

胸部肿瘤放疗体积及放疗技术对淋巴细胞亚群分布的影响

张云波^{1*}, 郑丽萍², 李沐阳¹, 张林³, 李锦秋⁴, 吕静⁵, 郑欢欢⁴, 张建光^{1#}

¹淄博万杰肿瘤医院肿瘤科, 山东 淄博

²淄博万杰肿瘤医院病案室, 山东 淄博

³昌邑市人民医院肾内科, 山东 昌邑

⁴天津二七二医院放射科, 天津

⁵淄博万杰肿瘤医院病理科, 山东 淄博

收稿日期: 2025年1月13日; 录用日期: 2025年2月6日; 发布日期: 2025年2月17日

摘要

目的: 探讨放疗体积和不同放疗技术在胸部肿瘤中对淋巴细胞(Lymphocyte, Lym)及其亚群分布影响。方法: 选取我科胸部恶性肿瘤放疗患者, 通过测量靶区体积, 计算放疗前后淋巴细胞的差值(Δ Lym), 进行相关性分析。对光子放疗组和质子放疗组治疗后Lym及其亚群分布进行比较。结果: Δ Lym与靶区体积通过散点图观察无明显相关性。Pearson相关性分析 $r = 0.079$, $P = 0.672$ 。在质子放疗组和光子放疗组放疗后对Lym总数存在明显差异($P = 0.04$), 质子放疗组Lym高于光子放疗组。CD3⁺T细胞、CD19⁺B细胞、抑制/细胞毒性T细胞CD8、辅助/诱导性T细胞CD4和CD16⁺CD56 NK细胞数无差异。结论: 放疗靶区体积与Lym变化无明显相关, 质子放疗能减轻淋巴细胞的下降。

关键词

淋巴细胞, 质子治疗, 调强放疗, 适形放疗, 计划靶区体积

The Effect of Radiotherapy Volume and Radiotherapy Techniques on Lymphocyte Subpopulation Distribution in Chest Tumors

Yunbo Zhang^{1*}, Liping Zheng², Muyang Li¹, Lin Zhang³, Jinqiu Li⁴, Jing Lyu⁵,
Huanhuan Zheng⁴, Jianguang Zhang^{1#}

¹Department of Oncology, Zibo Wanjie Cancer Hospital, Zibo Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张云波, 郑丽萍, 李沐阳, 张林, 李锦秋, 吕静, 郑欢欢, 张建光. 胸部肿瘤放疗体积及放疗技术对淋巴细胞亚群分布的影响[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 273-278. DOI: 10.12677/jcpm.2025.41042

²Medical Record Department, Zibo Wanjie Cancer Hospital, Zibo Shandong³Nephrology Department, Changyi People's Hospital, Changyi Shandong⁴Radiology Department, Tianjin 272 Hospital, Tianjin⁵Department of Pathology, Zibo Wanjie Cancer Hospital, Zibo ShandongReceived: Jan. 13th, 2025; accepted: Feb. 6th, 2025; published: Feb. 17th, 2025

Abstract

Objective: Exploring the effects of radiotherapy volume and different radiotherapy techniques on the distribution of lymphocytes and their subsets in chest tumors. **Method:** Select patients with chest malignant tumors undergoing radiotherapy in our department, measure the volume of the target area, calculate the difference in lymphocytes before and after radiotherapy (ΔLym), and conduct correlation analysis. Compare the distribution of Lym and its subgroups after treatment between photon radiotherapy group and proton radiotherapy group. **Result:** There is no significant correlation observed between ΔLym and target volume through scatter plot analysis. Pearson correlation analysis $r = 0.079$, $P = 0.672$. There was a significant difference in the total number of Lym between the proton radiotherapy group and the photon radiotherapy group after radiotherapy ($P = 0.04$), with the proton radiotherapy group having a higher Lym count than the photon radiotherapy group. There was no difference in the number of CD3^+ T cells, CD19^+ B cells, CD8 inhibitory/cytotoxic T cells, CD4 helper/inducible T cells, and CD16^+ CD56 NK cells. **Conclusion:** There is no significant correlation between the volume of the radiotherapy target area and changes in Lym, while proton radiotherapy can reduce lymphocyte depletion.

Keywords

Lymphocytes, Proton Therapy, Intensity Modulated Radiotherapy, Conformal Radiotherapy, Planing Target Volume

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

胸部肿瘤包括肺癌、食管癌、胸腺瘤、纵隔恶性肿瘤和胸部继发恶性肿瘤。放疗在胸部肿瘤中有重要地位,包括根治性放疗、辅助放疗、新辅助放疗和姑息性放疗。放疗技术包括调强放疗(Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)、适形放疗(Conformal Radiotherapy, CRT)和质子放射治疗(Proton Radiotherapy, PT)。IMRT 和 CRT 通常采用 X 射线或电子线,统称为光子放疗。质子放疗与光子放疗采用射线不同,质子放疗采用质子射线,具有独特的物理优势,这种优势体现在剂量学上,靶区周围低剂量区大幅下降。

胸部肿瘤放疗过程中,射线会对外周血和纵隔淋巴结产生影响,导致淋巴细胞(Lymphocyte, Lym)下降。通常认为照射体积越大对骨髓影响越明显,淋巴细胞下降程度也越大。不同放疗技术也可能存在差别,质子治疗采用质子射线与 X 射线能量不同,造成 DNA 双链断裂的发生率更高。基于在细胞系和组织中不同条件下的有限体外和体内实验,质子的相对生物效应是光子的 1.1 倍。这也存在局限性,可能低估了质子与组织相互作用的复杂性[1]。质子射线与光子射线对淋巴细胞的影响是否存在差别目前研究较少。本研究通过对放疗后 Lym 检测来观察不同放疗技术对免疫系统的影响。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

选择我院 2020 年 1 月~2024 年 11 月接受放疗胸部患者 55 例。入组标准：1. 病理诊断明确患者；2. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)评分为 0~2 分；3. 治疗配合，无放疗禁忌症患者。排除标准：1. 既往器官移植病史；2. 合并有系统性免疫疾病；3. 合并有活动性感染；4. 治疗中断患者；5. ECOG 评分 > 2 分。所有患者均签订放疗知情同意书。

第一阶段 31 例患者进行放疗体积与淋巴细胞相关性分析，其中男性 18 例，女性 13 例。平均年龄 $66.42.61 \pm 9.45$ 岁，中位年龄 65 岁，最小年龄为 50 岁，最大年龄为 87 岁肺癌 24 例，食管癌 7 例。放疗剂量为 25~66 Gy，中位剂量 60 Gy。

第二阶段 24 例患者进行放疗技术对淋巴细胞亚群影响分析，其中男性 14 例，女性 9 例。平均年龄 60.26 ± 14.09 岁，中位年龄 62 岁，最小年龄为 25 岁，最大年龄为 89 岁，放疗剂量为 24~66 Gy，中位剂量 60 Gy。质子放疗 10 例，光子放疗 14 例(适形放疗 4 例，调强放疗 10 例)。

2.2. 技术方法

PT 采用 IBA 公司 PROTEUS 235 设备，CRT 和 IMRT 采用瓦里安 ClinacIX 或 Unique 设备。光子放疗靶区体积测量计划靶体积(Planing Target Volume, PTV)，质子放疗靶区体积测量评估目标体积(Evaluation Target Volume, ETV)。

患者常规实验室资料均来源于患者的病历。开始放疗前及放疗结束后分别对质子放疗组和光子放疗组(CRT 和 IMRT)采用血液常规检验，淋巴细胞亚群检测。包括 Lym 淋巴细胞总数、CD3⁺ T 细胞、CD19⁺ B 细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞 CD8、辅助/诱导性 T 细胞 CD4 和 CD16⁺ CD56 NK 细胞数，计算放疗前后淋巴细胞的差值(Δ Lym)。淋巴细胞亚群由济南千麦医学检验实验室检测。

3. 统计学分析

应用 IBM SPSSStatistics25 软件和 EXCEL2016 软件进行统计分析。连续变量采用 Shapiro-Wilk 或 Q-Q 图进行正态性检验。计量资料符合正态分布描述分析采用平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)；不符合正态分布的描述分析采用中位数和四分位间距。采用 FTEST 进行双样本方差齐检验，数据近似正态分布且方差齐采用 t 检验，方差不齐采用近似 t 检验，不符合正态分布采用 Mann-Whitney U 秩和检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析。 α 设定值为 0.05， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义， $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

4. 结果

Δ Lym 与靶区体积通过散点图观察无明显相关性。Pearson 相关性分析 $r = 0.079$ ， $P = 0.672$ 。在质子放疗和光子放疗组放疗后对淋巴细胞总数存在明显差异($P = 0.04$)，质子放疗组淋巴细胞高于光子放疗组。CD3⁺ T 细胞、CD19⁺ B 细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞 CD8、辅助/诱导性 T 细胞 CD4 和 CD16⁺ CD56NK 细胞数无差异(见图 1 和表 1)。

5. 讨论

免疫功能被认为是肿瘤发生、发展过程中的一个主要部分。T 淋巴细胞是抗肿瘤免疫反应的主要影响因素，T 淋巴细胞亚群包括 CD3⁺ T 细胞、CD19⁺ B 细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞 CD8、辅助/诱导性 T 细胞 CD4 和 CD16⁺ CD56 NK 细胞数。检测 T 淋巴细胞亚群的表达水平可以帮助我们了解患者细胞免疫功能的变化。T 淋巴细胞亚群经常被用于评估许多恶性肿瘤的发病机制、治疗和预后[2]。已发表专家

Table 1. General information of patients and statistical comparison of data before and after treatment
表 1. 患者一般资料和治疗前后数据统计比较结果

分类	放疗前		t 值	P 值	放疗后		t/Z 值	P 值
	质子组	光子组			质子组	光子组		
LYM	1401.7 ± 496.13	1175.46 ± 611.86	0.95	0.35	725.2 ± 321.61	494.15 ± 282.75	1.83	0.04
CD3 ⁺ T	958.76 ± 429.32	809.61 ± 405.72	0.85	0.4	522.46 ± 249.5	393.58 ± 225.28	1.3	0.1
CD19 ⁺ B	155.22 ± 118.13	105.38 ± 61.2	1.31	0.2	28.97 (13.13~127.43)	12.41 (5.5~28.04)	-1.892	0.06
CD8	348.76 ± 189.28	270.94 ± 123.51	1.19	0.25	209.07 ± 130.17	153.56 ± 115.54	1.08	0.15
CD4	469.66 ± 360.79	512.11 ± 314.54	0.3	0.77	296.53 ± 143.98	220.94 ± 157.06	1.19	0.12
NK	262.5 ± 113.57	235.72 ± 200.47	0.38	0.71	64.65 (38.63~168.73)	43.4 (29.5~79.86)	-1.178	0.24

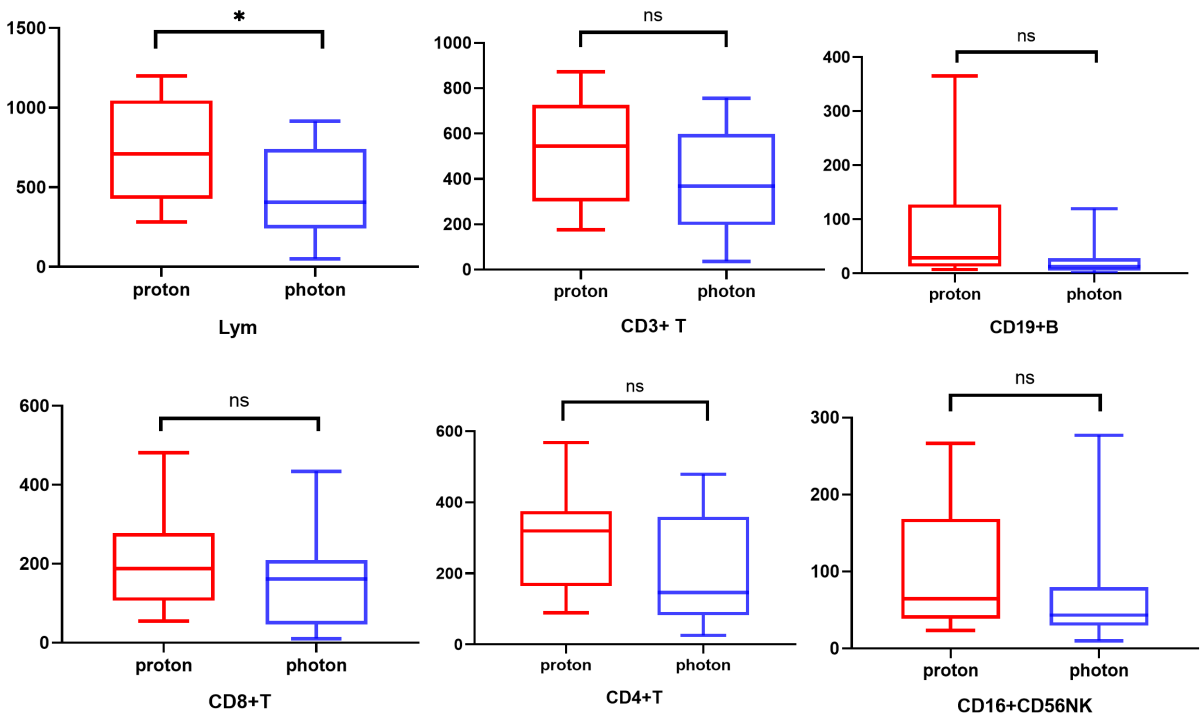


Figure 1. Statistical comparison of data before and after treatment with two radiotherapy techniques

图 1. 两种放疗技术治疗前后数据统计比较结果

共识认为在血液肿瘤中,CD4⁺ T和CD8⁺ T淋巴细胞下及CD4⁺/CD8⁺比值降低,而调节性T细胞(Regulatory cells, Tregs)细胞明显增加时,提示肿瘤复发和转移的风险增加,CD3⁺ T、CD4⁺ T、CD8⁺ T细胞的数量和比例与患者的完全缓解(Complete Response, CR)率、无复发生期(Recurrence Free Survival, RFS)和总生存期(Overall Survival, OS)呈正相关,而Tregs的数量和比例与CR率、RFS和OS呈负相关[3]。在实体肿瘤中淋巴细胞亚群对肿瘤的影响尚未有共识。

放射治疗具有免疫激活作用又具有免疫抑制作用。目前已被乳腺癌、食管癌和小细胞肺癌等多个实体瘤中发现常规分割放疗可诱导淋巴细胞减少且淋巴细胞减少被证实会增加肿瘤复发和降低患者的生存率[4]-[7]。有研究认为大体靶区体积(Gross Target Volume, GTV)和外周淋巴细胞计数的最低值呈显著负相关(P < 0.001) [4]。本研究采用的计划靶区体积(Planned Target Area Volume, PTV)和放疗后淋巴细胞计数

未发现相关性。放疗后光子组中淋巴细胞总数、CD3⁺ T 细胞、CD19⁺ B 细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞 CD8、辅助/诱导性 T 细胞 CD4 和 CD16⁺ CD56 NK 细胞数均低于质子组。在两组中淋巴细胞总数存在统计学差异($P = 0.004$), 其余各组未达到统计学差异。有 1 例肺转移瘤患者采用大分割调强放疗($8\text{ Gy} \times 3$ 次)放疗后出现淋巴细胞升高。分割方式的不同可能也会对淋巴细胞的影响存在差异。

放疗后会导致含有免疫原性的突变基因表达, 新抗原特异性 CD8⁺ T 细胞优先杀死受照射的肿瘤细胞。抗原疫苗的治疗效果需要新抗原特异性 CD4⁺ T 细胞, 并通过产生 Th1 细胞因子、杀死受照射的肿瘤细胞和促进表位扩散发挥作用[8]。放疗后抗原的产生是否能通过淋巴细胞计数反映尚不明确。本研究采用的放疗后检测淋巴细胞发现较放疗前下降, 淋巴细胞的减少可能是暂时的, 恢复时间未进一步跟踪随访。盆腔肿瘤放疗后外周淋巴细胞计数最低值出现在放疗后, 放疗后 3 月和放疗后 6 月检测仍低于放疗前水平[9]。放疗的疗效也会受到 PD-L1、CTLA-4、TIM-3 和 STAT3 等标志物上调的影响, 一项关于 γ 射线照射的研究表明, 低剂量的 γ 射线(1.8 Gy)上调了 CTLA-4, 而高剂量(30 Gy)降低了 CTLA-4 的表达, 因此消除了 Tregs 的抑制能力[10] [11]。放疗对免疫的影响可能是多个方面的作用。

放疗除了对肿瘤具有杀伤作用外, 还会对肿瘤周围环境产生影响。放疗能够通过促进肿瘤相关抗原、促炎细胞因子和趋化因子的合成来诱导全身反应。质子治疗比光子治疗更容易造成 DNA 损伤, 导致细胞周期的中断和肿瘤细胞的死亡[12]。质子与光子相比有物理和生物学特征更容易导致 DNA 的永久性损伤[13]。

综上所述, 靶区体积大小与淋巴细胞的变化无明显相关, 可能需要进一步细化不同剂量体积来观察。不同放疗技术对免疫功能影响也不一致。

基金项目

淄博市医药卫生科研项目(20230903085); 山东省医药卫生科技项目(202409030400)。

参考文献

- [1] 杨镭, 王奇峰, 张烨, 等. 放射肿瘤学掌中宝[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2023: 78.
- [2] 王月, 陈润泽, 李丹. 小细胞肺癌患者外周血淋巴细胞亚群分析[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(1): 66-69+73.
- [3] 冉隆荣, 吴雪莲, 杨再林. 《淋巴细胞亚群检测在血液肿瘤中应用的专家共识》解读[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(17): 2053-2056.
- [4] 李睿, 王小凤, 柏慧, 梁军, 袁智勇. SBRT 治疗早期 NSCLC 的外周淋巴细胞计数变化及生存分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2024, 33(10): 909-914.
- [5] Sun, G., Wang, S., Song, Y., Jin, J., Wang, W., Liu, Y., et al. (2020) Radiation-induced Lymphopenia Predicts Poorer Prognosis in Patients with Breast Cancer: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial of Postmastectomy Hypofractionated Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **108**, 277-285. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.02.633>
- [6] Xu, C., Jin, J., Zhang, M., Liu, A., Wang, J., Mohan, R., et al. (2020) The Impact of the Effective Dose to Immune Cells on Lymphopenia and Survival of Esophageal Cancer after Chemoradiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, **146**, 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.02.015>
- [7] Yu, Y., Fu, P., Jin, J., Gao, S., Wang, W., Machtay, M., et al. (2021) Impact of Effective Dose to Immune Cells (EDIC) on Lymphocyte Nadir and Survival in Limited-Stage Scl. *Radiotherapy and Oncology*, **162**, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.06.020>
- [8] Lhuillier, C., Rudqvist, N., Yamazaki, T., Zhang, T., Charpentier, M., Galluzzi, L., et al. (2021) Radiotherapy-exposed CD8⁺ and CD4⁺ Neoantigens Enhance Tumor Control. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e138740. <https://doi.org/10.1172/jci138740>
- [9] Xiang, X., Li, N., Ding, Z., Dai, Z. and Jin, J. (2022) Peripheral Lymphocyte Counts and Lymphocyte-Related Inflammation Indicators during Radiotherapy for Pelvic Malignancies: Temporal Characterization and Dosimetric Predictors. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **21**. <https://doi.org/10.1177/15330338221116494>

-
- [10] Dąbrowska, A., Grubba, M., Balihodzic, A., Szot, O., Sobocki, B.K. and Perdyan, A. (2023) The Role of Regulatory T Cells in Cancer Treatment Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 14114. <https://doi.org/10.3390/ijms241814114>
 - [11] Cao, M., Cabrera, R., Xu, Y., Liu, C. and Nelson, D. (2009) Gamma Irradiation Alters the Phenotype and Function of Cd4⁺cd25⁺ Regulatory T Cells. *Cell Biology International*, **33**, 565-571. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2009.02.007>
 - [12] Vitti, E.T. and Parsons, J.L. (2019) The Radiobiological Effects of Proton Beam Therapy: Impact on DNA Damage and Repair. *Cancers*, **11**, Article 946. <https://doi.org/10.3390/cancers11070946>
 - [13] Jumaniyazova, E., Smyk, D., Vishnyakova, P., Fatkhudinov, T. and Gordon, K. (2022) Photon- and Proton-Mediated Biological Effects: What Has Been Learned? *Life*, **13**, Article 30. <https://doi.org/10.3390/life13010030>