

立体定向放疗联合免疫治疗在晚期胃肠癌中的远隔效应：一项回顾性研究

张林, 侯艳红, 吴凯, 张静

(中国人民解放军总医院第八医学中心 消化内科, 北京 100091)

摘要

目的：评估立体定向放疗（SBRT）联合 PD-1 单抗治疗晚期胃肠癌患者的非照射病灶远隔效应发生率，分析其临床预测因素及联合治疗的安全性及生存获益。方法：回顾性纳入 2020 年 1 月-2025 年 4 月在解放军总医院第八医学中心接受 SBRT 联合 PD-1 单抗治疗的 68 例晚期胃癌或结直肠癌患者。收集患者基线特征、SBRT 参数、免疫治疗方案及临床结局数据。主要终点为非照射病灶远隔效应发生率（定义为非照射病灶达部分缓解 / 完全缓解，PR/CR）；次要终点包括照射病灶局部控制率（LC）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）及 ≥ 3 级不良反应发生率。采用单因素与多因素 Logistic 回归分析远隔效应的独立预测因素，Kaplan-Meier 法行生存分析。结果：68 例患者中，19 例出现远隔效应，发生率为 27.9% (95% CI: 17.6%~38.2%)。照射病灶局部控制率为 73.5% (50/68)。单因素分析显示，BED10 ≥ 80 Gy、一线免疫治疗、肝 / 肺转移、微卫星高度不稳定（MSI-H）与远隔效应显著相关（ $P < 0.05$ ）；多因素 Logistic 回归分析证实，BED10 ≥ 80 Gy（OR=4.215，95% CI: 1.523~11.657， $P=0.006$ ）、一线免疫治疗（OR=3.782，95% CI: 1.386~10.325， $P=0.009$ ）及 MSI-H 状态（OR=5.103，95% CI: 1.674~15.552， $P=0.004$ ）是远隔效应的独立有利预测因素。全组患者 ≥ 3 级不良反应发生率为 17.6% (12/68)，主要为放射性肺炎、免疫性肠炎及骨髓抑制，无治疗相关死亡。生存分析显示，远隔效应组中位 PFS（10.2 个月 vs 4.1 个月，HR=0.32，95%CI: 0.18~0.58， $P < 0.001$ ）与中位 OS（18.5 个月 vs 9.3 个月，HR=0.28，95%CI: 0.15~0.52， $P < 0.001$ ）显著优于无远隔效应组。结论：SBRT 联合 PD-1 单抗治疗晚期胃肠癌可诱导可观的远隔效应，且安全性可控。高生物等效剂量（BED10 ≥ 80 Gy）、一线联合免疫及 MSI-H 状态是预测远隔效应的关键临床因素，可为优化晚期胃肠癌放免联合策略提供真实世界依据。

关键词：晚期胃肠癌；立体定向放疗；PD-1 单抗；远隔效应；预测因素；预后

Abscopal Effect of Radiotherapy Combined with Immunotherapy in Advanced Gastrointestinal Cancer: A Retrospective Study

Zhang Lin, Hou Yanhong, Wu Kai, Zhang Jing

(Department of Digestive Diseases, The Eighth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China)

Abstract

Objective: To evaluate the incidence of abscopal effect in non-irradiated lesions of patients with advanced gastrointestinal cancer treated with stereotactic body radiotherapy (SBRT) combined with PD-1 monoclonal antibodies, analyze its clinical predictors, and assess the safety and survival benefits of the combined therapy. **Methods:** This retrospective study included 68 patients with advanced gastric cancer or colorectal cancer who received SBRT combined with PD-1 monoclonal antibody therapy at the Eighth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2020 to April 2025. Baseline patient characteristics, SBRT parameters, immunotherapy regimens, and clinical outcome data were collected. The primary endpoint was the incidence of abscopal effect in non-irradiated lesions (defined as partial response/complete response [PR/CR] of non-irradiated lesions). Secondary endpoints included local control (LC) of irradiated lesions, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and incidence of grade ≥ 3 adverse events. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify independent predictors of the abscopal effect, and the Kaplan-Meier method was used for survival analysis. **Results:** Among the 68 patients, 19 developed an abscopal effect, with an incidence rate of 27.9% (95% CI: 17.6%–38.2%). The local control rate of irradiated lesions was 73.5% (50/68). Univariate analysis showed that BED10 ≥ 80 Gy, first-line immunotherapy, liver/lung metastasis, and microsatellite instability-high (MSI-H)

status were significantly associated with the abscopal effect ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis confirmed that $BED_{10} \geq 80$ Gy (OR = 4.215, 95% CI: 1.523–11.657, $P = 0.006$), first-line immunotherapy (OR = 3.782, 95% CI: 1.386–10.325, $P = 0.009$), and MSI-H status (OR = 5.103, 95% CI: 1.674–15.552, $P = 0.004$) were independent favorable predictors of the abscopal effect. The incidence of grade ≥ 3 adverse events in the entire cohort was 17.6% (12/68), primarily including radiation pneumonitis, immune-related enteritis, and myelosuppression, with no treatment-related deaths. Survival analysis showed that the abscopal effect group had significantly better median PFS (10.2 months vs. 4.1 months, HR=0.32, 95%CI: 0.18–0.58, $P < 0.001$) and median OS (18.5 months vs. 9.3 months, HR=0.28, 95%CI: 0.15–0.52, $P < 0.001$) compared to the non-abscopal effect group. Conclusion: SBRT combined with PD-1 monoclonal antibody therapy can induce a considerable abscopal effect in advanced gastrointestinal cancer patients with a manageable safety profile. High biologically effective dose ($BED_{10} \geq 80$ Gy), first-line combined immunotherapy, and MSI-H status are key clinical factors predicting the abscopal effect, providing real-world evidence to optimize the combination strategy of radiotherapy and immunotherapy for advanced gastrointestinal cancer.

Keywords: advanced gastrointestinal cancer; stereotactic body radiotherapy; PD-1 monoclonal antibody; abscopal effect; predictive factors; prognosis

1 引言

晚期胃癌与结直肠癌发病率高、预后差，多数患者确诊时已出现远处转移，无法行根治性手术。传统姑息化疗疗效有限，耐药普遍存在，晚期胃肠癌整体生存期短，临床治疗仍面临巨大挑战[1-4]。以 PD-1 单抗为代表的免疫检查点抑制剂已广泛应用于晚期胃肠癌，显著改善部分患者远期预后。但单纯免疫治疗有效率有限，多数患者肿瘤微环境呈免疫抑制状态，单药免疫应答不足，限制了临床整体疗效[5, 6]。

立体定向放疗（SBRT）凭借高精度、大分割的照射优势，可高效控制寡转移病灶。同时局部放疗能够杀伤肿瘤细胞、释放肿瘤抗原、重塑肿瘤微环境，激活

全身抗肿瘤免疫，与 PD-1 单抗具有良好协同作用。放疗联合免疫可诱导远隔效应，即照射靶区以外的远处转移灶自发退缩，为广泛转移晚期肿瘤提供了新的治疗方向。

近年来，远隔效应的分子机制研究取得重要突破（图 1）。Zhang 等[7]于 2025 年在 Cancer Cell 发表的研究揭示，PAI-1 驱动的 SFRP2 高表达癌相关成纤维细胞（CAF）可通过重塑细胞外基质屏障，物理性阻碍细胞毒性 T 淋巴细胞向非照射病灶浸润，从而“劫持”放疗联合免疫治疗诱导的远隔效应。该研究证实，靶向 PAI-1 或 SFRP2 可显著恢复远隔效应的发生效率，为克服放免联合治疗耐药提供了新的干预靶点。这一机制阐释提示，在晚期胃肠癌中筛选并调控 CAF 微环境状态，可能是提升 SBRT 联合 PD-1 单抗远隔效应发生率的关键策略。

10.12201/bmr.202606.00027V1

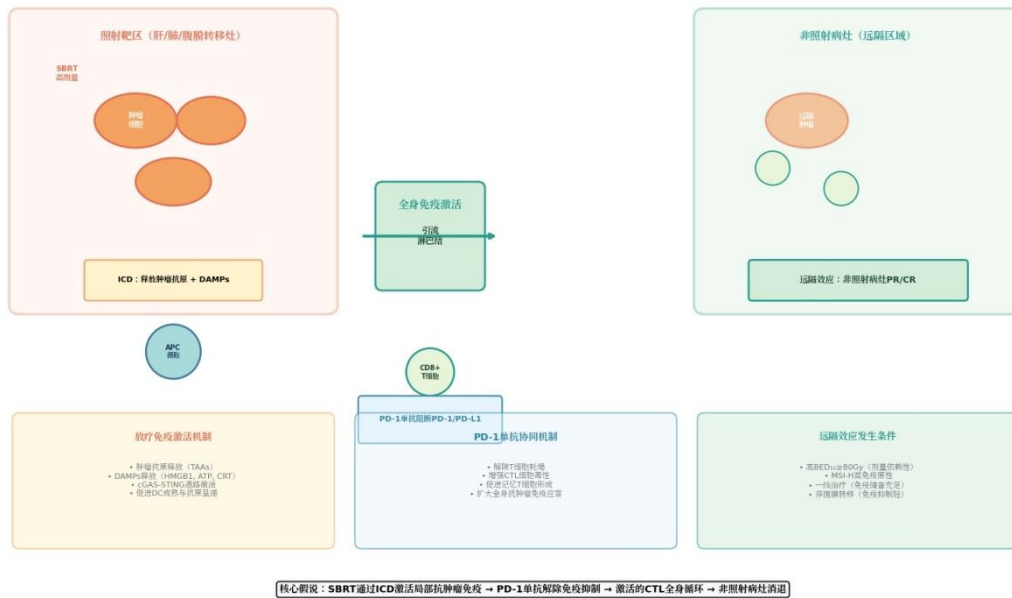


图 1 SBRT 联合 PD-1 单抗诱导远隔效应的免疫机制示意图

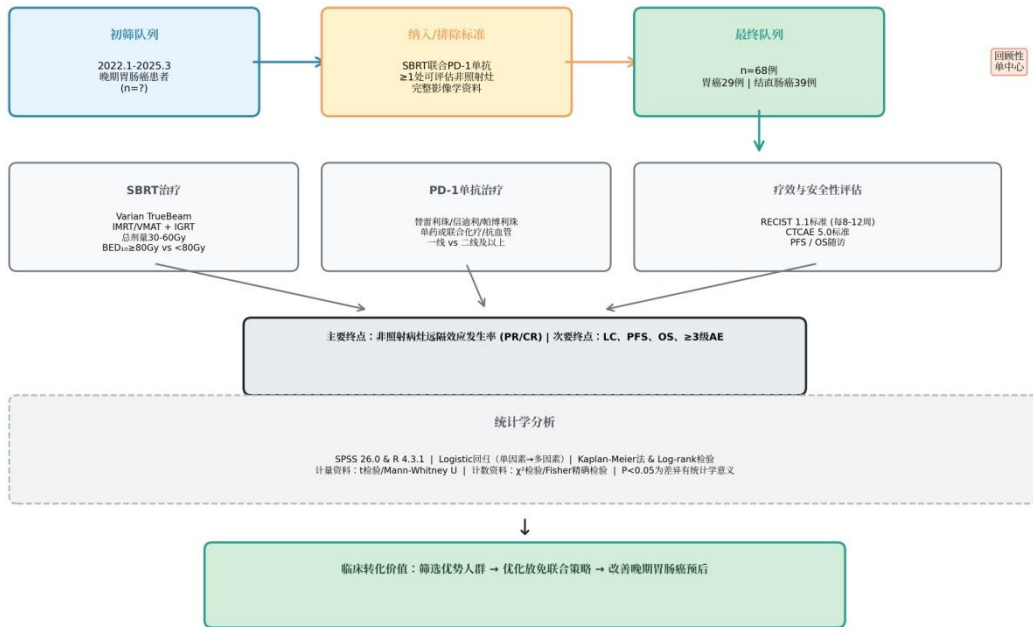
Figure 1 Schematic diagram of the immune mechanism underlying abscopal effect induced by SBRT combined with PD-1 monoclonal antibody

注: SBRT 通过高剂量照射诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡 (ICD), 释放肿瘤相关抗原 (TAAs) 及损伤相关分子模式 (DAMPs), 激活 cGAS-STING 信号通路, 促进树突状细胞成熟与抗原呈递。引流淋巴结中 CD8+ T 细胞被激活并扩增, PD-1 单抗阻断 PD-1/PD-L1 通路解除 T 细胞耗竭, 增强细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 全身循环。激活的 CTL 迁移至非照射靶灶, 识别并杀伤远隔肿瘤细胞, 诱导远隔效应。高 BED10 (≥80Gy)、MSI-H 状态

及一线免疫治疗为本研究确认的远隔效应独立有利预测因素。

目前，放免联合的远隔效应在肺癌等肿瘤研究较多，但在晚期胃癌、结直肠癌中相关数据有报道但不足，远隔效应发生率、最佳放疗参数、免疫联合时机及相关预测因素尚不明确，不同转移部位、分子分型下的治疗差异也缺乏真实世界证据[8-11]。

因此，本研究通过单中心回顾性分析，系统探讨 SBRT 联合 PD-1 单抗在晚期胃肠癌中远隔效应的发生情况，分析相关临床预测因素，评价治疗安全性及生存获益，以期为晚期胃肠癌放免联合方案的个体化应用提供临床参考。本研究技术路线详见图 2。



10.12201/bmr.202606.00027V1

图 2 研究设计与技术路线图

Figure 2 Study design and technical roadmap

注：回顾性纳入 2020 年 1 月至 2025 年 4 月解放军总医院第八医学中心接受 SBRT 联合 PD-1 单抗治疗的晚期胃肠癌患者 68 例。主要终点为非照射病灶远隔效应发生率（RECIST 1.1 标准评估达 PR/CR），次要终点包括照射病灶局部控制率、PFS、OS 及 ≥3 级不良反应发生率。统计学分析采用 SPSS 26.0 及 R 4.3.1 软件，单因素分析 P<0.1 的变量纳入多因素 Logistic 回归筛选独立预测因素，生存分析采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验。

2 资料与方法

2.1 研究对象

回顾性筛选 2020 年 1 月—2025 年 4 月在解放军总医院第八医学中心放疗科、肿瘤科及消化内科接受治疗的晚期胃肠癌患者，根据纳入与排除标准最终纳入 68 例。

纳入标准：①经病理确诊的晚期（IIIB/IV 期）胃癌或结直肠癌；②至少接受 1 疗程 SBRT（肝 / 肺 / 腹膜转移灶）；③放疗前后 3 个月内接受 PD-1/PD-L1 单抗单药或联合治疗；④至少 1 处可评估非照射转移灶（影像学可测量）；⑤基线及 ≥ 1 次治疗后影像学资料完整。

排除标准：①放疗前 3 个月内接受手术、消融、粒子植入等局部治疗；②放疗靶区囊括所有可见病灶；③同时接受其他试验性药物治疗；④病历关键信息缺失。

2.2 治疗方案

SBRT 治疗：采用直线加速器（Varian TrueBeam）实施 SBRT，靶区包括肝、肺、腹膜转移灶，处方剂量：总剂量 30~60Gy，分割次数 3~10 次，单次剂量 5~20Gy，计算生物等效剂量（BED10 = 总剂量 \times (1 + 单次剂量 / 10)）。照射技术为调强放疗（IMRT）或容积调强放疗（VMAT），全程图像引导放疗（IGRT）。免疫治疗：PD-1 单抗包括替雷利珠单抗（200mg，q3w）、信迪利单抗（200mg，q3w）、帕博利珠单抗（200mg，q3w），用药方式：单药或联合化疗（XELOX/SOX）/ 抗血管药物（贝伐珠单抗），放疗前后 3 个月内启动，持续至疾病进展或不可耐受毒性。

2.3 疗效与安全性评估

疗效评估：采用 RECIST 1.1 标准，每 8~12 周行增强 CT/MRI 评估。①照射病灶：CR（完全缓解）、PR（部分缓解）、SD（稳定）、PD（进展），局部控制率（LC）=CR+PR+SD；②非照射病灶：远隔效应定义为非照射病灶达 PR/CR；③生存指标：PFS（放疗开始至首次进展 / 末次随访）、OS（放疗开始至死亡 / 末次随访）。

安全性评估：采用 CTCAE 5.0 标准，记录治疗期间 ≥ 3 级不良反应，包括放射性肺炎、免疫性肠炎、骨髓抑制、疲劳等，记录治疗中断情况。

2.4 数据收集

收集基线特征：年龄、性别、ECOG 评分、原发灶部位、病理类型、MSI 状态、转移部位、既往治疗线数、原发灶手术史；SBRT 参数：照射部位、总剂量、分割次数、BED10；免疫治疗参数：PD-1 单抗种类、联合策略、治疗周期；临床结局：疗效、生存、不良反应。

2.5 观察指标与定义

远隔效应：非照射远处靶病灶在治疗后影像学评估达 CR 或 PR；局部控制：照射转移灶 CR+PR+SD 定义为局部控制；亚组分层：按原发肿瘤（胃癌 / 结直肠癌）、转移部位（肝 / 肺 / 腹膜）、MSI 状态、免疫联合方案、放疗剂量分层；全性评价：依据 CTCAE 5.0 标准评估不良反应分级，统计 ≥ 3 级严重不良事件；生存终点：PFS 为放疗启动至疾病进展或死亡，OS 为放疗启动至全因死亡。

2.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 及 R 4.3.1 软件分析。计量资料以均数 \pm 标准差或中位数（范围）表示，组间比较用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验；计数资料以例数（百分比）表示，组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。单因素分析 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归，确定远隔效应独立预测因素。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，Log-rank 检验比较组间生存差异。采用 Cox 比例风险模型计算风险比（Hazard Ratio, HR）及 95% 置信区间（95%CI），比例风险假设通过 Schoenfeld 残差检验验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者基线特征

共纳入 68 例患者，中位年龄 59 岁（38~75 岁），男性 42 例（61.8%）；胃癌 29 例（42.6%），结直肠癌 39 例（57.4%）；ECOG 评分 0~1 分 53 例（77.9%），2 分 15 例（22.1%）；转移部位：肝转移 35 例（51.5%）、肺转移 21 例（30.9%）、腹膜转移 12 例（17.6%）；MSI-H 16 例（23.5%），MSS 52 例（76.5%）；一线免疫治疗 41 例（60.3%），二线及以上 27 例（39.7%）；BED10 ≥ 80 Gy 30 例（44.1%）， < 80 Gy 38 例（55.9%）（表 1）。免疫单药 22 例，免疫联合化疗 29 例，免疫联合抗血管 17 例。

表 1 患者基线特征 (n=68)

特征	例数 (%)
----	--------

性别	
男性	42 (61.8)
女性	26 (38.2)
原发灶	
胃癌	29 (42.6)
结直肠癌	39 (57.4)
ECOG 评分	
0~1 分	53 (77.9)
2 分	15 (22.1)
转移部位	
肝	35 (51.5)
肺	21 (30.9)
腹膜	12 (17.6)
MSI 状态	
MSI-H	16 (23.5)
MSS	52 (76.5)
免疫治疗 线数	
一线	41 (60.3)
二线及以上	27 (39.7)
BED10	
$\geq 80\text{Gy}$	30 (44.1)
$< 80\text{Gy}$	38 (55.9)

10.12201/bmr.202606.00027V1

3.2 远隔效应与局部控制率

68 例患者中，19 例出现非照射病灶 PR，0 例 CR，远隔效应发生率 27.9%（95% CI: 17.6%~38.2%）。照射病灶疗效：CR 8 例（11.8%）、PR 27 例（39.7%）、SD 15 例（22.1%）、PD 18 例（26.5%），局部控制率 73.5%（50/68）。

3.3 远隔效应预测因素分析

3.3.1 原发肿瘤亚组分析

胃癌 29 例：出现远隔效应 7 例，发生率 24.1%；结直肠癌 39 例：出现远隔效应 12 例，发生率 30.8%；结直肠癌患者远隔应答趋势优于胃癌，但组间

差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3.2 转移部位亚组分析

肝转移 35 例：远隔效应 13 例，发生率 37.1%；肺转移 21 例：远隔效应 5 例，发生率 23.8%；腹膜转移 12 例：远隔效应 1 例，发生率 8.3%；肝转移亚组远隔效应显著更高，腹膜转移患者应答最差，提示腹膜广泛转移所致全身性免疫抑制会显著削弱放免协同的远隔抗肿瘤作用。

表 5 不同转移部位与远隔效应对比

转移部位	总例数	远隔效应例数	远隔效应发生率	P 值
肝转移	35	13	37.1%	0.039
肺转移	21	5	23.8%	
腹膜转移	12	1	8.3%	

3.3.3 免疫治疗模式分层分析

免疫单药 22 例：远隔效应 3 例 (13.6%)；免疫 + 化疗 29 例：远隔效应 10 例 (34.5%)；免疫 + 抗血管 17 例：远隔效应 6 例 (35.3%)；相较于免疫单药，免疫联合化疗或抗血管靶向可显著提升远隔效应发生率 ($P < 0.05$)，提示全身联合方案可进一步优化肿瘤免疫微环境，放大放疗免疫激活效应。

表 6 不同免疫联合方案与远隔效应对比

模式	总例数	远隔效应例数	远隔效应发生率	P 值
免疫单药	22	3	13.6%	0.027
免疫+化疗	29	10	34.5%	
免疫+抗血管	17	6	35.3%	

3.3.4 放疗剂量与治疗线数分析

BED10 \geq 80 Gy 高剂量组远隔效应发生率显著高于低剂量组；一线免疫治疗患者远隔应答显著优于后线治疗。肿瘤负荷更低、免疫功能储备更好的一线人群，更易从 SBRT 联合免疫中获益。

表 4 不同免疫治疗线数与远隔效应对比

分组	总例数	远隔效应例数	远隔效应发生率	P 值
一线免疫	41	15	36.6%	0.043
二线及以上免疫	27	4	14.8%	—

3.3.5 MSI 分子分型亚组

10.12201/bmr.202606.00027V1

MSI-H 16 例中 8 例出现远隔效应（50.0%）；MSS 52 例中 11 例出现远隔效应（21.2%）。MSI-H 肿瘤高肿瘤突变负荷、免疫浸润丰富，是放免联合诱导远隔效应的优势人群。（图 3）

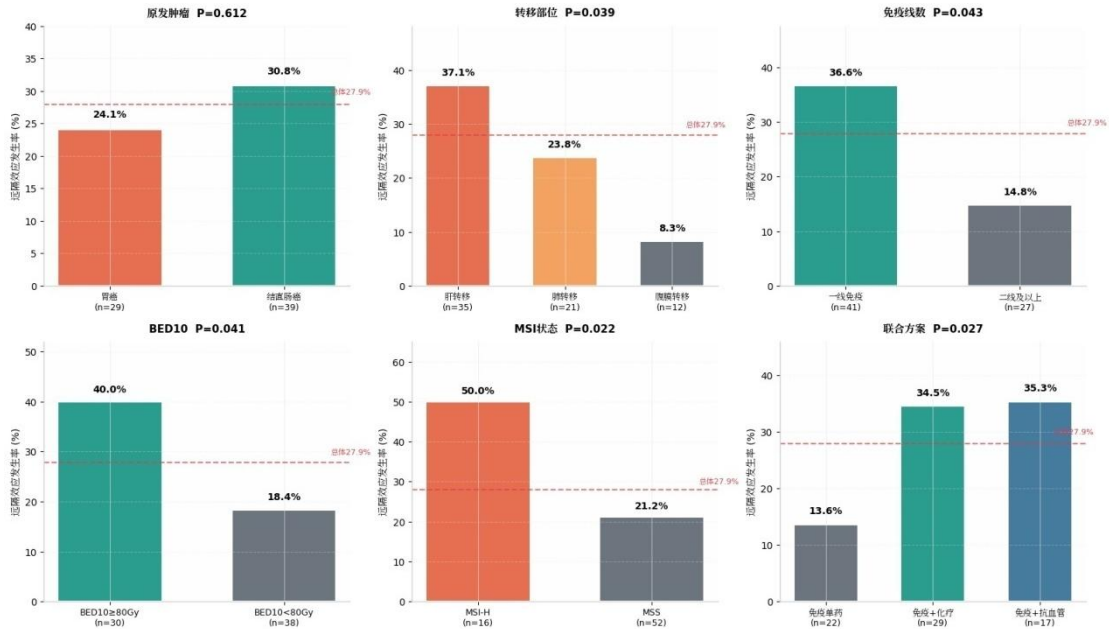


图 3 患者基线特征与远隔效应发生率亚组分析

Figure 3. Subgroup analysis of baseline characteristics and abscopal effect incidence

注：展示不同基线特征亚组中远隔效应发生率的差异。A：原发肿瘤类型（胃癌 24.1% vs 结直肠癌 30.8%， $P=0.612$ ）；B：转移部位（肝转移 37.1% vs 肺转移 23.8% vs 腹膜转移 8.3%， $P=0.039$ ）；C：免疫治疗线数（一线 36.6% vs 二线及以上 14.8%， $P=0.043$ ）；D：BED10 剂量分层（ $\geq 80\text{Gy}$ 40.0% vs $< 80\text{Gy}$ 18.4%， $P=0.041$ ）；E：MSI 状态（MSI-H 50.0% vs MSS 21.2%， $P=0.022$ ）；F：免疫联合方案（单药 13.6% vs 联合化疗 34.5% vs 联合抗血管 35.3%， $P=0.027$ ）。红色虚线示总体发生率 27.9%。* $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3.6 远隔效应单因素预测分析

单因素分析纳入指标

基线资料：年龄、性别、原发肿瘤类型（胃癌 / 结直肠癌）、ECOG 评分、转移部位（腹膜 vs 非腹膜）；治疗相关：BED10 分层、免疫治疗线数、免疫联合方案、MSI 状态。计量资料采用秩和检验，计数资料采用 χ^2 检验 / Fisher 精确检验，以 $P<0.1$ 为筛选标准进入多因素 Logistic 回归。

表 2 晚期胃肠癌患者远隔效应发生的单因素分析

临床指标	分类	远隔效应组	无远隔效应组	统计量	P 值
------	----	-------	--------	-----	-----

		n=19	n=49		
年龄	<60 岁	11(57.9)	24(49.0)	0.447	0.502
	≥60 岁	8(42.1)	25(51.0)		
性别	男	12(63.2)	30(61.2)	0.024	0.876
	女	7(36.8)	19(38.8)		
原发肿瘤	胃癌	9(47.4)	20(40.8)	0.257	0.612
	结直肠癌	10(52.6)	29(59.2)		
ECOG 评分	0~1 分	15(78.9)	38(77.6)	0.014	0.901
	2 分	4(21.1)	11(22.4)		
转移部位	非腹膜（肝/肺）	18(94.7)	36(73.5)	4.276	0.048
	腹膜转移	1(5.3)	13(26.5)		
BED10	<80 Gy	7(36.8)	31(63.3)	4.152	0.041
	≥80 Gy	12(63.2)	18(36.7)		
免疫治疗线数	二线及以上	4(21.1)	23(46.9)	4.085	0.043
	一线	15(78.9)	26(53.1)		
免疫联合模式	免疫单药	3(15.8)	19(38.8)	5.126	0.024
	免疫联合化疗/ 抗血管	16(84.2)	30(61.2)		
MSI 状态	MSS	11(57.9)	41(83.7)	5.208	0.022
	MSI-H	8(42.1)	8(16.3)		

单因素结果小结

非腹膜转移、BED10≥80 Gy、一线免疫治疗、免疫联合方案、MSI-H 状态与远隔效应发生显著相关 (P<0.05)；年龄、性别、原发肿瘤类型、ECOG 评分与远隔效应无明显相关性 (P>0.05)；上述 P<0.1 的变量共同纳入多因素二元 Logistic 回归模型。

3.3.7 远隔效应多因素 Logistic 回归分析

以是否发生远隔效应为因变量（是= 1，否= 0），将单因素分析 P<0.1 的指标：转移部位、BED10、免疫治疗线数、免疫联合方案、MSI-H 状态作为自变量进入逐步回归模型。

表 3 晚期胃肠道癌远隔效应发生的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β 值	SE	Wald	OR	95%CI	P 值
BED10 ≥	1.439	0.512	7.926	4.215	1.523~11.657	0.006

80Gy						
一线免疫治疗	1.330	0.496	7.192	3.782	1.386~10.325	0.009
MSI-H	1.629	0.538	9.164	5.103	1.674~15.552	0.004
非腹膜转移	1.056	0.595	3.149	2.876	0.892~9.265	0.076
免疫联合方案	0.982	0.541	3.295	2.679	0.927~7.738	0.069

多因素结果小结

BED10 \geq 80 Gy 是远隔效应独立保护因素，高剂量大分割 SBRT 可显著提升放疗免疫激活能力，远隔效应发生风险提升 4.215 倍 (P=0.006)；一线免疫联合为独立预测因素，早期放免协同可规避多线治疗后的免疫耗竭，有效提升全身抗肿瘤免疫应答 (P=0.009)；MSI-H 表型患者远隔效应发生优势最显著，OR=5.103，为最强独立预测因子 (P=0.004)；非腹膜转移、免疫联合方案临界相关 (P 分别为 0.076、0.069)，虽未达统计学差异，但仍具备临床参考价值。(图 4)

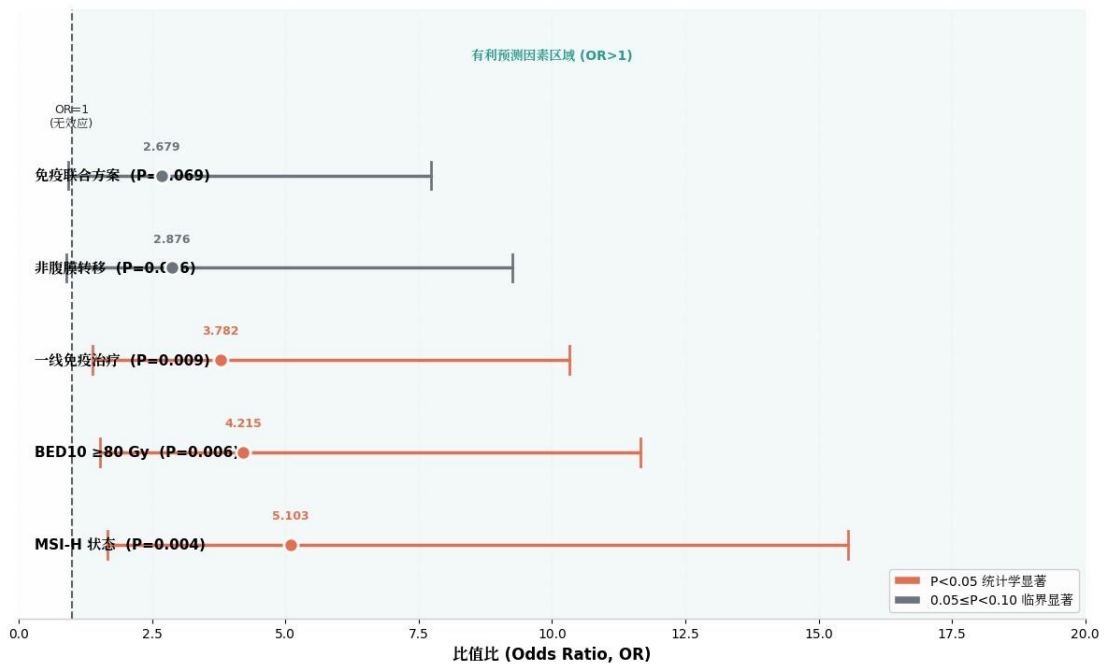


图 4 晚期胃肠癌远隔效应独立预测因素的森林图 (多因素 Logistic 回归分析)

Figure 4. Forest plot of independent predictors for abscopal effect in advanced gastrointestinal cancer (multivariate logistic regression analysis)

注：多因素 Logistic 回归分析显示，BED10 \geq 80Gy (OR=4.215, 95%CI: 1.523~11.657, P=0.006)、一线免疫治疗 (OR=3.782, 95%CI: 1.386~10.325, P=0.009) 及 MSI-H 状态 (OR=5.103,

95%CI: 1.674~15.552, P=0.004) 是远隔效应的独立有利预测因素。非腹膜转移 (OR=2.876, P=0.076) 及免疫联合方案 (OR=2.679, P=0.069) 呈临界显著性。红色示 $P < 0.05$ 统计学显著, 灰色示 $0.05 \leq P < 0.10$ 临界显著。垂直虚线示 OR=1 (无效应线)。

3.4 安全性结果

全组总体不良反应可控, 多为 1~2 级乏力、消化道反应、轻度骨髓抑制。 ≥ 3 级严重不良反应共 12 例 (17.6%), 包括放射性肺炎、免疫性肠炎、重度粒细胞减少等。仅 3 例因严重不良反应短暂中断治疗, 经激素、对症支持后均可恢复, 无治疗相关死亡事件。不同放疗剂量、不同免疫联合方案间严重不良反应发生率无明显差异, 证实该联合方案安全性稳定。安全性评估详细结果见图 5。

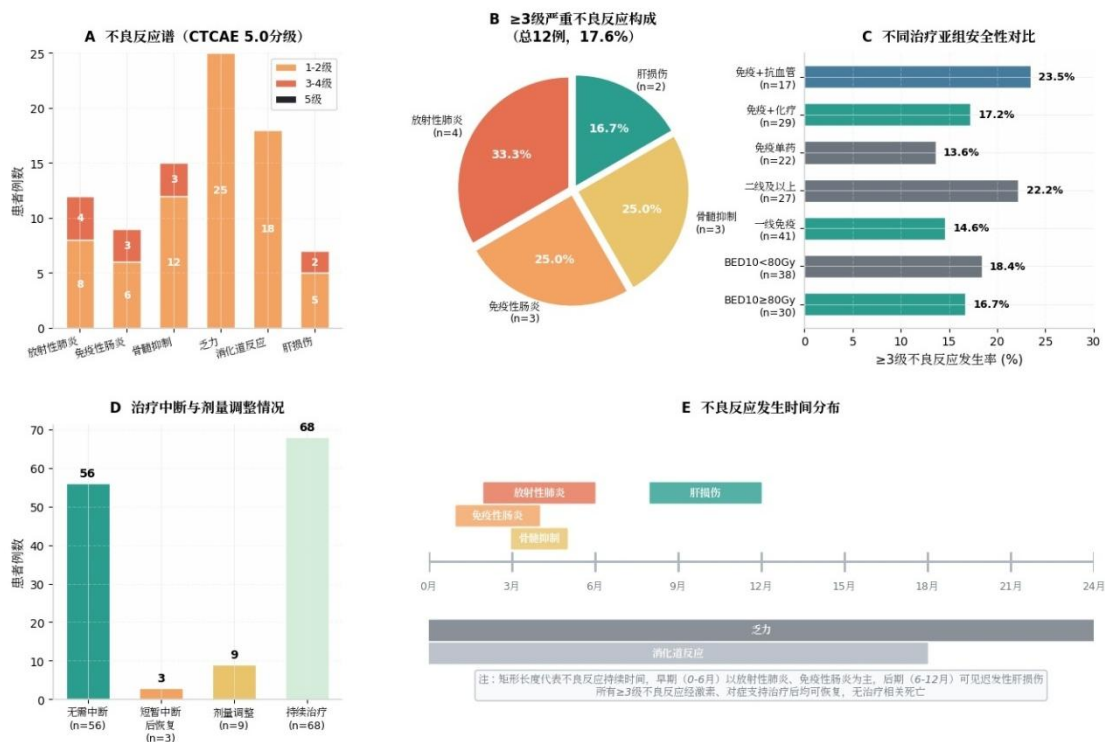


图 5 SBRT 联合 PD-1 单抗治疗安全性评估

Figure 5 Safety profile of SBRT combined with PD-1 monoclonal antibody therapy

注: A: 不良反应谱 CTCAE 5.0 分级分布。乏力 (25 例) 和消化道反应 (18 例) 最为常见, 多为 1-2 级; ≥ 3 级不良反应共 12 例 (17.6%)。B: ≥ 3 级严重不良反应构成比。放射性肺炎 4 例 (33.3%)、免疫性肠炎 3 例 (25.0%)、骨髓抑制 3 例 (25.0%)、肝损伤 2 例 (16.7%)。C: 不同治疗亚组 ≥ 3 级不良反应发生率对比。各亚组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 证实联合方案安全性稳定。D: 治疗中断与剂量调整情况。56 例 (82.4%) 无需中断, 仅 3 例 (4.4%)

因严重不良反应短暂中断后恢复，9例（13.2%）行剂量调整。E：不良反应发生时间分布。早期（0-6月）以放射性肺炎、免疫性肠炎、骨髓抑制为主，后期（6-12月）可见迟发性肝损伤。所有 ≥ 3 级不良反应经激素及对症支持治疗后均可恢复，无治疗相关死亡。

3.5 生存分析

全组中位随访 14.5 个月。生存分析显示，远隔效应组中位 PFS 为 10.2 个月，显著优于无远隔效应组的 4.1 个月(HR=0.32, 95%CI: 0.18~0.58, P<0.001)；中位 OS 为 18.5 个月，显著优于无远隔效应组的 9.3 个月(HR=0.28, 95%CI: 0.15-0.52, P<0.001)。Cox 回归比例风险假设检验显示 Schoenfeld 残差 P>0.05, 满足等比例风险假设。进一步亚组生存提示：高 BED 剂量、一线联合、肝/肺转移患者整体 PFS、OS 获益更显著。生存分析结果见图 6。

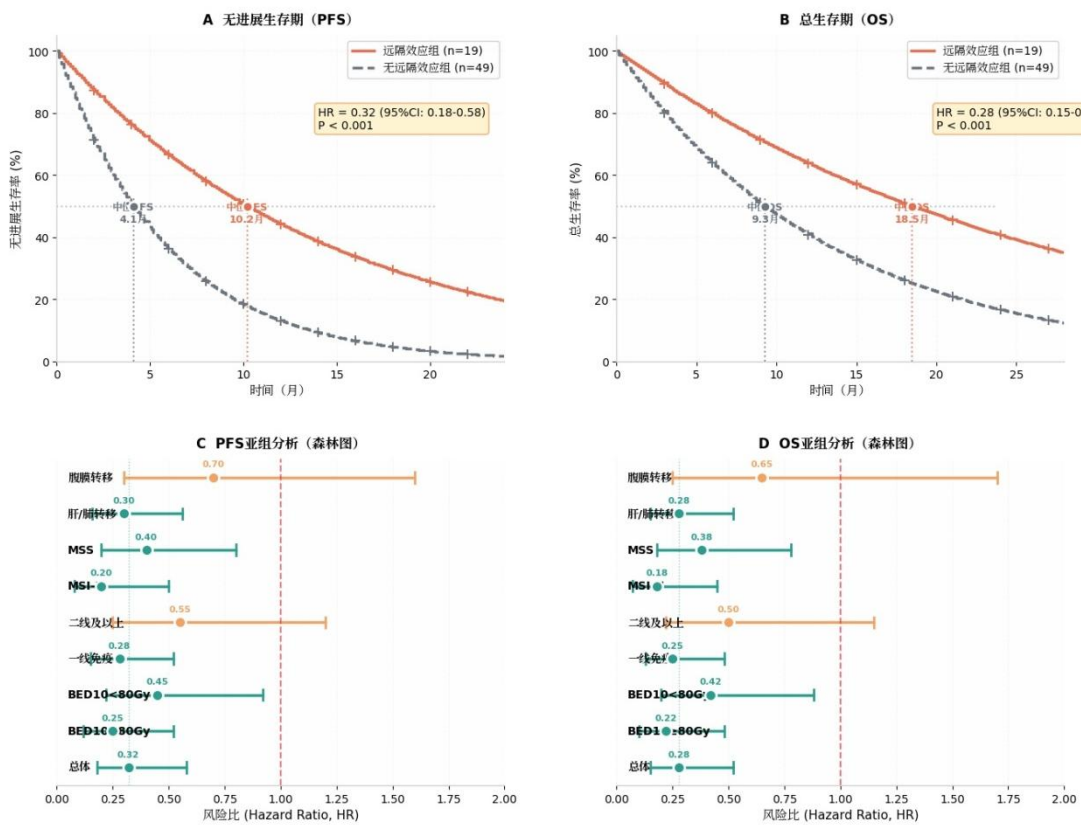


图 6 远隔效应组与无远隔效应组生存分析

Figure 6 Survival analysis of abscopal effect group versus non-abscopal effect group

注：A：无进展生存期（PFS）Kaplan-Meier 曲线。远隔效应组中位 PFS 10.2 个月，显著优于无远隔效应组 4.1 个月（HR=0.32, 95%CI: 0.18~0.58, P<0.001）。B：总生存期（OS）Kaplan-Meier 曲线。远隔效应组中位 OS 18.5 个月，显著优于无远隔效应组 9.3 个月（HR=0.28,

95%CI: 0.15~0.52, $P<0.001$)。C: PFS 亚组分析森林图。MSI-H (HR=0.20)、BED10 \geq 80Gy (HR=0.25) 及一线免疫 (HR=0.28) 亚组 PFS 获益最显著。D: OS 亚组分析森林图。各亚组趋势与 PFS 一致, MSI-H 人群 OS 获益最突出 (HR=0.18)。所有亚组 HR <1 提示远隔效应为各亚组一致的有利预后因素。

4 讨论

本研究为单中心回顾性研究,证实 SBRT 联合 PD-1 单抗治疗晚期胃肠癌的远隔效应发生率达 27.9%,与既往黑色素瘤、肺癌研究中 20%~35% 的发生率一致,提示该联合模式在胃肠癌中可有效激活全身抗肿瘤免疫。照射病灶局部控制率达 73.5%,印证 SBRT 对转移灶的局部消融价值,与放免协同作用密切相关 [12-15]。

远隔效应的预测因素分析是本研究核心发现。多因素分析显示, BED10 \geq 80Gy、一线免疫治疗及 MSI-H 状态是远隔效应的独立有利预测因素。①高 BED10: 大分割高剂量 SBRT 可显著增加肿瘤抗原释放、促进树突状细胞成熟、增强全身免疫激活,低剂量放疗难以打破免疫耐受,这与放疗免疫激活的“剂量依赖性”理论一致;②一线联合免疫: 晚期胃肠癌一线治疗时肿瘤负荷低、免疫微环境抑制程度轻,更早联合免疫可最大化放疗的免疫激活效应,而二线及以上患者多伴免疫耐药,远隔效应发生率降低;③MSI-H 状态: MSI-H 肿瘤因错配修复缺陷,肿瘤突变负荷高、免疫原性强,被称为“免疫热肿瘤”,PD-1 单抗单药有效率高,联合放疗可进一步放大免疫应答,而 MSS 肿瘤免疫原性弱,远隔效应罕见。此外,腹膜转移患者远隔效应发生率低,可能与腹膜微环境免疫抑制重、免疫细胞浸润不足有关,提示此类患者需探索腹腔灌注免疫治疗等强化策略。从风险比量化来看,远隔效应组疾病进展风险降低 68% (HR=0.32),死亡风险降低 72% (HR=0.28),效应量远超单纯化疗或靶向治疗在晚期胃肠癌中的历史数据。这一获益幅度与 KEYNOTE-062、CheckMate-649 等免疫一线研究报道的 HR 值相当 [16-18],提示远隔效应可作为放免联合治疗疗效的潜在替代终点。

安全性方面,本研究 ≥ 3 级不良反应发生率仅 17.6%,主要为放射性肺炎与免疫性肠炎,无治疗相关死亡,证实 SBRT 联合 PD-1 单抗的耐受性良好。临床实践中需严格控制放疗剂量体积、加强免疫相关不良反应监测,降低治疗风险。生存分析首次在晚期胃肠癌中证实,远隔效应组中位 PFS 与 OS 显著优于无远

隔效应组，中位 OS 延长近 1 倍，提示远隔效应是放免联合治疗的重要获益标志，可作为临床疗效预测的潜在替代终点。这一结果与肺癌、骨肉瘤等研究一致 [19, 20]，进一步支持远隔效应的临床价值。

本研究存在局限性：①单中心回顾性研究，样本量有限，存在选择偏倚；② MSI 状态检测率不足，部分患者数据缺失；③随访时间较短，长期生存获益需进一步验证。未来需开展多中心前瞻性研究，扩大样本量，整合肿瘤微环境、基因测序等分子标志物，构建远隔效应的精准预测模型，同时探索 SBRT 最佳剂量分割模式、免疫治疗时机及联合方案，进一步提高远隔效应发生率，改善晚期胃肠癌患者预后。

结论

SBRT 联合 PD-1 单抗在晚期胃癌、结直肠癌寡转移患者中可稳定诱导远隔效应，且疗效存在明显亚组差异。结直肠癌、肝肺转移、MSI-H 人群、一线早期干预、高生物等效剂量放疗及免疫联合全身治疗方案，更易产生远隔应答。出现远隔效应的患者疾病进展延缓、远期生存显著改善，且联合治疗安全性可控。后续可基于转移部位、分子分型、放疗剂量开展个体化放免联合策略，进一步提升晚期胃肠癌全身治疗疗效。

参考文献

- [1] 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 国家消化内科专业医疗质量控制中心, & 免疫与炎症全国重点实验室. (2025). 食管, 胃及结直肠癌早筛早诊早治专家建议(2025年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 45(08):505-512.
- [2] 刁夏尧, 郭超, 金榆凯, 等. 中国癌症现状分析: 基于 2024 年全球流行病学数据 [J]. 癌症, 2025, 44(7):350-369.
- [3] 马晓波, 马小桐, 马建清, 等. 1990-2021 年中国肿瘤疾病负担分析 [J]. 医学新知, 2025, 35(8):885-891.
- [4] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 等. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2025版) [J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(08):943-968.
- [5] Abdul-Latif M, Townsend K, Dearman C, et al. Immunotherapy in

gastrointestinal cancer: The current scenario and future perspectives[J].
Cancer Treat Rev, 2020, 88:102030.

[6] Chong X, Madeti Y, Cai J, et al. Recent developments in immunotherapy for gastrointestinal tract cancers[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1):65.

[7] Yan-Pei Zhang, Ze-Qin Guo, Xiao-Ting Cai, et al. PAI-1-driven SFRP2high cancer-associated fibroblasts hijack the abscopal effect of radioimmunotherapy [J]. Cancer Cell, 2025, 43(5):856–874. e9.

[8] Ashrafizadeh M, Farhood B, Eleojo Musa A, et al. Abscopal effect in radioimmunotherapy [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 85:106663.

[9] Huang J, Theelen WSME, Belcaid Z, et al. Combination of pembrolizumab and radiotherapy induces systemic antitumor immune responses in immunologically cold non-small cell lung cancer[J]. Nat Cancer, 2025, 6(10):1676–1692.

[10] Ma S, Chen Y, Xu X, et al. Effectiveness, safety, and the abscopal effect of stereotactic body radiation therapy combined with immune checkpoint inhibitors in advanced gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2026, 16:1775732.

[11] Rodríguez Plá M, Dualde Beltrán D, Ferrer Albiach E. Immune Checkpoints Inhibitors and SRS/SBRT Synergy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer and Melanoma: A Systematic Review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21):11621.

[12] van der Woude LL, Gorris MAJ, Wortel IMN, et al. Tumor microenvironment shows an immunological abscopal effect in patients with NSCLC treated with pembrolizumab-radiotherapy combination[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(10):e005248.

[13] Callaghan CM, Seyedin SN, Mohiuddin IH, et al. The Effect of Concurrent Stereotactic Body Radiation and Anti-PD-1 Therapy for Recurrent Metastatic Sarcoma[J]. Radiat Res, 2020, 194(2):124–132.

[14] Khalife M, Shahid K, Dabney RS, et al. Stereotactic body radiation

therapy and immunotherapy[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2019 , 17(9):518-523.

[15] Nakabori T, Ikawa T, Kozumi K, et al. Abscopal effect in a patient with advanced hepatocellular carcinoma upon resuming bevacizumab in combination with atezolizumab after radiotherapy[J]. Clin J Gastroenterol, 2024, 17(6):1053-1057.

[16] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10294):27-40.

[17] Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(17):2012-2020.

[18] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(10):1571-1580.

[19] iu X, Chi A. Combining stereotactic body radiotherapy with immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2023 , 13:1211815.

[20] Zhu C, Xu Y, Wen J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Augmented Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Response in Heavily Pretreated Metastatic Osteosarcoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2025 , S0360-3016(25)06521-6.