

# NSCLC围放疗期淋巴细胞亚群变化对无疾病进展生存期的影响

李锦秋<sup>1\*</sup>, 王 聪<sup>1</sup>, 董尚林<sup>2</sup>, 张云波<sup>3</sup>, 冀 鑫<sup>1</sup>, 张志林<sup>1</sup>, 任成波<sup>1</sup>, 马 欢<sup>1</sup>

<sup>1</sup>河北北方学院附属第一医院放疗科, 河北 张家口

<sup>2</sup>河北北方学院附属第一医院影像科, 河北 张家口

<sup>3</sup>淄博岙山万杰医院肿瘤科, 山东 淄博

Email: \*51128819@qq.com

收稿日期: 2021年8月22日; 录用日期: 2021年9月12日; 发布日期: 2021年9月26日

## 摘 要

目的: 探索不同放疗方式淋巴细胞亚群的变化及对无疾病进展生存的影响。方法: 选取2019年2月至2019年10月于我院行放疗的原发性非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)患者共45例, 分为静态调强(IMRT)、动态调强(VMAT)两组; 于放疗前1周内、放疗剂量至40 Gy时行外周血淋巴细胞及亚群检验; 记录两组患者放疗计划参数; 对患者进行随访至疾病进展。采用SPSS26.0进行统计学分析。结果: 1) 淋巴细胞亚群变化: 外周血淋巴细胞总数、CD3+T淋巴细胞亚群、CD3+CD4+T淋巴细胞亚群、CD4+/CD8+比值两组放疗后均减低, VMAT组下降幅度更大。两组比较淋巴细胞总数无统计学差异( $P > 0.05$ ), CD3+T淋巴细胞亚群有统计学差异( $P < 0.05$ ), CD3+CD4+T淋巴细胞亚群、CD4+/CD8+比值有显著统计学差异( $P < 0.01$ ); CD3+CD8+T淋巴细胞亚群两组放疗后均升高, VMAT组上升更明显, 差异无统计学差异( $P > 0.05$ )。2) 放疗参数: IMRT与VMAT比较, PTV体积无统计学差异( $P > 0.05$ ); 双肺V5、V10、V20、V30 VMAT组受量更高( $P < 0.05$ ); 双肺平均剂量(MLD)、靶区剂量均匀性、适形度指数VMAT组更好( $P < 0.05$ )。3) PFS生存分析发现, 两组患者无进展生存时间比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。结论: 1) NSCLC患者IMRT、VMAT两种放疗方式均引起外周血淋巴细胞减少及淋巴细胞亚群再分布, VMAT组更明显; 2) NSCLC患者两种放疗方式的双肺危及器官受量低剂量存在差异, VMAT组更高; 双肺平均剂量、靶区剂量均匀性、适形度指数VMAT组更优; 3) IMRT、VMAT两种不同的放疗方式下, 两组患者无疾病进展生存期无明显差异。

## 关键词

非小细胞肺癌, 调强放疗, 容积旋转调强, 淋巴细胞亚群

## Effect of Lymphocyte Subsets Variation on Progression-Free Survival of NSCLC during Peri-Radiotherapy Period

\*通讯作者。

文章引用: 李锦秋, 王聪, 董尚林, 张云波, 冀鑫, 张志林, 任成波, 马欢. NSCLC 围放疗期淋巴细胞亚群变化对无疾病进展生存期的影响[J]. 临床医学进展, 2021, 11(9): 4283-4289. DOI: 10.12677/acm.2021.119627

Jinxiu Li<sup>1\*</sup>, Cong Wang<sup>1</sup>, Shanglin Dong<sup>2</sup>, Yunbo Zhang<sup>3</sup>, Xin Ji<sup>1</sup>, Zhilin Zhang<sup>1</sup>,  
Chengbo Ren<sup>1</sup>, Huan Ma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Radiotherapy Department, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei

<sup>2</sup>Medical Imaging Department, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei

<sup>3</sup>Oncology Department, Zibo Bashan Wanjie Hospital, Zibo Shandong

Email: \*51128819@qq.com

Received: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2021; accepted: Sep. 12<sup>th</sup>, 2021; published: Sep. 26<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**Objective:** The objective is to explore the variation of lymphocyte subsets between Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Volumetric Modulated Arc Radiotherapy (VMAT), and the effect of the variation on Progression-Free Survival in patients with primary NSCLC(non-small cell lung cancer). **Methods:** A total of 45 patients who received radiotherapy (RT) in the radiotherapy department of our hospital from February 2019 to October 2019 were enrolled and divided into IMRT group and VMAT group. The peripheral blood lymphocyte and subgroup tests were performed at 1 week before RT and when the RT dose was up to 40 Gy. RT planning parameters of two groups were recorded. Patients were followed up for disease progression. SPSS26.0 was used for statistical analysis. **Results:** 1) Lymphocyte and subsets parameters: the total number of peripheral blood lymphocytes, CD3+T lymphocyte subsets, CD3+CD4+T lymphocyte subsets, CD4+/CD8+ ratio decreased, and significantly decreased in VMAT group. Comparison between groups: peripheral blood lymphocytes ( $P > 0.05$ ), CD3+T lymphocyte subsets ( $P < 0.05$ ), and there was significant difference in CD3+CD4+T lymphocyte subsets, CD4+/CD8+ ratio,  $P < 0.01$ . The CD3+CD8+T lymphocyte subsets increased and were more obvious in VMAT group ( $P > 0.05$ ). 2) RT parameters: there was no statistical difference in PTV volume between the two groups ( $P > 0.05$ ). V5, V10, V20 and V30 VMAT groups received higher doses ( $P < 0.05$ ). Mean lung dose (MLD), Homogeneity Index (HI) and Conformity Index (CI) are better in VMAT group ( $P < 0.05$ ). 3) PFS analysis showed that there was no difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** 1) Lymphocytopenia and redistribution of lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with NSCLC were induced by different RT methods, especially in the VAMT group; 2) There are differences in the low-dose region of the double lung organs at risk in different radiotherapy modalities of IMRT and VMAT for NSCLC, which is higher in VMAT group. The mean lung dose (MLD), Homogeneity Index (HI) and Conformity Index (CI) are better in VMAT group; 3) There was no significant difference in progression-free survival between the two groups under IMRT and VMAT radiotherapy.

## Keywords

NSCLC, IMRT, VMAT, Lymphocyte Subsets

Copyright © 2021 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

肺癌是全球癌症死亡的主要原因之一，在中国目前位于恶性肿瘤死亡第 1 位[1]，非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)是肺癌的主要构成比，约占 85%。肺癌的整体预后较差，中国肺癌

患者的5年生存率仅约19% [2], 大部分患者需要综合治疗。近20年来, 随着放疗技术的进步, 放疗在肺癌中的应用越来越广泛[3]。局部晚期或复发转移性肺癌的主要放疗技术为静态调强放疗(Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)与容积旋转调强(Volumetric Intensity-Modulated Arc Therapy, VMAT)。淋巴细胞在机体免疫中占据主导地位, 影响肿瘤的发生与发展。已证实放疗会引起淋巴细胞减少、淋巴细胞亚群再分布, 且放疗相关淋巴细胞减少与多个实体瘤的生存相关。本研究旨在探讨围放疗期淋巴细胞亚群的变化对非小细胞肺癌患者无疾病进展生存期的影响, 以期优化肺癌患者的诊疗策略及放疗方式的选择。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选取2019年2月至2019年10月于我院行放疗的原发性NSCLC患者共45例纳入研究, 入组标准: 1) 肺癌经病理结果证实; 按照AJCC8版分期为III期; 2) 年龄 $\geq 18$ 周岁; 3) PS评分0~2分; 4) 本地居民, 配合随访。排除标准: 1) 既往放疗史; 2) 既往器官移植病史; 3) 合并系统性免疫疾病; 4) 合并活动性感染; 5) 近3周内无抗肿瘤治疗。以放疗技术的不同分为两组: 静态调强放疗(IMRT)组, 24人; 动态调强放疗(VMAT)组, 21人。两组患者性别、年龄、病理类型、TNM分期(均为M0)、PS评分均无统计学差异。所有入组患者均签署知情同意书, 我院医学伦理委员会批准编号: R2020275。

### 2.2. 淋巴细胞亚群检测

对入组患者分别于放疗前1周内、放疗剂量至40 Gy时行空腹外周血采集, 血标本4 mL于EDTA真空抗凝管、4 mL于真空非抗凝管, 常温下保存, 离体4小时内抗凝管标本流式细胞仪下检测淋巴细胞亚群, 非抗凝管标本全自动血液分析仪下检测淋巴细胞总数。

### 2.3. 放疗方法

#### 2.3.1. 放疗体位固定及扫描

患者仰卧于定位床, 双手交叉抱肘置额前, 热塑膜体位固定, 自然呼吸状态下行PIHLIPS Bigbore16排CT(荷兰飞利浦公司)扫描, 扫描范围: 环状软骨水平至肝下界, 扫描层厚5 mm。扫描三维图像传输至Elekta Focal工作站行靶区勾画。

#### 2.3.2. 靶区勾画及处方剂量

根据支气管镜、胸部增强CT、PET/CT等, 勾画肿瘤原发灶(GTV<sub>p</sub>)、阳性淋巴结(GTV<sub>nd</sub>)、临床靶区(CTV)、内靶区(ITV)、计划靶区(PTV)及危机器官(OAR), GTV<sub>p</sub>为支气管镜及增强CT或PET/CT提示肿瘤范围, GTV<sub>nd</sub>为阳性淋巴结, ITV为根据呼吸运动范围外扩得到的靶区范围, CTV为GTV<sub>p</sub>、GTV<sub>nd</sub>各向均匀外扩5 mm并根据解剖修正后的范围, 计划靶区为靶区三维外扩5 mm得到。危机器官和组织包括: 双肺、食管、脊髓、心脏。处方剂量PGTV<sub>p</sub>、PTGV<sub>nd</sub> 60~66 Gy, PTV 50~60 Gy, 1.8~2.2 Gy/次, 5次/周, 危及器官限量: 双肺V5 $\leq 58\%$ 、V20 $\leq 28\%$ , 心脏V30 $\leq 40\%$ , 脊髓D<sub>max</sub> $\leq 45$  Gy。根据靶区剂量、靶区适形度、剂量体积直方图对放疗计划进行优化评估, 要求 $\geq 95\%$ 的PTV体积接受 $\geq 99\%$ 的处方剂量, 剂量冷点不在PTV内, 剂量热点不在危及器官内。治疗设备为Elekta Snergy、Elekta Infinity。

### 2.4 观察指标

1) 淋巴细胞指标观察两组患者外周血淋巴细胞总数、CD3+T淋巴细胞亚群, CD3+CD4+T淋巴细胞亚群, CD3+CD8+T淋巴细胞亚群, CD4+/CD8+比值。

2) 放疗指标观察两组患者 PTV 体积, 双肺 V5 (表示受 5 Gy 剂量照射的肺的体积占双肺总体积的百分比)、V10、V20、V30、V40、V50、肺平均剂量(Mean Lung Dose, MLD), 剂量均匀性指数(Homogeneity Index, HI)、适形度指数(Conformity Index, CI)。

3) 通过随访获得所有患者无疾病进展生存数据。

## 2.5. 统计学处理

采用 SPSS26.0 进行统计学分析, 计数资料以率(%)表示, 计量资料以平均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用卡方检验、*t* 检验进行统计分析, 生存分析采用 Kalpan-Meier 曲线,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义,  $P < 0.01$  为差异有显著统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 淋巴细胞亚群变化

外周血淋巴细胞总数两组患者放疗后均减低, VMAT 组下降幅度更大, 两组差异无统计学差异,  $P > 0.05$ ; CD3+T 淋巴结细胞亚群两组放疗后均减低, VMAT 组下降更明显, 差异有统计学差异,  $P < 0.05$ ; CD3+CD4+T 淋巴细胞亚群两组放疗后均减低, VMAT 组下降更明显, 具有显著统计学差异,  $P < 0.01$ ; CD3+CD8+T 淋巴细胞亚群两组放疗后均升高, VMAT 组上升更明显, 差异无统计学差异,  $P > 0.05$ ; CD4+/CD8+比值两组放疗后均减低, VMAT 组下降更明显, 具有显著统计学差异,  $P < 0.01$ 。详细资料见表 1。

**Table 1.** Changes of lymphocyte subsets in IMRT and VMAT groups before and after radiotherapy  
**表 1.** IMRT 与 VMAT 两组淋巴细胞亚群放疗前后变化

时间	IMRT 组		VMAT 组		P 值
	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	
淋巴细胞总数	1.30 $\pm$ 0.62	1.04 $\pm$ 0.60	1.39 $\pm$ 0.66	1.21 $\pm$ 0.53	0.81
CD3+T	68.43 $\pm$ 11.65	64.30 $\pm$ 12.37	69.53 $\pm$ 11.91	59.99 $\pm$ 10.80	0.04
CD3+CD4+T	37.12 $\pm$ 10.50	31.60 $\pm$ 9.31	38.74 $\pm$ 8.70	26.00 $\pm$ 5.99	0.01
CD3+CD8+T	30.48 $\pm$ 10.40	32.86 $\pm$ 12.17	30.20 $\pm$ 8.60	33.53 $\pm$ 8.85	0.71
CD4+/CD8+	1.38 $\pm$ 0.74	1.14 $\pm$ 0.67	1.42 $\pm$ 0.62	0.85 $\pm$ 0.36	0.01

### 3.2. 放疗参数

IMRT、VMAT 两组患者比较, PTV 体积无明显差异,  $P > 0.05$ ; 双肺危及器官受量, V5、V10、V20 有显著统计学差异,  $P < 0.01$ , V30 有统计学差异,  $P < 0.05$ , VMAT 组受量更高; V40、V50 两组无差异,  $P > 0.05$ ; 双肺平均剂量, 两组有显著统计学差异,  $P = 0.001$ , VMAT 组受量更低。靶区剂量均匀性、适形指数 VMAT 组更好, 差异具有统计学差异,  $P < 0.05$ 。详情见表 2。

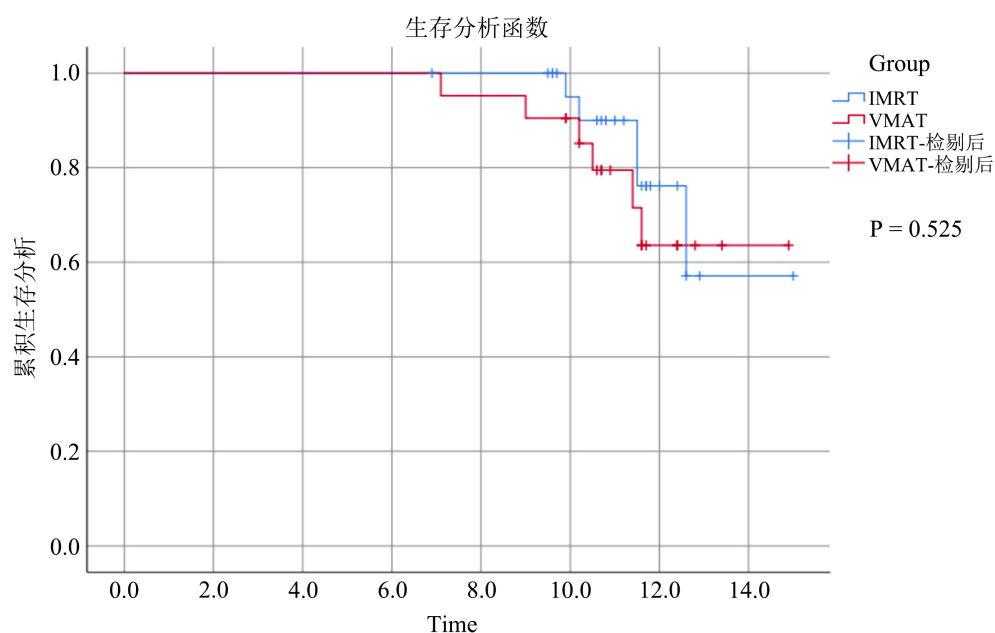
### 3.3. 随访结果

生存随访至 2021-5, 最长随访时间 18 个月, 最短随访时间 15 个月, IMRT 组平均无进展生存时间 11.23 个月, VMAT 组平均无进展生存时间 11.12 个月, IMRT 组延长 0.11 个月, 两组患者无进展生存时间比较无统计学差异,  $P$  值 0.525。生存曲线见图 1。

**Table 2.** Comparison of dosimetric parameters between IMRT and VMAT groups  
**表 2.** IMRT 与 VMAT 两组剂量学参数的比较

	IMRT	VMAT	P 值
PTV 体积(cm <sup>3</sup> )	319.91 ± 209.56	332.01 ± 130.65	0.824
V5	46.65 ± 11.27	52.41 ± 8.11	0.01
V10	35.36 ± 8.32	39.32 ± 6.51	0.01
V20	22.75 ± 3.70	25.55 ± 4.86	0.00
V30	16.37 ± 3.10	17.74 ± 4.46	0.04
V40	11.27 ± 2.76	11.88 ± 3.85	0.57
V50	7.10 ± 2.20	7.37 ± 3.12	0.82
MLD*	1262.65 ± 235.46	1077.40 ± 169.27	0.00
HI*	0.060 ± 0.017	0.043 ± 0.055	0.04
CI*	0.809 ± 0.037	0.841 ± 0.055	0.03

\*: MLD: Mean Lung Dose; HI: Homogeneity Index; CI: Conformity Index.



**Figure 1.** Statistical chart of mean progression-free survival time in IMRT and VMAT groups

**图 1.** IMRT 与 VMAT 组平均无进展生存时间统计图

#### 4. 讨论

放疗在肺癌中的应用, 10 年前约 64.3% [4]。肺癌的放疗主要包括临床不可手术或拒绝手术的早期肺癌的根治性放疗, 术前或术后患者包含放疗的综合治疗, 不能手术的局部晚期患者的同步放化疗或续贯放化疗, 以及晚期患者的姑息性放疗等。在真实世界中, 鉴于放疗专业基层医院的普及性低、放疗科较肿瘤外科发展相对滞后、放疗卫生经济学等多种原因, 早期原发性肺癌患者行根治性放疗的比例较小, 根治性放疗对肺癌病种局控率的贡献主要体现在局部晚期患者, 尤其是 IIIA 及以上局部晚期人群。局部晚期肺癌的放疗手段不同于早期的立体定向放疗(Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT), 是以调强放疗为

主,推荐以静态跳墙(Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)与容积旋转调强(Volumetric Intensity-Modulated Arc Therapy, VMAT)占主流的精准放疗[5]。IMRT 与 VMAT 的诸多研究表明,在头颈部肿瘤如鼻咽癌、胸部肿瘤如乳腺癌、腹部肿瘤如宫颈癌、前列腺癌等不同部位,VMAT 较 IMRT 具有更好的时间效益,可降低治疗时间约 50% [6],同时具有更好的靶区适形度(Conformity Index, CI)、剂量均匀性(Homogeneity Index, HI)及更低的危及器官受量[7]。但在肺癌的胸部放疗中,VMAT 的低剂量区弥散区 V5、V10 较 IMRT 明显升高,差异有统计学意义[8]。本研究的结果得出了类似的结论,VMAT 组较 IMRT 组具有更好的 HI、CI,更低的肺平均剂量(Mean Lung Dose, MLD),但 V5、V10、V20、V30 较 IMRT 明显升高。

放疗可以引起淋巴细胞减少已经被多项研究证实[9]。外周血循环淋巴细胞对辐射敏感,甚至低剂量照射敏感度也较高。Shiraishi 等[10]通过对比研究发现,同步放化疗较单纯化疗能明显降低外周血淋巴细胞计数,提示抗肿瘤治疗的化疗与放疗期间,淋巴细胞减少主要与辐射相关。已有多项研究证实外周血不同淋巴细胞亚群对辐射的敏感程度不同,放疗引起外周血淋巴细胞亚群的再分布[11]。本研究选取的 IMRT、VMAT 两种不同放疗方式的局部晚期肺癌患者,两组患者在性别、年龄、病理类型、TNM 分期及 PS 评分上均无明显差异,经过 40 Gy 的胸部放疗后,发现两组患者外周血淋巴细胞总数均较放疗前出现了有统计学差异的下降,这验证了前文所述辐射相关淋巴细胞减少现象的存在。但在 IMRT 与 VMAT 组间进行比较发现无明显差异。T 细胞及其亚群被作为观察对象,研究发现不同亚群辐射敏感性的迥异。CD3+CD4+T 淋巴细胞亚群、CD3+CD8+T 淋巴细胞亚群分别表现为辐射敏感及辐射抵抗。与放疗前相比,CD3+CD4+T 淋巴细胞亚群的减低、CD3+CD8+T 淋巴细胞亚群的升高在两组具有相似的表现,但变化的幅度不同,VMAT 更明显,尤其是 CD3+CD4+T 亚群,两组对比有统计学差异, $P < 0.05$ 。这一改变导致 CD4+CD8+比值的明显变化,提示机体细胞免疫环境平衡的破坏。随后课题组进行了 15~18 个月的随访,主要研究终点为无进展生存时间(Progression-Free Survival, PFS)。结果显示 IMRT、VMAT 两组患者中位 PFS 无明显差异, $P > 0.05$ ,IMRT 组中位 PFS 较 VMAT 延长 0.11 月,提示两组患者不同放疗方式治疗后淋巴细胞亚群的有差异的变化并未对 PFS 产生影响。Mahmoud 等[12]报道,CD3+CD8+T 淋巴细胞亚群具有抗肿瘤活性,在乳腺癌、结直肠癌、食管癌、卵巢癌、肾癌、肺癌、胰腺癌等多个肿瘤中,CD8+T 细胞高浸润与良好预后相关,但王淑莲等[13]总结的综述文献认为,CD3+CD8+T 细胞与肿瘤预后呈负相关。比较统一的认知是,放疗相关淋巴细胞亚群的变化与放疗靶区大小、放疗剂量、放疗分割方式等多种因素的影响[10] [14]。结合上述多条文献,放疗相关淋巴细胞减少机制复杂[15],放疗可以导致淋巴细胞减少,损害机体的细胞免疫,也可能激活机体的免疫原性、提高机体的抗肿瘤免疫力。在当前抗肿瘤治疗的放疗、免疫治疗、细胞治疗等多种手段的综合治疗下,淋巴细胞亚群与肿瘤治疗预后的关系有待于更深入的研究去探索。

综上所述,本研究通过对不同放疗方式的肺癌患者进行研究得出结论,IMRT、VMAT 两种方式均引起外周血淋巴细胞计数的减低及淋巴细胞亚群的再分布;尽管 VMAT 具有更好的靶区适形度和剂量均匀性、更低的双肺平均剂量,IMRT 在放疗低剂量弥散区 V5、V10、V20、V30 具有更好的优势,两组患者在 PFS 上无明显差异,IMRT 组中位 PFS 延长 0.11 月,无实际临床意义。提示我们在局部晚期肺癌根治性放疗手段的选择上,IMRT 和 VMAT 均可以,可以根据患者对放疗治疗时间的要求、心脏等危及器官剂量限制及双肺耐受放疗剂量的不同等多种因素,综合权衡取舍。本研究存在的缺陷在于,未考虑放疗期间化疗、营养支持、辅助治疗等因素对研究结果的干扰,以及随着随访时间的延长,疾病的无进展生存的对比结果是否能转化成总生存的结果不得而知,等待研究后续更新。

## 基金项目

2021 年度河北省医学科学研究课题计划(20210831)。

## 参考文献

- [1] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2021 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1): 39-59. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20201009-00884>
- [2] Zeng, H., Chen, W., Zheng, R., Zhang, S., *et al.* (2018) Changing Cancer Survival in China during 2003-15: A Pooled Analysis of 17 Population-Based Cancer Registries. *The Lancet Global Health*, **6**, e555-e567. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30127-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30127-X)
- [3] Lu, T., Yang, X., Huang, Y., Zhao, M., *et al.* (2019) Trends in the Incidence, Treatment, and Survival of Patients with Lung Cancer in the Last Four Decades. *Cancer Management and Research*, **11**, 943-953. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S187317>
- [4] Tyldesley, S., Boyd, C., Schulze, K., Walker, H. and Mackillop, W.J. (2001) Estimating the Need for Radiotherapy for Lung Cancer: An Evidence-Based, Epidemiologic Approach. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **49**, 973-985. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01401-2](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01401-2)
- [5] National Health Commission of the People's Republic of China. 原发性肺癌诊疗规范(2018 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 100-120.
- [6] 张丹丹, 黄劲敏, 邓小武, 张广顺, 黄晓延, 孙文钊, 林海磊. 初治鼻咽癌 VMAT 与 IMRT 的比较评估[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(4): 364-368.
- [7] 喻洁, 李卿, 曾道林, 易汉杰, 刘光金, 兰琼玉. 乳腺癌改良根治术后内乳淋巴结放疗患者 VMAT 与 IMRT 计划剂量学比较[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29(11): 978-981.
- [8] 叶丰进, 刘建平, 张晓斌, 翟宏芳, 么伟楠, 王晓红, 汪萍, 董桂兰, 杨俊泉, 王轶楠, 胡万宁, 孙国贵. 容积弧形调强放疗与静态调强放疗在局限期小细胞肺癌中的剂量学对比研究[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(10): 1650-1652.
- [9] Al Musawi, M.S., Jaafar, M.S., Al-Gailani, B., Ahmed, N.M., Suhaimi, F.M. and Suardi, N. (2017) Effects of Low-Level Laser Irradiation on Human Blood Lymphocytes *in Vitro*. *Lasers in Medical Science*, **32**, 405-411. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2134-1>
- [10] Shiraiishi, Y., Fang, P., Xu, C., Song, J., Krishnan, S., Koay, E.J., Mehran, R.J., Hofstetter, W.L., Blum-Murphy, M., Ajani, J.A., Komaki, R., Minsky, B., Mohan, R., Hsu, C.C., Hobbs, B.P. and Lin, S.H. (2018) Severe Lymphopenia during Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Cancer: A Propensity Matched Analysis of the Relative Risk of Proton versus Photon-Based Radiation Therapy. *Radiotherapy and Oncology*, **128**, 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.11.028>
- [11] Yang, J. (2018) Study on the Changes of Lymphocytes and Their Subsets in Blood of Tumor Patients after Intensity Modulated Radiotherapy. Anhui Medical University, Hefei.
- [12] Mahmoud, S.M., Paish, E.C., Powe, D.G., Macmillan, R.D., Grainge, M.J., Lee, A.H., Ellis, I.O. and Green, A.R. (2011) Tumor-Infiltrating CD<sup>8+</sup> Lymphocytes Predict Clinical Outcome in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1949-1955. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.5037>
- [13] 孙广毅, 王淑莲. 放疗诱发淋巴细胞减少的影响因素及预后的研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(7): 753-756.
- [14] Wild, A.T., Herman, J.M., Dholakia, A.S., Moningi, S., Lu, Y., Rosati, L.M., Hacker-Prietz, A., Assadi, R.K., Saeed, A.M., Pawlik, T.M., Jaffee, E.M., Laheru, D.A., Tran, P.T., Weiss, M.J., Wolfgang, C.L., Ford, E., Grossman, S.A., Ye, X. and Ellsworth, S.G. (2016) Lymphocyte-Sparing Effect of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **94**, 571-579. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.026>
- [15] Otvos, B., Alban, T.J., Grabowski, M.M., Bayik, D., Mulkearns-Hubert, E.E., Radivoyevitch, T., Rabljenovic, A., Johnson, S., Androjna, C., Mohammadi, A.M., Barnett, G.H., Ahluwalia, M.S., Vogelbaum, M.A., Fecci, P.E. and Lathia, J.D. (2021) Preclinical Modeling of Surgery and Steroid Therapy for Glioblastoma Reveals Changes in Immunophenotype That Are Associated with Tumor Growth and Outcome. *Clinical Cancer Research*, **27**, 2038-2049. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3262>