROLI R, et al. Immunotherapy as single treatment for patients with NSCLC with brain metastases: A systematic review and meta-analysis—the META-L-BRAIN study[J]. *J Thorac Oncol*, 2021,16(8):1379-1391.
- [39] ENRIGHT T L, WITT J S, BURR A R, et al. Combined immunotherapy and stereotactic radiotherapy improves neurologic outcomes in patients with non-small-cell lung cancer brain metastases[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021,22(2):110-119.
- [40] SHEPARD M J, XU Z, DONAHUE J, et al. Stereotactic radiosurgery with and without checkpoint inhibition for patients with metastatic non-small cell lung cancer to the brain: A matched cohort study[J]. *J Neurosurg*, 2019:1-8.
- [41] CHICAS-SETT R, MORALES-ORUE I, CASTILLA-MARTINEZ J, et al. Stereotactic ablative radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors reboots the immune response assisted by immunotherapy in metastatic lung cancer: A systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(9).
- [42] YANG Y, DENG L, YANG Y, et al. Efficacy and safety of combined brain radiotherapy and immunotherapy in non-small-cell lung cancer with brain metastases: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022,23(2).
- [43] HUBBELING HG, SCHAPIRA EF, HORICK NK, et al. Safety of combined PD-1 pathway inhibition and intracranial radiation therapy in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018,13(4):550-558.
- [44] CHEN L, DOUGLASS J, KLEINBERG L, et al. Concurrent immune checkpoint inhibitors and stereotactic radiosurgery for brain metastases in non-small cell lung cancer, melanoma, and renal cell carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018,100(4):916-925.
- [45] AHMED KA, KIM S, ARRINGTON J, et al. Outcomes targeting the PD-1/PD-L1 axis in conjunction with stereotactic radiation for patients with non-small cell lung cancer brain metastases[J]. *J Neurooncol*, 2017,133(2):331-338.
- [46] MARTIN A M, CAGNEY D N, CATALANO P J, et al. Immunotherapy and symptomatic radiation necrosis in patients with brain metastases treated with stereotactic radiation[J]. *JAMA Oncol*, 2018,4(8):1123-1124.
- [47] SCHAPIRA E, HUBBELING H, YEAP B Y, et al. Improved overall survival and locoregional disease control with concurrent PD-1 pathway inhibitors and stereotactic radiosurgery for lung cancer patients with brain metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018,101(3):624-629.
- [48] GEIER M, DESCOURT R, CORRE R, et al. Ma08. 10 real-life intracerebral efficacy of nivolumab in non-small cell lung cancer patients with brain metastases[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2018,13(10):S384-S385.

(2022-06-17收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)