doi:10.11659/jjssx.02E023021

·临床研究·

射波刀治疗肝癌对外周血淋巴细胞的影响

傅 华[1],魏 莹[2],李 莎[2],占海莉[2],牛冰冰[2],张 超[2] (1.中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肿瘤科,甘肃 兰州 730050;2.中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院放疗科,甘肃 兰州 730050)

[摘 要] **目的** 探讨射波刀治疗的不同分割剂量、分割方式等相关参数对肝癌患者外周血淋巴细胞计数的影响。**方法** 回顾性分析在我院使用射波刀治疗的90例肝癌患者的临床资料。检测患者射波刀治疗前1周及治疗后1周、1个月、3个月的外周血淋巴细胞计数;分析射波刀不同处方剂量、分割剂量、分割次数对外周血淋巴细胞计数的影响。**结果** 与治疗前1周比较,不同处方剂量、分割剂量及分割方式的患者在射波刀治疗后外周血淋巴细胞计数出现不同程度下降($P<0.05$)。治疗后1周、1个月,分割次数≤5次组和分割剂量>7 Gy组患者的外周血淋巴细胞计数分别显著高于分割次数>5次组和分割剂量≤7 Gy组($P<0.05$)。不同处方剂量的患者在射波刀治疗前后淋巴细胞计数差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 射波刀治疗肝癌时给予分割次数≤5次、分割剂量>7 Gy的治疗方案,更有利于减轻射波刀治疗所导致的淋巴细胞数量下降。

[关键词] 肝癌;射波刀;淋巴细胞计数;免疫治疗
[中图分类号] R735.7 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-02-03

Effect of CyberKnife radiotherapy on peripheral blood lymphocytes of liver cancer

FU Hua[1], WEI Ying[2], LI Sha[2], ZHAN Hai-li[2], NIU Bing-bing[2], ZHANG Chao[2] (1.Department of Oncology, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou Gansu 730050, China; 2.Department of Radiontherapy, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou Gansu 730050, China)

Abstract: Objective To explore the effects of different fractionation doses, fractionation methods, and other related parameters on the peripheral blood lymphocyte count of patients with liver cancer receiving CyberKnife radiotherapy. **Methods** The clinical data of 90 patients with liver cancer receiving CyberKnife radiotherapy in our hospital were retrospectively analyzed. The peripheral blood lymphocyte counts of patients 1 week before CyberKnife radiotherapy and 1 week, 1 month and 3 months after treatment were determined. The effects of different prescribed doses, fractionation doses and numbers of fractionations on the peripheral blood lymphocyte count were analyzed. **Results** The peripheral blood lymphocyte counts of patients with different prescribed doses, fractionation doses and fractionation methods after CyberKnife treatment decreased to varying degrees compared with those 1 week before treatment ($P<0.05$). The peripheral blood lymphocyte counts of patients in the groups with ≤5 fractionations and fractionation dose>7 Gy were significantly higher than those of patients in the groups with >5 fractionations and the fractionation dose≤7 Gy, respectively ($P<0.05$). There was no significant difference in peripheral blood lymphocyte counts between patients with different prescribed doses before and after CyberKnife treatment ($P>0.05$). **Conclusion** CyberKnife in the treatment of liver cancer with ≤5 ractionations and a fractionation dose of >7 Gy is more beneficial to alleviate the decrease of lymphocyte count caused by Cyberknife treatment.

Keywords: liver cancer; Cyberknife; lymphocyte count; immunotherapy

肝癌是常见的恶性肿瘤,其发病率居我国恶性肿瘤的第4位,占我国肿瘤相关死亡原因的第3位[1-2]。肝癌的根治性治疗方式为手术、肝移植、射频消融术,但仅有少数早期患者适合根治性治疗,大部分患者以动脉导管介入栓塞、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等综合性治疗为主[3-4]。随着放疗设备的改进与普及,放疗在肝癌治疗中的应用也日益广泛。射波刀具有高适形性、高精确度、高剂量、低分割次数等特点,突破了常规放疗在肝癌治疗中的局限性,成为肝癌治疗中的一把“利刃”。免疫治疗是通过激活宿主自身的免疫T淋巴细胞,抑制肿瘤细胞免疫逃逸,实现对肿瘤细胞的精准杀伤,是近年来肿瘤治疗的研究焦点。研究证实,放疗可以激活先天性和适应性免疫反应[5]。然而,放疗导致的免疫效应存在双重性,其既可以通过辐射使肿瘤免疫原性细胞死亡,暴露肿瘤相关抗原,激活抗肿瘤T淋巴细胞,促进免疫效应,又可使免疫依赖的淋巴细胞数量在受到辐射后明显减少,从而降低免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的效果。目前,放疗及其分割剂量、分割次数对淋

[基金项目] 甘肃省自然科学基金项目(22JR5RA003)
[通信作者] 张 超,E-mail:47723150@qq.com

巴细胞有一定影响,但是肝癌射波刀治疗时处方剂量、分割剂量、分割次数对淋巴细胞的影响还需更多研究数据支持。为进一步了解射波刀治疗肝癌不同处方剂量、分割次数、分割剂量对外周血淋巴细胞计数的影响,本研究回顾性分析了在我院行射波刀治疗的肝癌患者的临床资料,通过了解不同处方剂量、分割次数、分割剂量对外周血淋巴细胞计数的影响,间接探讨射波刀治疗对肝癌患者肿瘤免疫效应的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2016年1月至2021年12月在我院放疗科进行射波刀治疗的90例肝癌患者的临床资料。其中男67例,女23例;年龄35~91岁,中位年龄58岁;原发性肿瘤53例,转移性肿瘤37例;单个病灶49例,2个病灶24例,3个及以上病灶17例;病理诊断明确66例,临床诊断24例。纳入标准:经病理活检证实或临床诊断为原发性肝癌或肝转移癌,病理诊断标准依据《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)》[6];具有肝癌射波刀治疗适应证。排除标准:放疗前、后3个月内行化疗或介入栓塞治疗;患有其他影响外周血淋巴细胞数量的疾病。

1.2 方法

射波刀治疗前准备:采用负压真空垫固定患者体位。选用320排CT进行定位扫描,范围为以病灶中心为中心层,层厚2 mm,包括全部肝上下极外放5~10 cm(定位前2周左右门诊已行肝金标植入)。放疗物理师勾画靶区及危及器官,确定处方剂量。放射物理师制定放疗计划。剂量分布:21~50 Gy,分割次数:2~10次,每周3~5次。

1.3 数据采集

检测所有患者射波刀治疗前1周及治疗后1周、1个月、3个月的外周血淋巴细胞计数。分析不同处方剂量、分割次数、分割剂量对外周血淋巴细胞计数的影响。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间分析采用独立样本t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

在90例经射波刀治疗的肝癌患者中,不同处方剂量、分割次数及分割剂量的患者治疗后1周、1个月的外周血淋巴细胞计数均较治疗前1周出现一定程度下降,差异具有统计学意义(P<0.05),治疗后3个月较治疗前1周外周血淋巴细胞计数无显著变化(P>0.05)。对射波刀治疗中各变量进一步分析发现,治疗后1周、1个月,分割次数≤5次组和分割剂量>7 Gy组患者的外周血淋巴细胞计数分别显著高于分割次数>5次组和分割剂量≤7 Gy组(P<0.05),不同处方剂量的患者在射波刀治疗前后淋巴细胞计数差异无统计学意义(P>0.05),见表1。

表1 射波刀放疗前后各阶段不同处方剂量、分割次数及分割剂量外周血淋巴细胞计数($\bar{x}\pm s$)

时间点	处方剂量		P	分割次数		P	分割剂量		P
	≤40 Gy(n=44)	>40 Gy(n=46)		≤5次(n=16)	>5次(n=74)		≤7 Gy(n=65)	>7 Gy(n=25)	
治疗前1周	1.42±0.68	1.28±0.48	0.244	1.39±0.49	1.34±0.61	0.732	1.35±0.62	1.35±0.58	0.970
治疗后1周	0.59±0.37*	0.53±0.33*	0.434	0.95±0.51*	0.48±0.23*	0.002	0.50±0.29*	0.75±0.43*	0.021
治疗后1个月	0.22±0.25*	0.26±0.36*	0.535	0.64±0.61*	0.15±0.00*	0.005	0.18±0.25*	0.38±0.41*	0.026
治疗后3个月	1.07±0.45	1.03±0.36	0.578	1.07±0.43	1.04±0.40	0.815	1.06±0.44	1.05±0.40	0.907

*:与治疗前1周比较,P<0.05

3 讨论

在肿瘤的发生发展过程中,免疫细胞发挥着重要作用。近年来ICI成为肿瘤治疗领域的研究热点,其通过重新激活、启动人体正常的抗肿瘤免疫应答,以达到抗肿瘤的目的[7-9]。淋巴细胞是主要的免疫应答细胞,在杀伤肿瘤细胞、调节免疫抑制、增强机体免疫方面发挥重要作用[10-11]。淋巴细胞也是放射线敏感细胞,若接受过量的电离辐射,会大量死亡,导致免疫抑制,但是适量的电离辐射也可以使肿瘤抗原暴露,激活抗肿瘤免疫反应,增强淋巴细胞抗肿瘤效应。如何合理的进行剂量分割,以达到既有效激活T淋巴细胞,启动抗肿瘤免疫,又避免因淋巴细胞减少而导致免疫抑制的目的,是目前肿瘤放疗领域需解决的问题。

放疗是通过电离辐射使肿瘤细胞的DNA单、双链断裂,发生致死性损伤,导致肿瘤细胞死亡,大量免疫原性抗原暴露,激活肿瘤特异性抗原识别,杀伤CD_8^+ T淋巴细胞,继而启动免疫反应,增加肿瘤微环境中的肿瘤浸润性淋巴细胞数量,改善肿瘤微环境,攻击肿

瘤细胞,抑制肿瘤生长[12],使对免疫抗体反应迟钝的“冷肿瘤”转变为敏感的“热肿瘤”,产生抗肿瘤协同效应。

然而,放疗也会导致淋巴细胞数量减少,且在不同分割剂量间有差异[13]。射波刀作为大分割放疗的代表,在肝癌临床治疗中发挥着越来越重要的作用,其具有分割剂量大、疗程短的特点,在给予靶区致死剂量的同时,能最大限度降低靶区周围正常组织器官的受照剂量。本研究发现,在射波刀治疗后1周和1个月,患者的外周血淋巴细胞计数出现一定程度下降。一项关于胰腺癌放疗对外周血淋巴细胞影响的研究也显示,放疗后患者的外周血淋巴细胞出现不同程度下降,本研究结果与之相似[14]。研究显示,常规分割长疗程(1.8 Gy×28次)治疗后1个月、2个月分别有71.7%和46%的患者出现了淋巴细胞数量减少,而在大分割短疗程(6.6 Gy×5次)患者中这一比例分别为13.8%和13.6%,具有统计学差异[13]。不同分割次数和分割剂量对外周血淋巴细胞计数影响的差异在本研究中也得到了类似的结果,但这种差异在射波刀治疗后3个月消失。淋巴细胞数量直接影响肿瘤患者的抗肿瘤免疫效应,由于分割次数及分割剂量对外周血淋巴细胞数量的影响不同,继而导致对淋巴细胞介导的肿瘤免疫影响亦不同。有研究表明,长疗程、常规分割放疗往往导致CD_4^+、CD_8^+ T细胞等免疫效应细胞大量消耗,抑制抗肿瘤免疫反应,而短疗程、大分割放疗较少影响免疫效应细胞活性,从而保持其抗肿瘤免疫活性[15]。大分割放疗可激活有效的抗肿瘤免疫反应,使细胞程序性死亡配体1的表达上调,这一效应与照射剂量及分割方式相关[16-17]。还有研究显示,单次大剂量(每次15~25 Gy)相比常规分割剂量放疗,能更显著地增加肿瘤微环境中肿瘤浸润性淋巴细胞的数量,活化CD_8^+ T细胞为细胞毒性T淋巴细胞,杀伤肿瘤细胞,使肿瘤缩小同时产生远隔效应,消除远处转移病灶[18-19]。因此,我们认为对需要放疗的肝癌患者,给予大剂量、短疗程的放疗方案,可能对依赖淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应产生积极影响,如果能与ICI联用会产生协同效应,进一步增强抗肿瘤反应[20-21]。

综上,在射波刀治疗肝癌时给予大分割(每次>7 Gy)、短疗程(≤5次)的治疗方案,更有利于激活抗肿瘤免疫反应,增强抗肿瘤疗效。

[参考文献]

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA: A Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. doi: 10.3322/caac.21262.

[2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. doi: 10.3322/caac.21338.

[3] Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation[J]. Cancer, 2016, 122(13): 2041-2049. doi: 10.1002/cncr.30008.

[4] 乔 敏,赵一鉴,张建巧,等. TACE联合射频消融治疗原发性肝癌患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(1): 119-122. doi: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.01.031.

[5] Nishiga Y, Drainas AP, Baron M, et al. Radiotherapy in combination with CD47 blockade elicits a macrophage-mediated abscopal effect[J]. Nat Cancer, 2022, 3(11): 1351-1366. doi: 10.1038/s43018-022-00456-0.

[6] 丛文铭,步 宏,陈 杰,等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015版)[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(3): 241-246. doi: 10.13315/j.cnki.cjcep.2015.03.001.

[7] Long J, Bai Y, Yang X, et al. Construction and comprehensive analysis of a ceRNA network to reveal potential prognostic biomarkers for hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 90. doi: 10.1186/s12935-019-0817-y.

[8] Michael D. Checkpoint blockade toxicity and immune homeostasis in the gastrointestinal tract [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1547. doi: 10.3389/fimmu.2017.01547.

[9] Kuol N, Stojanovska L, Nurgali K, et al. PD-1/PD-L1 in disease[J]. Immunotherapy, 2018, 10(2): 149-160. doi: 10.2217/imt-2017-0120.

[10] Zheng X, Hu Y, Yao C, et al. The paradoxical role of tumor-infiltrating immune cells in lung cancer[J]. Intractable Rare Dis Res, 2017, 6(4): 234-241. doi: 10.5582/irdr.2017.01059.

[11] Talebian Yazdi M, van Riet S, van Schadewijk A, et al. The positive prognostic effect of stromal $CD8^+$ tumor-infltrating T cells is restrained by the expression of HLAE in non-small cell lung carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(3): 3477-3488. doi: 10.18632/oncotarget.6506.

[12] Thomas PD, Kahn M. Kat3 coactivators in somatic stem cells and cancer stem cells: biological roles, evolution, and pharmacologic manipulation [J]. Cell Biol Toxicol, 2016, 32(1): 61-81. doi: 10.1007/s10565-016-9318-0.

[13] Wild AT, Herman JM, Dholakia AS. Lymphocyte-sparing effect of stereotactic body radiation therapy in patients with unresectable pancreatic cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 94(3): 571-579. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.260.

[14] Crocenzi T, Cottam B, Newll P, et al. A hypofractionated radiation regimen avoids the lymphopenia associated with neoadjuvant chemoradiation therapy of borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2016, 4: 45. doi: 10.1186/s40425-016-0149-6.

[15] Brown J, Carlson D, Brenner D, et al. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved?[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(2): 254-262. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.022.

[16] Greten TF, Sangro B. Targets for immunotherapy of liver cancer[J]. J Hepatol, 2017, 68(1): 157-166. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.007.