



碳离子辐射诱导的远隔效应*

高玉婷^{1,2)} 李媛^{1)**} 金晓东^{2)**}⁽¹⁾ 西北师范大学生命科学院, 兰州 730070; ⁽²⁾ 中国科学院近代物理研究所, 兰州 730000

摘要 放射治疗诱导的远隔效应能够抑制非辐射区域内肿瘤的生长, 目前已有临床和临床前研究表明, 常规放疗射线(X射线、 γ 射线)能够诱导远隔效应的发生, 但是对于其发生的机理以及碳离子诱导的远隔效应研究较少。与常规放疗射线相比, 碳离子束具有高传能线密度、高相对生物效应、低氧增强比以及复杂DNA损伤等优势, 并且具有激活肿瘤细胞更强免疫原性的潜力。本文综述了常规放疗以及碳离子放射治疗诱导的远隔效应及其机理, 为寻找更有效的癌症放疗方法提供参考。

关键词 碳离子放射治疗, 远隔效应, 免疫原性, 损伤相关分子模式

中图分类号 Q691.5, R392.1

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0371

放射治疗(radiotherapy, RT)可以诱导肿瘤细胞DNA损伤和增殖性死亡, 引发肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的变化, 超过50%的肿瘤患者采用RT或RT联合其他治疗手段(手术、化疗等)进行肿瘤治疗^[1]。RT对TME有免疫促进和免疫抑制作用, RT通过诱导肿瘤细胞主要组织相容性复合体I类分子的表达^[2]、促进免疫相关细胞因子和趋化因子的分泌以及促进免疫细胞向TME的迁移等, 增强TME中的免疫原性^[3-4], 但RT也能增强肿瘤细胞辐射抗性和肿瘤复发、转移的风险^[5]。RT对TME的不同作用主要由辐射性质决定, 包括辐射类型、辐射剂量及剂量分割方式等^[6]。其中有一类RT引发的特殊免疫刺激效应——远隔效应(abscopal effect, AE, 也称远端效应、远位效应), 引起了研究者的关注。AE在临床上非常罕见且不可预测, 研究者对其发生机制也知之甚少。本文探讨了AE发生的免疫学机制以及碳离子诱导的AE, 为寻找新的肿瘤RT方法提供理论基础。

1 远隔效应(AE)

1.1 AE的临床研究

AE是指局部RT引起的、在未接受RT部位产生的抗肿瘤反应现象, 由Mole^[7]在1953年首次提出, 当时Mole对大鼠的腹部进行照射后, 观察到

大鼠甲状腺合成能力的下降, 进而提出了辐射诱发AE的概念。缺乏对肿瘤转移病灶的有效控制是晚期癌症患者死亡的主要原因, 因此, 发现AE具有重大的临床意义^[8-9]。回顾1969~2019年间AE的病例报告, 发现临床至少报告了55例RT诱导的AE病例, 病种包括非小细胞肺癌、肾癌、黑色素瘤、淋巴瘤以及肝癌等, 发生AE的患者5年总存活率为63%, 无进展生存率为45%, 报告的病例除了接受RT外, 还接受了手术、化疗和免疫治疗(immunotherapy, IO)等辅助治疗手段^[10]。

相关研究表明, 转移性肿瘤患者在接受IO(尤其是免疫检查点抑制剂)的基础上加以RT, 更易诱发AE。Theelen等^[11]对比分析了Pembrolizumab(PD-1抑制剂)以及Pembrolizumab联合RT对非小细胞肺癌患者的治疗效果, 发现接受Pembrolizumab治疗的患者AE发生率为19.7%, 接受Pembrolizumab联合RT治疗的

* 中国科学院西部之光交叉团队-重点实验室合作研究专项(人字[2019]90号), 甘肃省自然科学基金(21JR7RA106, 20JR5RA538)和西北师范大学2018年度青年教师科研能力提升计划(NWNU-LKQN-18-11)资助项目。

** 通讯联系人。

李媛 Tel: 15095330317, E-mail: liyuan@nwnu.edu.cn

金晓东 Tel: 18609318485, E-mail: jinxd@impcas.ac.cn

收稿日期: 2022-08-10, 接受日期: 2022-11-28

患者AE发生率为41.7%。Postow等^[12]对一例接受过ipilimumab (CTLA-4抑制剂)单抗治疗的黑色素瘤患者进行RT,发现患者非辐照部位(右肺门淋巴结、脾脏)的转移病灶开始缩小,单核细胞和CD4⁺T细胞数量增加。此外,鉴于RT联合IO在AE研究中的进展,研究者提出了RT与IO联合治疗其他转移癌的策略,包括卵巢癌^[13]、头颈癌^[14]及乳腺癌^[15]等,并且可能取得良好的治疗效果。

因此,目前的临床研究充分证明,RT能够引起肿瘤AE的发生,当与IO联合治疗时AE效果更加明显,但由于病例的稀有性,AE发生的具体机制以及AE在恶性肿瘤患者治疗中的作用还有待研究。

1.2 AE的发生机制

科学家们不断研究RT引发AE的生物学机制。2004年, Demaria等^[16]首次发现免疫缺陷的小鼠不会发生AE,这是最早将AE与免疫相联系的研究。目前,一般认为功能性的T细胞对引发AE起关键作用。RT可诱导肿瘤细胞释放肿瘤相关抗原,这些抗原被抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs)识别并呈递到肿瘤引流淋巴结,激活CD8⁺T细胞成为细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs),CTLs通过血液运输到未辐照的转移灶,引发AE^[17-18]。此外,Kroemer等^[19]提出了免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)诱发的AE,这与凋亡细胞表面呈递或释放出的损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)有关。DAMPs包括I型干扰素(type I interferon, IFN-I)、钙网蛋白(calreticulin, CRT)、高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein 1, HMGB1)、ATP和热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)等^[20-21]。DAMPs通过与TME中的免疫因子及细胞等相互作用,诱导肿瘤免疫的发生。

1.2.1 DAMPs诱导的AE

a. IFN-I

辐射通过直接和间接方式诱导肿瘤细胞DNA损伤,包括DNA双链断裂、DNA单链断裂等,其中DNA双链断裂是引起细胞死亡的主要损伤类型^[22-23]。当辐射诱导DNA双链断裂在核内修复失败后,游离的双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)进入细胞质,结合并激活胞质内的环化GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)传感器,催化ATP和GTP生成环鸟苷单磷

酸腺苷单磷酸合酶,该酶作为胞内第二信使激活干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING),最终促进IFN-I产生,IFN-I还可由受辐照肿瘤细胞产生的肿瘤相关抗原激活树突状细胞(dendritic cells, DCs)中的cGAS-STING通路产生,最终调节下游免疫刺激基因的活性,促进DCs的募集和活化^[24-26]。活化的DCs迁移到肿瘤引流淋巴结,激活CD8⁺T细胞转变为CTLs,CTLs离开肿瘤引流淋巴结并迁移到远处的转移肿瘤部位,引发AE^[27-29](图1)。

然而,cGAS-STING通路会受到p38丝裂原活化蛋白激酶和DNA外切酶的负调控。研究表明,在衰老细胞中,激活p38丝裂原活化蛋白激酶会抑制STING,抑制IFN-I产生^[30]。此外,胞质dsDNA的积累与辐射剂量相关,更高辐射剂量会导致更多的DNA损伤,产生更多的胞质dsDNA,但同时也会激活胞质DNA外切酶来降解胞质dsDNA^[31]。因此,寻找既能维持cGAS-STING通路的激活,又能最小化DNA外切酶降解效应的RT方案(辐射剂量与分次)至关重要,这是将AE应用于临床中首要考虑的因素。另外,dsDNA的来源并不限于细胞核,最近的一项研究发现,线粒体释放的dsDNA也能够诱导AE的发生^[32]。总之,IFN-I是肿瘤TME产生免疫促进作用的重要细胞因子,对AE的发生也至关重要。

b. 其他DAMPs

如上所述,dsDNA诱导的IFN-I对产生AE至关重要。除此之外,CRT、HMGB1、ATP和HSPs也能被免疫系统识别,并在AE中发挥相应作用。在辐射诱导的ICD期间,CRT会快速富集在细胞表面,并与不同受体相互作用,产生生物效应。例如,CRT与补体因子C1q作用,促进凋亡细胞的清除,CRT与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)家族的多个成员作用,特别是TNF相关的凋亡诱导配体,促进吞噬细胞的有效摄取。此外,CRT还能解除CD47-SIRP α 信号通路对吞噬细胞吞噬功能的抑制^[20]。HMGB1通过结合APCs上表达的受体(如DCs上的Toll样受体2/4)形成晚期糖基化终末产物,促进细胞因子的产生和抗原呈递,激活DCs^[33]。ATP可结合APCs上的嘌呤受体(如巨噬细胞上的P2Y2和DCs上的P2X7),激活炎症体(一种多蛋白质复合物)组装,刺激炎症细胞因子的产生,从而促进免疫细胞募集,增强抗肿瘤作用^[34]。HSP70可与Toll样受体4和CD91结合,激

活CTLs和自然杀伤细胞^[35]。活化的CTLs能释放炎性细胞因子TNF-α和IFN-γ, 这些细胞因子通过激活淋巴结中的CD8⁺T细胞、触发CD4⁺T细胞增殖并转化为CTLs后, 杀伤原位及远端肿瘤^[36-37]。此外, 这些细胞因子还能抑制调节性T细胞和髓源性

抑制细胞的活性, 增强抗肿瘤作用^[38]。值得注意的是, 目前研究所揭示的AE产生分子机制与RT通过免疫效应杀伤肿瘤的机制基本相同, 即通过cGAS-STING通路、相关的免疫细胞及细胞因子等发挥抗肿瘤作用^[39-40]。

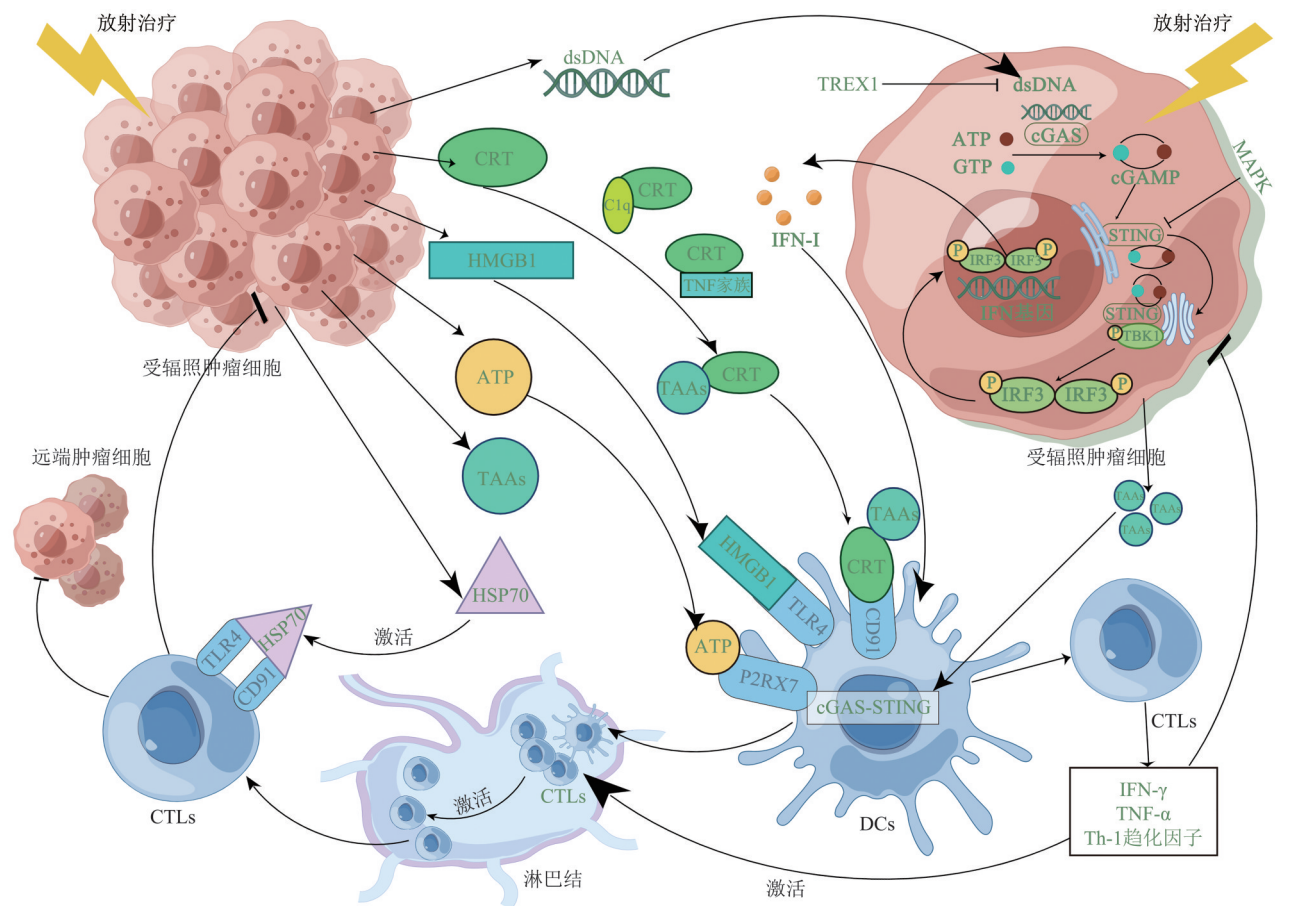


Fig. 1 Mechanism of the abscopal effect induced by radiation
图1 辐射诱导远隔效应发生的机制
dsDNA: 双链DNA; CRT: 钙网蛋白; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; ATP: 腺嘌呤核苷三磷酸; TAAs: 肿瘤相关抗原; HSP70: 热休克蛋白70; C1q: 补体; cGAS: 环化GMP-AMP合成酶; cGAMP: 环鸟苷单磷酸腺苷单磷酸合酶; STING: 干扰素基因刺激因子; TBK1: TANK结合激酶1; IRF3: 干扰素调节因子3; IFN-I: I型干扰素; MAPK: p38 丝裂原活化蛋白激酶; TREX1: DNA外切酶1; TLR4: Toll样受体4; CD91: 低密度脂蛋白受体相关蛋白; P2RX7: 嘌呤能受体P2X7。本图使用Figdraw绘制。

1.2.2 辐射剂量和分割对AE的影响

辐射剂量和分割可以改变RT引起的免疫原性, 抑制或促进AE的发生。研究表明, 较低辐射剂量(1.8~2 Gy)不足以引发TME内的强免疫反应, 中等辐射剂量(8~12 Gy)能增强CTLs、DCs和自然杀伤细胞的免疫反应, 诱导强抗肿瘤作用, 但更高辐射剂量(15 Gy/20 Gy)可能会降低AE的发生^[41]。例如, 中等辐射剂量比低辐射剂量更能诱导肿瘤细胞DNA损伤, 增加微核的数量和dsDNA

向胞质的释放, 诱导更多IFN-I产生, 但高辐射剂量(12~18 Gy)会强烈激活胞质DNA外切酶来降解dsDNA, 抑制IFN-I产生^[42]。此外, 较多的临床前研究表明, 大分割辐射能诱发强的免疫原性, 似乎是联合IO引发AE的良好选择。在口腔癌小鼠模型中, 与低剂量辐射分割(10次×2 Gy)相比, 大分割方案(2次×8 Gy)更能增加CD8⁺T细胞的浸润, 减少髓源性抑制细胞的积累^[43]。在小鼠乳腺癌和结肠癌模型中, 大分

割(3次×8 Gy) RT联合抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抗体能抑制局部和远处肿瘤的生长,促进AE的发生,但单次20 Gy辐照联合抗CTLA-4抗体治疗不能诱发AE^[44]。然而,AE的发生受多种因素的影响,包括肿瘤类型、患者自身免疫能力和免疫药物等,单一的分割方案不能在所有情况下提供最佳的免疫调节,需要制定不同治疗目标的最佳RT剂量和分割方案,以有效地诱发AE^[45]。

1.2.3 外泌体调控的AE

最近的研究表明,辐射诱发AE的机制还与外泌体有关。肿瘤衍生外泌体(tumor-derived exosomes, TEXs)可携带和传递多种免疫刺激分子,充当辐照和未辐照细胞之间通讯的介质,增强辐射诱发AE的机率^[46]。研究表明,TEXs能够将携带的肿瘤相关抗原和DAMPs(HSP70和HSP90)呈递给DCs,进而激活并促进CD4⁺T和CD8⁺T细胞的肿瘤浸润^[47]。此外,TEXs还能向DCs传递dsDNA,激活DCs中的cGAS-STING通路,诱导IFN-I产生^[48]。然而,TEXs的释放受到辐射类型、时间、剂量和肿瘤类型等因素影响。Li等^[49]用10 Gy的 γ 射线和1 Gy的重离子束分别辐照人的支气管上皮细胞,发现重离子照射细胞释放的外泌体数量是 γ 射线辐照的4倍。Kabakov等^[50]用2、4、6和8 Gy的X射线辐射胶质母细胞瘤细胞,导致外泌体随时间和剂量的依赖性释放。但外泌体在辐射诱导AE中的具体作用还有待研究,尤其是高传能线密度(linear energy transfer, LET)辐射诱导的AE^[51]。然而,TEXs中也会携带免疫抑制分子,如细胞程序性死亡配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)、白介素-10、转化生长因子- β 等,需要进一步的研究来评估外泌体中不同成分对AE的影响^[52]。

此外,目前的研究还阐述了其他因素对AE的作用。研究表明,辐射能够促进远端TME中的巨噬细胞向M1型极化并释放TNF- α ,抑制远端肿瘤细胞的增殖和迁移^[53]。辐照具有功能性p53的非小细胞肺癌细胞,能够诱导细胞衰老并分泌携带衰老信息的囊泡,该囊泡迁移到辐射场外的p53野生型肿瘤细胞中,能诱导细胞衰老,引发AE,但AE的出现需在单次高辐射剂量(至少20 Gy)下诱导,并且依赖于功能性的p53基因^[54]。

2 碳离子诱导的免疫反应和AE

2.1 碳离子放射治疗的优势

碳离子放射治疗(carbon ions radiotherapy, CIRT)是临床粒子放射治疗中的优选方法,具有多方面优势,被认为具有更大的免疫原性潜力^[55]。首先,从物理学角度来看,碳离子在入射通道上的能量损失较小,而在射程末端的能量损失却急剧增加,进而在末端形成一个大的释放能量密度峰,即Bragg峰。Bragg峰使得碳离子束在肿瘤部位有更高的能量沉积和陡峭的剂量梯度^[56-57],进而能够在保护正常组织的情况下,最大程度地杀伤肿瘤,降低继发性肿瘤发生的风险^[58]。Dong等^[59]建立了巨噬细胞、肺癌细胞及上皮细胞的共培养体系,发现碳离子辐照组的上皮细胞二次损伤弱于 γ 射线。其次,从生物学角度来看,碳离子束在射程末端具有高的LET,可导致辐照肿瘤和非辐照肿瘤DNA发生难以修复的团簇损伤,增加肿瘤细胞内基因组的不稳定性,具有比光子RT更高的相对生物学效应(relative biological effectiveness, RBE)(碳离子的RBE=2~4)^[57, 60-61]。在体内研究中,Wang等^[62]用4.5 Gy的碳离子局部辐照小鼠的乳腺组织,发现非辐照乳腺组织中的DNA损伤标志蛋白表达增加,表明碳离子束能诱导远端乳腺组织的DNA损伤。此外,碳离子束多以直接作用的方式损伤DNA,较少依赖于氧,具有较低的氧增强比(oxygen enhancement ratio, OER)^[63]。鉴于碳离子束在物理学和生物学方面的优势,CIRT可能比常规放疗更能诱导强免疫反应。

2.2 碳离子诱导的AE

对于CIRT引发的AE已有临床报告。日本国立放射线医学综合研究所报告了两例复发的结直肠癌患者,在接受CIRT后,未照射肿瘤有明显的缩小^[64]。武威肿瘤医院张雁山等^[65]报告复发的胸腺癌患者接受CIRT后发生了AE。

目前已经开展了CIRT诱导AE的临床前研究,主要是探索碳离子与免疫细胞或免疫抑制剂联合,对肿瘤肺转移的抑制作用以及对未照射肿瘤的影响(表1)。在抑制肿瘤肺转移的研究中,日本国立放射线医学综合研究所团队进行了大量的CIRT+DCs实验。他们首先发现,半乳糖苷基神经酰胺(α -GalCer)+DCs结合碳离子并不能增强原位肿瘤的抑制,而是通过激活自然杀伤T细胞,抑制了肺

转移肿瘤的生成^[66]。进一步的研究发现, 碳离子结合活化的DCs能明显抑制肿瘤肺转移, 这与CD8⁺T细胞的浸润有关^[67]。此外, 研究表明, 在生物等效剂量下, 碳离子+DCs对原位肿瘤的抑制与光子+DCs类似, 但对于肿瘤肺转移的抑制, 碳离子+DCs的抑制作用强于光子+DCs, 光子辐射想要达到相同的抑制效果需要将剂量提高3.75倍(4~15 Gy), 并且将与碳离子辐照肿瘤细胞共培养的DCs细胞注入荷瘤鼠体内, 也明显抑制了肺转移的发生^[68]。值得注意的是, 仅当来源于辅助性T细胞1型小鼠的DCs激活后, 才能抑制肺转移发生, 如果DCs来源于辅助性T细胞2型小鼠, 则没有抑制效果^[69]。这些研究表明, CIRT联合DCs的治疗方式能够抑制肿瘤肺转移的发生, 并且在生物等效剂量下, 碳离子+DCs比光子+DCs对肿瘤肺转移的抑制效果更明显, 但是对于原位肿瘤的抑制, 碳离子联合DCs治疗并未表现出更强的抑制作用。

关于CIRT对远端已形成肿瘤影响的研究, 通

常采用碳离子与程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)和CTLA-4抑制剂结合的方式进行。Takahashi等^[70]发现, 碳离子能够抑制远端肿瘤的生长, 碳离子联合免疫抑制剂的抑制效果更明显, 同时还能抑制肿瘤向肝、肺的转移, 但CD8 α 蛋白的加入逆转了AE的发生。Helm等^[71]的研究表明, 相同剂量(10 Gy)照射时, 碳离子和X射线分别联合免疫抑制剂均能抑制远端肿瘤的生长, 但两种处理的抑制效果没有明显区别, 而在抑制肿瘤的肺转移过程中, 碳离子联合的效应大于X射线联合, 同时, 在联合处理中还观察到CD8⁺T细胞和CD11b⁺的细胞在远端肿瘤的浸润。以上的研究表明, 与单独的CIRT相比, CIRT联合PD-1和CTLA-4更能抑制远端肿瘤的生长和肿瘤肺转移, 与X射线联合PD-1和CTLA-4的治疗方式相比, CIRT联合PD-1和CTLA-4对肿瘤肺转移的抑制效果更明显, 但是对于远端肿瘤生长的抑制, 两者无明显区别。

Table 1 Pre-clinical studies on CIRT combined with immunotherapy (IO) to induce AE
表1 碳离子放射治疗(CIRT)与免疫疗法(IO)联合引发AE的临床前研究

射线	剂量/Gy	IO	IO处理	小鼠品系	细胞系	结果	参考文献
碳离子	6	α -GalCer+DCs	瘤内注射	C3H/HeSlc	小鼠鳞状细胞癌(NR-S1)	联合处理抑制肺转移的发生	[66]
碳离子	10	DCs	瘤内注射	C3H/He	小鼠鳞状细胞癌(SCCVII)	联合处理抑制肺转移的发生	[67]
碳离子 光子	2、4	DCs	瘤内或静脉注射	C3H/He	小鼠鳞状细胞癌(NR-S1)	碳离子联合处理比光子联合抑制肺转移效果更明显	[68]
碳离子	2、6	未成熟的DCs(iDCs)	静脉注射	C57BL/6J C3H/He	小鼠癌细胞(LLC、LM8)	Th1来源的DCs抑制肺转移	[69]
碳离子	5.3	抗PD-L1和CTLA-4抗体(P1C4)	腹膜内注射	C3H/HeNJeI	小鼠骨肉瘤细胞系(LM8)	联合处理抑制远端肿瘤和肺转移的形成	[70]
碳离子 光子	10	抗PD-1(RMP1-14)和抗CTLA-4(9H10)抗体	腹膜内注射	C3H/He	小鼠骨肉瘤细胞系(LM8)	碳离子联合比X射线联合更能抑制远端肿瘤的肺转移	[71]

由于条件的限制, 目前对于CIRT诱导肿瘤AE的临床和机理研究较少, 但已有的大部分实验结果表明, 与X射线相比, 碳离子能诱导更多DAMPs的释放, 从而引发更强烈的促免疫反应以及AE。AE的机理可能与X射线类似, 都是促进未照射肿瘤TME中CTLs的浸润, 但更深入的机理仍有待研究。

2.3 碳离子诱导AE的机制

目前, 有研究表明CIRT能够诱导肿瘤细胞DAMPs的释放(表2)。在细胞水平, Onishi等^[72]用生物等效剂量相同, LET不同(LET为13和70 keV/ μ m)的碳离子束照射HeLa、SiHa和KYSE70细胞, 照射后72 h, 发现培养基中HMGB1的水平随射线LET的升高而升高。Ran

等^[73]用4 Gy的X射线和碳离子分别照射3株肺癌细胞(A549、H520和LLC),均能引起HMGB1的释放,但碳离子辐射诱导的释放明显高于X射线,通过检测肿瘤中免疫抑制因子(转化生长因子- β 和白介素-10)的释放情况,发现X射线诱导的释放明显高于碳离子。Huang等^[74]对比了光子、质子和碳离子照射人类肿瘤细胞后的CRT外翻情况,结果显示,3种类型的辐射都增加了CRT在细胞膜上的定位,但碳离子照射后的CRT外翻更明显。此外,体内研究表明,碳离子辐照能够提高小鼠血清中HMGB1的含量^[70]。然而,Ando等^[68]对NR-S1细胞进行生物等效剂量的X射线和碳离子辐照后发现,两种射线引起的HMGB1释放没有区别,但对于CRT的外翻情况,则与辐照剂量有关,在10 Gy之内,碳离子明显高于X射线,但剂量大于10 Gy时,两者没有区别。

以上研究表明,碳离子辐照具有与光子辐照相似的功能,能够诱发肿瘤细胞释放HMGB1和CRT。大部分的研究表明,碳离子束诱发HMGB1释放的能力强于常规射线,并且还能减少免疫抑制因子的表达,适当提高碳离子辐照的LET有助于增加HMGB1的释放。但也存在两种辐照引起的HMGB1释放没有区别的结果,这可能与细胞类

型、辐照剂量等因素有关,而对于碳离子辐照诱发肿瘤细胞内的CRT向细胞膜外翻的情况,则与辐照剂量有关。

关于CIRT更高效诱导肿瘤细胞DAMPs释放的原因,也有研究者进行了探索。Bao等^[75]研究表明,生物等效剂量的碳离子能诱导更高水平的磷酸化混合系激酶区域样蛋白表达,该蛋白质是提供DAMPs和ICD分子的重要来源。另外,由于碳离子诱导更为复杂的DNA团簇损伤,使得DNA修复更加困难,形成更多的dsDNA片段并释放到细胞质,激活cGAS-STING通路,引起肿瘤中更多的IFN-I向TME释放。因此,对于相同肿瘤细胞的杀伤效果,碳离子诱导的免疫效应可能强于光子,同时也预示碳离子辐照可能引起更强的AE。此外,碳离子不仅能引起肿瘤细胞DAMPs的释放,还能重塑TME。Spina等^[76]发现,在生物等效剂量辐照下,碳离子辐照增加了TME中IFN- γ 、白介素-2和白介素-1b等免疫因子的分泌,而光子辐照增加了调节性T细胞的数量、促进了免疫抑制因子白介素-6的分泌。另外,CIRT还能抑制髓源性抑制细胞的活化、增强巨噬细胞的吞噬活性和影响炎性细胞因子表达谱,促进抗肿瘤免疫作用^[61]。

Table 2 DAMPs release from tumor cells was induced by carbon ions radiotherapy (CIRT)

表2 碳离子放射治疗(CIRT)诱导肿瘤细胞释放DAMPs

射线	LET与剂量	取样时间/h	细胞系	DAMPs	结果	参考文献
碳离子	13 keV/ μ m (2.8、3.9、4.1 Gy)	72	HeLa	HMGB1	HMGB1水平随射线LET的升高而升高	[72]
	70 keV/ μ m (1.4、1.9和2.3 Gy)		SiHa			
			KYSE70			
碳离子	2、4、6 Gy	6、18、24、	A549、	HMGB1	碳离子引起HMGB1的释放比X射线高	[73]
X射线		36、48	H520			
			LLC			
碳离子	2、4、10 Gy	12、24、48	A549	CRT	碳离子照射后的CRT外翻最明显,存在	[74]
质子			U251MG		时间依赖性	
光子			Tca8113			
			CNE-2			
碳离子	0~20 Gy	未知	NR-S1	HMGB1	HMGB1释放没有区别; CRT外翻, 10 Gy	[68]
X射线				CRT	之内, 碳离子明显高于X射线, 大于	
					10 Gy两者没有明显区别	
碳离子	5.3 Gy	48	LM8	HMGB1	辐照细胞中HMGB-1是未处理细胞的3倍	[70]

3 结语与展望

AE是RT期间激活免疫系统对抗原发性肿瘤和远端转移肿瘤的刺激剂, AE的发现有可能使RT由

一种局部的肿瘤治疗方法, 转变为一种全身性的治疗手段。通过基础研究的深入, RT可使肿瘤细胞释放一系列的免疫刺激因子, 形成原位“疫苗”, 在消减原位肿瘤的同时, 抑制肿瘤的转移, 并消灭

已形成的转移, 从而诱发 AE, 达到全身治疗的目的。RT 与已获批的 PD-1、PD-L1、CTLA-4 抑制剂结合, 诱发 AE 效果更加明显, 但目前 AE 在临床上仍然非常少见且不可预测^[36]。为了让更多转移癌患者受益于 RT 诱发的 AE, 基础研究应从两方面着手。一是从机理出发, 深入探究 RT 诱发 AE 的机理, 包括外泌体、巨噬细胞和 p53 诱发的 AE, 探究不同 IO 药物在 RT 诱发 AE 中的作用机制, 精准选择符合治疗目标的治疗方法。二是设计能联合 IO 引发强烈 AE 的 RT 方案, 包括辐射类型、剂量及分次等, 不同 RT 方案对原位肿瘤和远端肿瘤的抑制效果不同。临床前研究表明, 3 次×8 Gy 的大分割 RT 是调节 IO 诱发强肿瘤免疫的优选方案^[44]。但这些研究仅涉及有限的肿瘤类型、RT 分割方式和免疫方案, 不能广泛适用。目前, 对于激活强大以及多样化的抗肿瘤免疫反应, 没有最佳或标准的单一方案, 需要设计临床试验, 验证不同组合方案对不同治疗目标的治疗效果^[45]。

对于不同辐照类型对 AE 的影响, 目前的基础研究表明, CIRT 是粒子放射治疗中的优选方法, 与光子 RT 相比, CIRT 能诱导更强的肿瘤免疫反应, 与光子 RT 联合 IO 相比, CIRT 联合 IO 能更有效地抑制肿瘤转移, 改善转移灶的 TME (由免疫抑制性转化为免疫促进), 诱发更明显的 AE。但目前研究涉及 CIRT 的转移肿瘤类型较少, 需要进一步探索 CIRT 在不同转移肿瘤中的应用, 并对比光子 RT 的治疗效果。研究表明, 碳离子束能在胚胎青鳉鱼脑中诱导非辐照部位小胶质细胞的活化, 该研究的发现为颅内肿瘤的 RT 提供了适合的脊椎动物模型, 并表明脑部肿瘤的 CIRT 可能诱发 AE^[77]。此外, Tubin 等^[78] 用 CIRT 治疗复发性不可切除的大块肿瘤, 发现治疗后的平均肿瘤大小比之前缩小了 61%, 并在 60% 的患者中观察到了 AE, 局部 CIRT 或许是治疗无法切除的复发性大块肿瘤的有效方法。

综上所述, RT 通过激活肿瘤免疫系统诱发 AE, RT 联合 IO 治疗增加了 AE 的发生率, 但还不足以让更多的转移肿瘤患者受益。CIRT 具有高 LET、高 RBE、低 OER 以及复杂 DNA 损伤等优势, 比常规 RT 更能诱导肿瘤细胞释放多的 DAMPs, 更能抑制肿瘤的肺转移和远端转移灶的形成, 具有激活肿瘤细胞更强免疫原性的潜力, 深入探索 CIRT 诱发 AE 的机理, 能为寻找更有效的肿瘤 RT 方法提供理论基础。

参 考 文 献

- [1] Herrera F G, Bourhis J, Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice. *CA Cancer J Clin*, 2017, **67**(1): 65-85
- [2] Ruocco M G, Pilonis K A, Kawashima N, *et al.* Suppressing T cell motility induced by anti-CTLA-4 monotherapy improves antitumor effects. *J Clin Invest*, 2012, **122**(10): 3718-3730
- [3] Matsumura S, Wang B, Kawashima N, *et al.* Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. *J Immunol*, 2008, **181**(5): 3099-3107
- [4] Nagarsheth N, Wicha M S, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2017, **17**(9): 559-572
- [5] Ozpiskin O M, Zhang L, Li J J. Immune targets in the tumor microenvironment treated by radiotherapy. *Theranostics*, 2019, **9**(5): 1215-1231
- [6] Manda K, Glasow A, Paape D, *et al.* Effects of ionizing radiation on the immune system with special emphasis on the interaction of dendritic and T cells. *Front Oncol*, 2012, **2**: 102
- [7] Mole R H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine?. *Br J Radiol*, 1953, **26**(305): 234-241
- [8] Pang G, Chen C, Liu Y, *et al.* Bioactive polysaccharide nanoparticles improve radiation-induced abscopal effect through manipulation of dendritic cells. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(45): 42661-42670
- [9] Zhao X R, Shao C L. Radiotherapy-mediated immunomodulation and anti-tumor abscopal effect combining immune checkpoint blockade. *Cancers (Basel)*, 2020, **12**(10): 2762
- [10] Hatten S, Lehrer E, Liao J, *et al.* A patient-level data meta-analysis of the abscopal effect. *Adv Radiat Oncol*, 2022, **7**(3): 100909
- [11] Theelen W S M E, Chen D, Verma V, *et al.* Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Respir Med*, 2021, **9**(5): 467-475
- [12] Postow M A, Callahan M K, Barker C A, *et al.* Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*, 2012, **366**(10): 925-931
- [13] Herrera F G, Irving M, Kandalaft L E, *et al.* Rational combinations of immunotherapy with radiotherapy in ovarian cancer. *Lancet Oncol*, 2019, **20**(8): e417-e433
- [14] Karam S, Raben D. Radioimmunotherapy for the treatment of head and neck cancer. *Lancet Oncol*, 2019, **20**(8): e404-e416
- [15] Esteva F J, Hubbard-Lucey V M, Tang J, *et al.* Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol*, 2019, **20**(3): e175-e186
- [16] Demaria S, Ng B, Devitt M, *et al.* Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **58**(3): 862-870
- [17] Janopaul-Naylor J, Shen Y, Qian D, *et al.* The abscopal effect: a review of pre-clinical and clinical advances. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(20): 11061

- [18] Link B, Torres Crigna A, Hölzel M, *et al.* Abscopal effects in metastatic cancer: is a predictive approach possible to improve individual outcomes?. *J Clin Med*, 2021, **10**(21): 5124
- [19] Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, *et al.* Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol*, 2013, **31**: 51-72
- [20] Grass G D, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr Probl Cancer*, 2016, **40**(1): 10-24
- [21] 李虎子, 赵路军. 近距离放疗调节抗肿瘤免疫效应的研究进展. *中国肿瘤临床*, 2021, **48**(17): 914-918
Li H Z, Zhao L J, Chin J *Clin Oncol*, 2021, **48**(17): 914-918
- [22] Zhao L, Bao C, Shang Y, *et al.* The determinant of DNA repair pathway choices in ionising radiation-induced DNA double-strand breaks. *Biomed Res Int*, 2020, **2020**: 4834965
- [23] 周妮娜, 张利英, 刘永琦, 等. 不同X线剂量照射对骨髓间充质干细胞的增殖及DNA损伤的影响. *医学研究生学报*, 2016, **29**(9): 923-927
Zhou N N, Zhang L Y, Liu Y Q, *et al.* *Journal of Medical Postgraduates*, 2016, **29**(9): 923-927
- [24] Kwon M, Leibowitz M L, Lee J H. Small but mighty: the causes and consequences of micronucleus rupture. *Exp Mol Med*, 2020, **52**(11): 1777-1786
- [25] Li A, Yi M, Qin S, *et al.* Activating cGAS-STING pathway for the optimal effect of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*, 2019, **12**(1): 35
- [26] 于思慧, 单朝萌, 文雪霞, 等. cGAS-STING 信号通路在先天性免疫中的作用研究进展. *动物医学进展*, 2022, **43**(4): 87-92
Yu S H, Shan C M, Wen X X, *et al.* *Progress in Veterinary Medicine*, 2022, **43**(4): 87-92
- [27] Mohseni G, Li J, Ariston Gabriel A N, *et al.* The function of cGAS-STING pathway in treatment of pancreatic cancer. *Front Immunol*, 2021, **12**: 781032
- [28] Rodríguez-Ruiz M E, Vanpouille-Box C, Melero I, *et al.* Immunological mechanisms responsible for radiation-induced abscopal effect. *Trends Immunol*, 2018, **39**(8): 644-655
- [29] 徐唐鹏, 胡梦雪, 许斌, 等. 远隔效应的作用机制及临床进展. *肿瘤学杂志*, 2019, **25**(3): 202-205
Xu T P, Hu M X, Xu B, *et al.* *J Chin Oncol*, 2019, **25**(3): 202-205
- [30] Ranoa D R E, Parekh A D, Pitroda S P, *et al.* Cancer therapies activate RIG-I-like receptor pathway through endogenous non-coding RNAs. *Oncotarget*, 2016, **7**(18): 26496-26515
- [31] Craig D J, Nisha S N, Monika D, *et al.* The abscopal effect of radiation therapy. *Future Oncol*, 2021, **17**(13): 1683-1694
- [32] Yamazaki T, Kirchmair A, Sato A, *et al.* Mitochondrial DNA drives abscopal responses to radiation that are inhibited by autophagy. *Nat Immunol*, 2020, **21**(10): 1160-1171
- [33] 张惠博, 龚虹云, 刘华丽, 等. 远隔效应的研究进展与临床意义. *肿瘤学杂志*, 2017, **23**(4): 321-326
Zhang H B, Gong H Y, Liu H L, *et al.* *J Chin Oncol*, 2017, **23**(4): 321-326
- [34] Ghiringhelli F, Apetoh L, Tesniere A, *et al.* Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 beta-dependent adaptive immunity against tumors. *Nat Med*, 2009, **15**(10): 1170-1178
- [35] Garelli E, Rittmeyer A, Putora P M, *et al.* Abscopal effect in lung cancer: three case reports and a concise review. *Immunotherapy*, 2019, **11**(17): 1445-1461
- [36] Yang L, Yinping D, Kong L, *et al.* Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol*, 2018, **11**(1): 104
- [37] Hoekstra M E, Bornes L, Dijkgraaf F E, *et al.* Publisher correction: long-distance modulation of bystander tumor cells by CD8(+) T-cell-secreted IFN-gamma. *Nat Cancer*, 2020, **1**(7): 749
- [38] Najafi S, Mirshafiey A. The role of T helper 17 and regulatory T cells in tumor microenvironment. *Immunotoxicol*, 2019, **41**(1): 16-24
- [39] Donlon N E, Power R, Hayes C, *et al.* Radiotherapy, immunotherapy, and the tumour microenvironment: turning an immunosuppressive milieu into a therapeutic opportunity. *Cancer Lett*, 2021, **502**: 84-96
- [40] Lee A, Pan D, Bao X, *et al.* Endogenous retrovirus activation as a key mechanism of anti-tumor immune response in radiotherapy. *Radiat Res*, 2020, **193**(4): 305-317
- [41] Mortezaee K, Parwaie W, Motevaseli E, *et al.* Targets for improving tumor response to radiotherapy. *Int Immunopharmacol*, 2019, **76**: 105847
- [42] Coleman C, Prasanna P, Bernhard E, *et al.* Accurate, precision radiation medicine: a meta-strategy for impacting cancer care, global health, and nuclear policy and mitigating radiation injury from necessary medical use, space exploration, and potential terrorism. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, **101**(2): 250-253
- [43] Morisada M, Clavijo P, Moore E, *et al.* PD-1 blockade reverses adaptive immune resistance induced by high-dose hypofractionated but not low-dose daily fractionated radiation. *Oncoimmunology*, 2018, **7**(3): e1395996
- [44] Dewan M Z, Galloway A E, Kawashima N, *et al.* Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res*, 2009, **15**(17): 5379-5388
- [45] Demaria S, Guha C, Schoenfeld J, *et al.* Radiation dose and fraction in immunotherapy: one-size regimen does not fit all settings, so how does one choose?. *J Immunother Cancer*, 2021, **9**(4): e002038
- [46] Zhou K, Guo S, Li F, *et al.* Exosomal PD-L1: new insights into tumor immune escape mechanisms and therapeutic strategies. *Front Cell Dev Biol*, 2020, **8**: 569219
- [47] Lin W, Xu Y, Chen X, *et al.* Radiation-induced small extracellular vesicles as "carriages" promote tumor antigen release and trigger antitumor immunity. *Theranostics*, 2020, **10**(11): 4871-4884
- [48] Diamond J, Vanpouille-Box C, Spada S, *et al.* Exosomes shuttle TREX1-sensitive IFN-stimulatory dsDNA from irradiated cancer cells to DCs. *Cancer Immunol Res*, 2018, **6**(8): 910-920
- [49] Li Z, Jella K, Jaafar L, *et al.* Characterization of exosome release and extracellular vesicle-associated miRNAs for human bronchial epithelial cells irradiated with high charge and energy ions. *Life Sci Space Res (Amst)*, 2021, **28**: 11-17

- [50] Kabakov A E, Yakimova A O. Hypoxia-induced cancer cell responses driving radioresistance of hypoxic tumors: approaches to targeting and radiosensitizing. *Cancers (Basel)*, 2021, **13**(5): 1102
- [51] Elbakrawy E M, Mayah A, Hill M A, *et al.* Induction of genomic instability in a primary human fibroblast cell line following low-dose alpha-particle exposure and the potential role of exosomes. *Biology (Basel)*, 2020, **10**(1): 11
- [52] Whiteside T. Exosomes and tumor-mediated immune suppression. *J Clin Invest*, 2016, **126**(4): 1216-1223
- [53] Zhu L, Hu S, Chen Q, *et al.* Macrophage contributes to radiation-induced anti-tumor abscopal effect on transplanted breast cancer by HMGB1/TNF- α signaling factors. *Int J Biol Sci*, 2021, **17**(4): 926-941
- [54] Tesei A, Arienti C, Bossi G, *et al.* TP53 drives abscopal effect by secretion of senescence-associated molecular signals in non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, **40**(1): 89
- [55] Marcus D, Lieveise R I Y, Klein C, *et al.* Charged particle and conventional radiotherapy: current implications as partner for immunotherapy. *Cancers (Basel)*, 2021, **13**(6): 1468
- [56] Debus C, Afshar-Oromieh A, Floca R, *et al.* Feasibility and robustness of dynamic (18)F-FET PET based tracer kinetic models applied to patients with recurrent high-grade glioma prior to carbon ion irradiation. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 14760
- [57] 贾蓉, 苏锋涛, 胡步荣. 重离子的辐射生物效应及其在生命科学中的应用. *生物技术通报*, 2018, **34**(1): 67-78
Jia R, Su F T, Hu B R. *Biotechnology Bulletin*, 2018, **34**(1): 67-78
- [58] Zhou C, Jones B, Moustafa M, *et al.* Quantitative assessment of radiation dose and fractionation effects on normal tissue by utilizing a novel lung fibrosis index model. *Radiat Oncol*, 2017, **12**(1): 172
- [59] Dong C, He M, Tu W, *et al.* The differential role of human macrophage in triggering secondary bystander effects after either gamma-ray or carbon beam irradiation. *Cancer Lett*, 2015, **363**(1): 92-100
- [60] Schmid T E, Multhoff G. Non-targeted effects of photon and particle irradiation and the interaction with the immune system. *Front Oncol*, 2012, **2**: 80
- [61] Keisari Y, Kelson I. The potentiation of anti-tumor immunity by tumor abolition with alpha particles, protons, or carbon ion radiation and its enforcement by combination with immunoadjuvants or inhibitors of immune suppressor cells and checkpoint molecules. *Cells*, 2021, **10**(2): 228
- [62] Wang T J, Wu C C, Chai Y, *et al.* Induction of non-targeted stress responses in mammary tissues by heavy ions. *PLoS One*, 2015, **10**(8): e0136307
- [63] Klein C, Dokic I, Mairani A, *et al.* Overcoming hypoxia-induced tumor radioresistance in non-small cell lung cancer by targeting DNA-dependent protein kinase in combination with carbon ion irradiation. *Radiat Oncol*, 2017, **12**(1): 208
- [64] Ebner D K, Kamada T, Yamada S. Abscopal effect in recurrent colorectal cancer treated with carbon-ion radiation therapy: 2 case reports. *Adv Radiat Oncol*, 2017, **2**(3): 333-338
- [65] Zhang Y, Zhang Y, Li X, *et al.* Bystander effect and abscopal effect in recurrent thymic carcinoma treated with carbon-ion radiation therapy: a case report. *World J Clin Cases*, 2021, **9**(22): 6538-6543
- [66] Ohkubo Y, Iwakawa M, Seino K, *et al.* Combining carbon ion radiotherapy and local injection of α -galactosylceramide-pulsed dendritic cells inhibits lung metastases in an *in vivo* murine model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, **78**(5): 1524-1531
- [67] Matsunaga A, Ueda Y, Yamada S, *et al.* Carbon-ion beam treatment induces systemic antitumor immunity against murine squamous cell carcinoma. *Cancer*, 2010, **116**(15): 25134
- [68] Ando K, Fujita H, Hosoi A, *et al.* Intravenous dendritic cell administration enhances suppression of lung metastasis induced by carbon-ion irradiation. *J Radiat Res*, 2017, **58**(4): 446-455
- [69] Ma L Q, Sakamoto Y, Ando K, *et al.* Th balance-related host genetic background affects the therapeutic effects of combining carbon-ion radiation therapy with dendritic cell immunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, **112**(3): 780-789
- [70] Takahashi Y, Yasui T, Minami K, *et al.* Carbon ion irradiation enhances the antitumor efficacy of dual immune checkpoint blockade therapy both for local and distant sites in murine osteosarcoma. *Oncotarget*, 2019, **10**(6): 633-646
- [71] Helm A, Tinganelli W, Simonello P, *et al.* Reduction of lung metastases in a mouse osteosarcoma model treated with carbon ions and immune checkpoint inhibitors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, **109**(2): 594-602
- [72] Onishi M, Okonogi N, Oike T, *et al.* High linear energy transfer carbon-ion irradiation increases the release of the immune mediator high mobility group box 1 from human cancer cells. *J Radiat Res*, 2018, **59**(5): 541-546
- [73] Ran J, Wang J, Dai Z, *et al.* Irradiation-induced changes in the immunogenicity of lung cancer cell lines: based on comparison of X-rays and carbon ions. *Front Public Health*, 2021, **9**: 666282
- [74] Huang Y, Dong Y, Zhao J, *et al.* Comparison of the effects of photon, proton and carbon-ion radiation on the ecto-calreticulin exposure in various tumor cell lines. *Ann Transl Med*, 2019, **7**(20): 542
- [75] Bao C, Sun Y, Dwarakanath B, *et al.* Carbon ion triggered immunogenic necroptosis of nasopharyngeal carcinoma cells involving necroptotic inhibitor BCL-x. *J Cancer*, 2021, **12**(5): 1520-1530
- [76] Spina C S, Tsuruoka C, Mao W, *et al.* Differential immune modulation with carbon-ion versus photon therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, **109**(3): 813-818
- [77] Yasuda T, Kamahori M, Nagata K, *et al.* Abscopal activation of microglia in embryonic fish brain following targeted irradiation with heavy-ion microbeam. *Int J Mol Sci*, 2017, **18**(7): 1428
- [78] Tubin S, Fossati P, Carlino A, *et al.* Novel carbon ion and proton partial irradiation of recurrent unresectable bulky tumors (particle-PATHY): early indication of effectiveness and safety. *Cancers (Basel)*, 2022, **14**(9): 2232

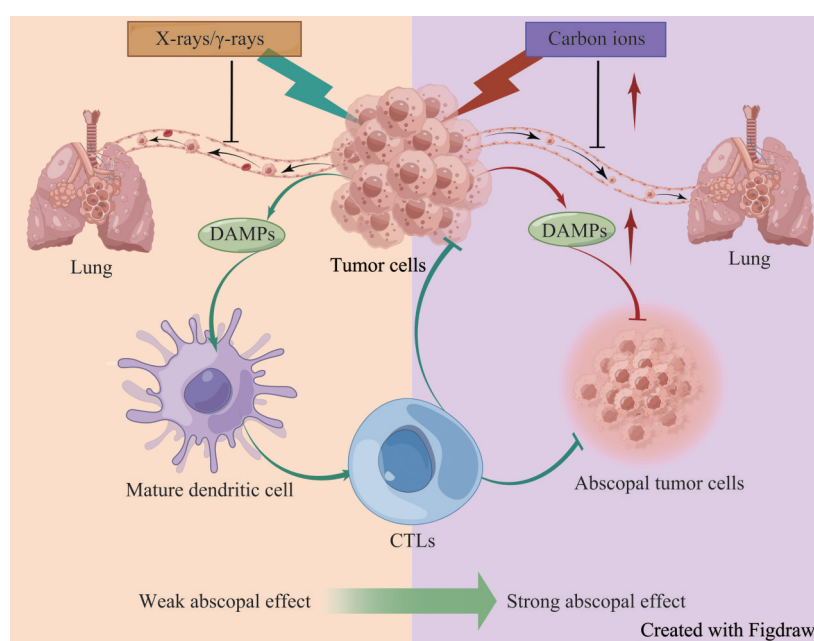
Abscopal Effect Induced by Carbon Ions Radiation*

GAO Yu-Ting^{1,2)}, LI Yuan¹⁾**, JIN Xiao-Dong²⁾**

⁽¹⁾College of Life Sciences, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China;

⁽²⁾Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

Graphical abstract



Abstract The abscopal effect (AE) induced by radiotherapy (RT) can inhibit tumor growth outside of the radiation field, and it was defined as a systemic antitumor response generated by local RT. At present, preclinical and clinical studies have reported that conventional RT rays (X-rays and γ -rays) could lead to immunogenic cell death (ICD) and the release of immunostimulatory factors from irradiated tumor cells, which include tumor-associated antigens (TAAs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs). These factors recruit and activate dendritic cells (DCs) and then activate CD8⁺T cells to become cytotoxic T cell lymphocytes (CTLs). As a result, CTLs kill primary tumors as well as non-irradiated tumor metastases. However, the mechanism of the AE induced by RT is extremely complicated, and there are fewer studies on the roles of macrophages, p53, and

* This work was supported by grants from the Western Talents Program of the Chinese Academy of Sciences ((2019)90), the Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR7RA106, 20JR5RA538), and the Northwest Normal University Young Teachers Research Capacity Promotion Plan (NWNNU-LKQN-18-11).

** Corresponding author.

LI Yuan. Tel: 86-15095330317, E-mail: liyuan@nwnu.edu.cn

JIN Xiao-Dong. Tel: 86-18609318485, E-mail: jinxd@impcas.ac.cn

Received: August 10, 2022 Accepted: November 28, 2022

exosomes in radiation-induced AE. In addition, compared with conventional RT, carbon ions beam has the advantages of high linear energy transfer (LET), high relative biological effectiveness (RBE), low oxygen enhancement ratio (OER), complex DNA damage, and the potential to activate stronger immunogenicity of tumor cells. Moreover, the mechanism of the AE induced by carbon ions radiotherapy (CIRT) is unclear. This article summarizes the complex molecular mechanisms of AE induced by conventional RT and CIRT, and elucidates the difference between the two radiation types. We found CIRT may lead to increased DAMPs released from irradiated tumor cells, and enhance the inhibition of tumor cell metastasis compared with conventional RT. We therefore propose that CIRT can induce a stronger AE than conventional RT. This article provides a theoretical basis for finding more effective radiotherapeutic approaches in the future.

Key words carbon ions radiotherapy, abscopal effect, immunogenicity, damage-associated molecular patterns

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0371