

·临床研究·

宫颈癌术后调强放疗中骨髓抑制与骨髓照射剂量体积的关系

冯静 林建海 廖绍光 骆华春 傅志超

中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院放疗科, 福州 350025

通信作者: 傅志超, Email: fjing_h@163.com

【摘要】目的 观察宫颈癌患者术后三维适形调强放疗(IMRT)过程中骨髓抑制程度与骨髓照射剂量及体积的关系。**方法** 收集2013年1月至2016年1月中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院放疗科收治的宫颈癌根治术后行全盆腔IMRT的患者109例,按随机数字表法将患者分为对骨髓进行限量的IMRT(BMS-IMRT)组[共56例(其中,行单纯放疗的有31例,行同步放化疗的有25例),年龄(43.03±4.49)岁]和未限量的IMRT组[共53例(其中,行单纯放疗的有21例,行同步放化疗的有32例),年龄(42.72±5.23)岁],2组均在放疗计划系统勾画照射范围内的骨髓,包括腰骶椎、髂骨、坐骨、耻骨及近端的股骨。观察2组患者治疗计划靶区剂量分布情况、骨髓照射体积与剂量及放疗过程中骨髓照射体积、剂量与骨髓抑制程度的关系。2组间的计划靶体积剂量学、危及器官剂量学参数的比较采用 t 检验;骨髓抑制程度、白细胞计数(WBC)和中性粒细胞减少程度及其他不良反应情况比较采用 χ^2 检验。**结果** 宫颈癌患者术后IMRT过程中骨髓抑制程度与骨髓照射体积、照射剂量相关,BMS-IMRT组与IMRT组计划靶体积剂量学比较,差异无统计学意义($t=-4.220\sim 2.923$,均 $P>0.05$),在2组危及器官剂量学参数对比中,骨髓的 V_{20} (≥ 20 Gy 体积占总体积的百分比)、 V_{40} (≥ 40 Gy 体积占总体积的百分比)、直肠 V_{45} (≥ 45 Gy 体积占总体积的百分比)、 $D_{2\%}$ (近似最大剂量)及小肠 $D_{2\%}$ 比较,差异均有统计学意义($t=-12.696\sim 2.917$,均 $P<0.05$)。2组间WBC及中性粒细胞的减少程度比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.728, 6.813, P=0.035, 0.033$),血小板、RBC及血红蛋白的减少程度比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.385, 0.006, 1.419, P=0.825, 0.938, 0.492$)。对于行单纯放疗的患者,2组的WBC减少程度比较,差异有统计学意义($\chi^2=9.709, P=0.008$),而对于行同步放化疗的患者,2组的WBC减少程度比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.073, P=0.786$)。中性粒细胞减少的程度无论是在行单纯放疗还是行同步放化疗的患者中,2组之间的差异均无统计学意义($\chi^2=4.741, 1.523, P=0.093, 0.217$),2组患者其他不良反应情况比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.369, 1.845, 1.158, 0.610, P=0.544, 0.398, 0.560, 0.558$)。**结论** 宫颈癌患者术后在行全盆腔IMRT的过程中,WBC和中性粒细胞减少程度与骨髓照射剂量及体积呈正相关,在行IMRT时应对骨髓进行保护及限量。

【关键词】 宫颈肿瘤;放射疗法,调强适形;骨髓限量;骨髓抑制

基金项目: 福建省自然科学基金(2017J01222、2015J01404)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201811039-00002](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201811039-00002)

The relationship between bone marrow suppression and dose volume of bone marrow irradiation for the postoperative cervical cancer patients received intensity modulated radiotherapy

Feng Jing, Lin Jianhai, Liao Shaoguang, Luo Huachun, Fu Zhichao

Department of Radiotherapy, 900 Hospital of the Joint Logistics Team of PLA, Fuzhou 350025, China

Corresponding author: Fu Zhichao, Email: fjing_h@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between bone marrow suppression and the dose volume of iliac irradiation in postoperative cervical cancer patients that received intensity-modulated radiotherapy (IMRT). **Methods** A total of 109 postoperative cervical cancer patients that

received IMRT were enrolled in this study from January 2013 to January 2016. The patients were divided into bone marrow sparing-intensity-modulated radiotherapy (BMS-IMRT)[56 cases (including 31 patients who received radiotherapy alone and 25 patients who received concurrent radiotherapy and chemotherapy), aged (43.03 ± 4.49) years] and IMRT (53 cases (including 21 patients who received radiotherapy alone and 32 patients who received concurrent radiotherapy and chemotherapy), aged (42.72 ± 5.23) years) groups. The bone marrows from the patients in both groups were delineated on the planning system, including bone marrows from the lumbosacral vertebra, iliac bone, ischium, pubic bone, and proximal femur. The dose of bone marrow was limited in the BMS-IMRT group only. The relationship of dose distribution in the target area of the treatment plan, irradiation volume and dose of bone marrow, the irradiation volume of bone marrow and the bone marrow suppression during radiotherapy between two groups were observed. Measurement data, such as planned target volume dosimetry and the dose-volume parameters of organ at risk, were expressed as mean \pm standard deviation. All data conformed to a normal distribution. The comparison between the groups was performed using *t*-test. Chi-square test was applied to the comparison of the groups in terms of counting data, such as the comparison of bone marrow suppression, leukocyte and neutrophil reduction, and other adverse reactions. **Results** The degree of bone marrow suppression was significantly related to irradiation volume and dose. No significant difference in PTV dosimetry was found between the BMS-IMRT and IMRT groups ($t=-4.220-2.923$, all $P > 0.05$). Significant differences in the V_{20} (the volume percentage of the total volume ≥ 20 Gy) and V_{40} (the volume percentage of the total volume ≥ 40 Gy) of bone marrow, V_{45} (the volume percentage of the total volume ≥ 45 Gy) and $D_{2\%}$ (approximate maximum dose) of the rectum, and $D_{2\%}$ of the small intestine were found between the groups ($t=-12.696-2.917$, all $P < 0.05$). Significant differences of hemamebas and neutrophils reduced between two groups ($\chi^2=6.728, 6.813, P=0.035, 0.033$). No significant differences in red blood cell and hemoglobin levels were found between the groups ($\chi^2=0.385, 0.006, 1.419, P=0.825, 0.938, 0.492$). In patients that underwent radiotherapy alone, difference in the degree of reduction in leukocyte level between the two groups was statistically significant ($\chi^2=9.709, P=0.008$). By contrast, no significant difference was found in patients that underwent concurrent radiochemotherapy ($\chi^2=0.073, P=0.786$), and the degree of neutrophil decrease was not statistically significant between the two groups ($\chi^2=4.171, 1.523, P=0.093, 0.217$). Moreover, differences in other adverse reactions between the two groups were nonsignificant ($\chi^2=0.369, 1.845, 1.158, 0.610, P=0.544, 0.398, 0.560, 0.558$). **Conclusions** Reduction in leukocyte and neutrophil levels during pelvic IMRT after radical operation for cervical cancer is positively correlated with bone marrow irradiation dose and volume. Bone marrows within the irradiation range should be outlined, including those in the lumbosacral vertebrae, iliac bones, ischium, pubic bone, and proximal femur, and should be protected by limiting irradiation dose.

【 Key words 】 Uterine cervical neoplasms; Radiotherapy, intensity-modulated; Bone marrow sparing; Bone marrow suppression

Fund programs: Natural Science Foundation of Fujian Province (2017J01222, 2015J01404)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201811039-00002](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201811039-00002)

宫颈癌是女性生殖系统中最常见的肿瘤，是世界范围内女性常见的第四大肿瘤，多数病例来自发展中国家，已成为发展中国家女性病死的常见恶性肿瘤之一^[1]。目前 I a~II a 期宫颈癌的首选治疗方法为手术治疗，对于术后有高危因素的患者行术后放疗或以顺铂为基础的同步放化疗是标准治疗方案^[2-3]。术后放疗或同步放化疗可以降低宫颈癌的

局部复发率和远处转移率，但在提高患者生存率的同时也增加了血液学毒性，尤其是 3、4 级骨髓抑制的发生率明显升高^[4]。有研究结果显示，放疗照射范围内骨髓照射剂量及体积与骨髓抑制程度相关^[5]。因此，放疗过程中对骨髓进行保护及限量可以减少骨髓抑制的发生，并保证放化疗的顺利完成。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2013年1月至2017年1月中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院放疗科收治的Ia~IIa期宫颈癌术后放疗患者109例。纳入标准：①术后复查血常规无骨髓抑制，无明显放化疗禁忌症；②以往未接受过放化疗；③既往无肿瘤病史。排除标准：①治疗前14d内使用过任何血液成分、细胞生长因子、升白药、升血小板药、纠正贫血药；②未签署知情同意书。所有入组患者放疗前及放疗期间每周复查血常规，直至放疗结束后1个月，以检测的最低值计数。

将所有患者按随机数字表法分为对骨髓进行限量的调强放疗(bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy, BMS-IMRT)组和未限量的调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)组，宫颈癌分期采用2014版FIGO分期标准^[6]，BMS-IMRT组患者共56例(行单纯放疗的有31例，行同步放化疗的有25例)，年龄(43.03±4.49)岁，其中鳞癌48例、腺癌8例，在设计治疗计划过程中对照射范围内的骨髓进行保护及限量；IMRT组患者共53例(行单纯放疗的有21例，行同步放化疗的有32例)，年龄(42.72±5.23)岁，其中鳞癌47例、腺癌6例，在设计治疗计划过程中未对照射范围内的骨髓进行保护及限量。2组患者手术方式均为根治性子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术。所有患者均由病理学诊断结果证实，术后病理结果提示肿瘤直径>4cm、间质浸润超过1/3、累及毛细血管淋巴间隙的患者(符合其中1项)给予术后放疗，放疗开始时间为术后1个月，其中对于盆腔淋巴结阳性、切缘阳性或宫旁组织阳性的患者给予术后同步放化疗。2组患者的一般资料详见表1。

1.2 CT定位

采用荷兰Philips公司的Big Bore 4D CT进行放疗前定位。嘱2组患者于CT定位前1h排空膀胱后口服1000mL纯净水充盈膀胱，0.5h前口服泛影葡胺溶液(西安汉丰药业有限责任公司，60%泛影葡胺10mL+纯净水100mL)显影小肠。患者取仰卧位，双手置于额前，制作体膜进行体位固定。2组患者均采用CT模拟定位机定位，静脉注射碘佛醇(江苏恒瑞医药股份有限公司)50mL/m²后进行CT增强扫描。扫描范围自第3腰椎上缘至闭孔下5cm，管电压120kV，管电流50mAs，扫描层厚5mm。扫描结束后经局域网上传至美国瓦里安医疗系统公司CMS-Xio4.40计算机放疗计划系统。

1.3 治疗方法

放疗采用6MV X射线三维适形IMRT技术。根据美国肿瘤放疗协作组2010宫颈癌术后靶区勾画指南^[7]勾画术后临床靶体积，包括阴道残端、阴道上1/2、阴道旁软组织及盆腔淋巴引流区，上界为腰5椎体下缘，下界为阴道下端。计划靶体积(planning target volume, PTV)在临床靶体积的基础上头脚方向外扩1cm，其余各方向外扩0.5cm。并按女性盆腔正常组织美国肿瘤放疗协作组勾画指南^[8]勾画小肠、直肠、膀胱及股骨头等危及器官，范围为PTV上下各2cm。放疗剂量为95%PTV 45Gy，每次1.8Gy，共照射25次，危及器官剂量体积限制条件为小肠V₄₀≤50%、直肠V₄₅≤50%、膀胱V₄₅≤50%(V₄₀: ≥40Gy体积占总体积的百分比；V₄₅: ≥45Gy体积占总体积的百分比)。同步化疗方案均采用顺铂25mg/m²，每周1次。2组同时勾画盆腔骨髓，包括腰骶骨、髌骨、坐骨、耻骨及股骨上段，范围为PTV上下各2cm；BMS-IMRT组进行剂量体积限制，V₂₀≤75%(V₂₀: ≥20Gy体

表1 2组宫颈癌术后放疗患者的一般资料

Table 1 General information of two groups of postoperative radiotherapy for cervical cancer patients

组别	年龄(岁)	KPS评分	分期(例)		病理结果(例)		治疗方法(例)	
			I期	II期	鳞癌	腺癌	单纯放疗	同步放化疗
BMS-IMRT组(n=56)	43.03±4.49	86.96±4.64	24	32	48	8	31	25
IMRT组(n=53)	42.72±5.23	86.79±4.71	25	28	47	6	21	32
检验值	t=0.342	t=0.192	$\chi^2=0.204$		$\chi^2=0.213$		$\chi^2=0.375$	
P值	0.991	0.703	0.702		0.777		0.550	

注：表中，BMS-IMRT组：对骨髓进行限量的调强放疗组；IMRT组：未对骨髓进行限量的调强放疗组；KPS：Karnofsky功能状态评分标准

积占总体积的百分比), $V_{30} \leq 50\%$ (V_{30} : ≥ 30 Gy 体积占总体积的百分比); IMRT 组未限量。

1.4 治疗计划设计

所有患者的治疗计划均在 CMS-Xio4.40 放疗计划系统中完成三维适形 IMRT 计划, 处方剂量为 45 Gy, 每次 1.8 Gy, 共照射 25 次, 要求 95%PTV 接受 100% 的处方剂量, 110% 的处方剂量小于 15%PTV, 各危及器官接受的剂量均在要求范围内。采用逆向计划设计原理行 5 野等中心照射, 入射角分别为 0° 、 72° 、 144° 、 216° 和 288° , BMS-IMRT 组计划优先顺序为 PTV>骨髓>直肠>膀胱>小肠, IMRT 组计划优先顺序为 PTV>直肠>膀胱>小肠。

1.5 观察指标设定

观察 2 组患者治疗计划靶区的剂量分布情况、骨髓照射体积与剂量及放疗过程中骨髓照射体积、剂量与骨髓抑制程度的关系。观察 2 组的靶区均匀性指数 (homogeneity index, HI) 和适形度指数 (conformity index, CI), 通过 CMS-Xio4.40 放疗计划系统的剂量体积直方图来计算靶区、受照射的骨髓及直肠、小肠、膀胱、双侧股骨头等危及器官的体积和照射剂量; 采集所有患者的晨起空腹静脉血 2 mL, 经德国西门子 2120 型全自动血细胞分析仪分析、观察放疗过程中血液学毒性指标, 包括 WBC、中性粒细胞计数、RBC 计数、血红蛋白和血小板计数。

1.6 评价标准

计算 2 组患者的靶体积、受照射的骨髓和其他危及器官体积, 靶体积评价标准: $V_{100\%}$ 、 $V_{93\%}$ 、 $V_{107\%}$ 、 $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$ 、 $D_{50\%}$ ($V_{100\%}$: 100% 剂量曲线所包含的靶体积, $V_{93\%}$: 93% 剂量曲线所包含的靶体积, $V_{107\%}$: 107% 剂量曲线所包含的靶体积, $D_{2\%}$: 近似最大剂量, $D_{98\%}$: 近似最小剂量, $D_{50\%}$:

近似的平均剂量) 和 HI、CI, $HI = (D_{2\%} - D_{98\%}) / D_{50\%}$, HI 越小表示靶区剂量均匀性越好; $CI = V_{PTV95\%}^2 / V_{PTV} \times V_{95\%}$, 其中, $V_{PTV95\%}$: 95% 等剂量线所包含的 PTV 的体积, V_{PTV} : PTV 的总体积, $V_{95\%}$: 95% 的剂量曲线所包含的所有区域体积, CI 的范围为 0~1, 指数越大表示适形度越好。危及器官评价标准: 骨髓 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{40} , 直肠 V_{45} 、 $D_{2\%}$ 、 D_{mean} , 小肠 V_{40} 、 $D_{2\%}$ 、 D_{mean} , 膀胱 V_{45} 、 $D_{2\%}$ 、 D_{mean} , 股骨头 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{40} (V_{10} : ≥ 10 Gy 体积占总体积的百分比, D_{mean} : 平均剂量)。血液学及其他不良反应评价标准按 CTCAE 评价标准^[9], 血液学不良反应观察指标包括 WBC、中性粒细胞计数、RBC 计数、血红蛋白和血小板计数。

1.7 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。PTV 剂量学、危及器官剂量体积参数等计量资料符合正态分布, 用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 在方差齐的情况下, 2 组间数据比较采用 t 检验。2 组间骨髓抑制程度、WBC 和中性粒细胞减少程度及其他不良反应情况等计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区剂量分布情况

BMS-IMRT 组与 IMRT 组宫颈癌术后放疗患者的 PTV 剂量学比较, 差异均无统计学意义 ($t = -4.220 \sim 2.923$, 均 $P > 0.05$), 2 组的 CI 和 HI 之间的比较, 差异也无统计学意义 ($t = 0.413$ 、 0.221 , $P = 0.068$ 、 0.064) (表 2)。

2.2 危及器官的剂量与体积

BMS-IMRT 组与 IMRT 组骨髓的 V_{10} 比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.096$, $P = 0.918$); 2 组骨髓

表 2 2 组宫颈癌术后放疗患者的 PTV 剂量学比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Dosimetry comparison of planning target volume between two groups of postoperative radiotherapy for cervical cancer patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	PTV						CI	HI
	$V_{100\%}(\text{cm}^3)$	$V_{93\%}(\text{cm}^3)$	$V_{107\%}(\text{cm}^3)$	$D_{2\%}(\text{Gy})$	$D_{98\%}(\text{Gy})$	$D_{50\%}(\text{Gy})$		
BMS-IMRT组 (n=56)	95.76 \pm 0.37	99.43 \pm 0.22	12.14 \pm 2.22	48.32 \pm 0.87	43.46 \pm 1.23	46.62 \pm 1.23	0.77 \pm 0.36	0.104 \pm 0.183
IMRT组 (n=53)	95.78 \pm 0.36	99.59 \pm 0.18	10.81 \pm 2.55	48.70 \pm 0.88	43.86 \pm 1.19	46.80 \pm 1.46	0.89 \pm 0.86	0.103 \pm 0.023
t 值	-0.280	-4.220	2.923	-2.304	-1.745	-0.697	0.413	0.221
P 值	0.732	0.101	0.275	0.109	0.950	0.138	0.068	0.064

注: 表中, PTV: 计划靶体积; BMS-IMRT 组: 对骨髓进行限量的调强放疗组; IMRT 组: 未对骨髓进行限量的调强放疗组; $V_{100\%}$: 100% 剂量曲线所包含的靶体积; $V_{93\%}$: 93% 剂量曲线所包含的靶体积; $V_{107\%}$: 107% 剂量曲线所包含的靶体积; $D_{2\%}$: 近似最大剂量; $D_{98\%}$: 近似最小剂量; $D_{50\%}$: 近似的平均剂量; CI: 适形度指数; HI: 均匀性指数

的 V_{20} 、 V_{40} 比较, 差异有统计学意义 ($t=-12.696$ 、 -5.844 , $P=0.020$ 、 0.019); 2组直肠 V_{45} 、 $D_{2\%}$ 及小肠 $D_{2\%}$ 比较, 差异有统计学意义 ($t=1.103$ 、 2.917 、 1.103 , $P=0.002$ 、 0.026 、 0.001); 其他危及器官的剂量体积参数之间的差异均无统计学意义 ($t=-2.767\sim-0.218$, 均 $P>0.05$) (表3)。

2.3 骨髓抑制情况

由表3和表4可知, 2组宫颈癌术后放疗患者的WBC及中性粒细胞减少程度与骨髓照射剂量和体积呈正相关。BMS-IMRT组与IMRT组WBC及中性粒细胞的减少程度比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.728$ 、 6.813 , $P=0.035$ 、 0.033), 2组血小板、RBC及血红蛋白的减少程度比较, 差异无统

表3 2组宫颈癌术后放疗患者危及器官剂量体积的参数对比 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of dose-volume parameters of organ at risk between two groups of postoperative radiotherapy for cervical cancer patients ($\bar{x}\pm s$)

危及器官	BMS-IMRT组 (n=56)	IMRT组 (n=53)	t值	P值
骨髓				
$V_{10}(\%)$	86.38±3.48	86.32±3.39	0.096	0.918
$V_{20}(\%)$	65.79±5.14	76.48±3.44	-12.696	0.020
$V_{40}(\%)$	22.70±1.80	25.84±3.57	-5.844	0.019
直肠				
$V_{45}(\%)$	10.73±3.99	10.00±2.74	1.103	0.002
$D_{2\%}(\text{Gy})$	46.88±1.23	46.27±0.93	2.917	0.026
$D_{\text{mean}}(\text{Gy})$	35.14±1.93	35.22±2.11	-0.218	0.533
小肠				
$V_{40}(\%)$	13.28±2.17	13.98±2.59	-1.535	0.077
$D_{2\%}(\text{Gy})$	46.15±0.66	45.98±0.95	1.103	0.001
$D_{\text{mean}}(\text{Gy})$	27.56±1.03	27.79±1.14	-1.071	0.150
膀胱				
$V_{45}(\%)$	55.49±1.82	56.51±2.02	-2.767	0.558
$D_{2\%}(\text{Gy})$	48.11±1.22	48.17±1.33	-0.234	0.428
$D_{\text{mean}}(\text{Gy})$	42.74±1.00	42.94±0.85	-1.113	0.160
股骨头				
$V_{10}(\%)$	98.93±0.77	99.11±0.64	-1.383	0.126
$V_{20}(\%)$	94.27±2.16	94.64±2.19	-0.902	0.767
$V_{40}(\%)$	7.02±2.06	7.54±2.77	-1.112	0.539

注: 表中, BMS-IMRT组: 对骨髓进行限量的调强放疗组; IMRT组: 未对骨髓进行限量的调强放疗组; V_{10} : ≥ 10 Gy 体积占总体积的百分比; V_{20} : ≥ 20 Gy 体积占总体积的百分比; V_{40} : ≥ 40 Gy 体积占总体积的百分比; V_{45} : ≥ 45 Gy 体积占总体积的百分比; $D_{2\%}$: 近似最大剂量; D_{mean} : 平均剂量

计学意义(表4)。对于行单纯放疗的患者, 2组的WBC减少程度比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.709$, $P=0.008$), 而对于行同步放化疗的患者, 2组的WBC减少程度比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.073$, $P=0.786$), 中性粒细胞减少的程度无论是在行单纯放疗还是行同步放化疗的患者中, 2组之间的差异均无统计学意义(表5、表6)。

2.4 其他不良反应

BMS-IMRT组与IMRT组患者中出现恶心呕吐、腹泻、尿急尿频及便秘等不良反应情况的患者比较, 差异均无统计学意义(表7)。

表4 2组宫颈癌术后放疗患者的骨髓抑制程度比较(例, %)
Table 4 Comparison of bone marrow suppression between two groups of postoperative radiotherapy for cervical cancer patients (case, %)

组别	白细胞	中性粒细胞	血小板	红细胞	血红蛋白
BMS-IMRT组 (n=56)					
0度	3(5.36)	2(3.57)	15(26.79)	26(46.43)	5(8.93)
I~II度	49(87.50)	50(89.29)	39(69.64)	30(53.57)	50(89.29)
III~IV度	4(7.14)	4(7.14)	2(3.57)	0(0)	1(1.79)
IMRT组 (n=53)					
0度	0(0)	0(0)	17(32.08)	25(47.17)	3(5.66)
I~II度	42(79.25)	41(77.36)	34(64.15)	28(52.83)	50(94.34)
III~IV度	11(20.75)	12(22.64)	2(3.77)	0(0)	0(0)
χ^2 值	6.728	6.813	0.385	0.006	1.419
P值	0.035	0.033	0.825	0.938	0.492

注: 表中, BMS-IMRT组: 对骨髓进行限量的调强放疗组; IMRT组: 未对骨髓进行限量的调强放疗组

表5 2组宫颈癌术后放疗与同步放化疗患者的白细胞减少程度的比较(例, %)

Table 5 Comparison of the degree of leukocyte reduction between the two groups of postoperative radiotherapy for cervical cancer patients (case, %)

程度	单纯放疗		同步放化疗	
	BMS-IMRT组 (n=31)	IMRT组 (n=21)	BMS-IMRT组 (n=25)	IMRT组 (n=32)
0度	3(9.68)	0(0)	0(0)	0(0)
I~II度	28(90.32)	16(76.19)	21(84.00)	26(81.25)
III~IV度	0(0)	5(23.81)	4(16.00)	6(18.75)
χ^2 值	9.709		0.073	
P值	0.008		0.786	

注: 表中, BMS-IMRT组: 对骨髓进行限量的调强放疗组; IMRT组: 未对骨髓进行限量的调强放疗组

表6 2组宫颈癌术后放疗与同步放化疗患者的中性粒细胞减少程度的比较(例, %)

Table 6 Comparison of the degree of neutrophil reduction between the two groups (case, %)

程度	单纯放疗		同步放化疗	
	BMS-IMRT组 (n=31)	IMRT组 (n=21)	BMS-IMRT组 (n=25)	IMRT组 (n=32)
0度	2(6.45)	0(0)	0(0)	0(0)
I~II度	28(90.32)	17(80.95)	22(88.00)	24(75.00)
III~IV度	1(3.23)	4(19.05)	3(12.00)	8(25.00)
χ^2 值	4.741		1.523	
P值	0.093		0.217	

注:表中, BMS-IMRT组:对骨髓进行限量的调强放疗组; IMRT组:未对骨髓进行限量的调强放疗组

表7 2组宫颈癌术后放疗患者的其他不良反应比较(例, %)

Table 7 Comparison of other adverse reactions between two groups of postoperative radiotherapy for cervical cancer patients (case, %)

组别	恶心呕吐	腹泻	尿急尿频	便秘
BMS-IMRT组 (n=56)				
0度	40(71.43)	5(8.93)	3(5.36)	48(85.71)
I~II度	16(28.57)	46(82.14)	51(91.07)	8(14.29)
III~IV度	0(0)	5(8.93)	2(3.57)	0(0)
IMRT组(n=53)				
0度	35(66.04)	2(3.77)	1(1.89)	48(90.57)
I~II度	18(33.96)	48(90.57)	49(92.45)	5(9.43)
III~IV度	0(0)	3(5.66)	3(5.66)	0(0)
χ^2 值	0.369	1.845	1.158	0.610
P值	0.544	0.398	0.560	0.558

注:表中, BMS-IMRT组:对骨髓进行限量的调强放疗组; IMRT组:未对骨髓进行限量的调强放疗组

3 讨论

宫颈癌是一种常见的女性恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升趋势^[10],严重威胁女性的身心健康和生命安全。目前手术是治疗早期宫颈癌的主要手段,术后采用放化疗等综合治疗方法使得早期宫颈癌患者的生存率能够达到75%^[11-12]。术后放化疗的应用在提高疗效的同时也增加了骨髓抑制的发生率及严重程度^[13]。严重的骨髓抑制可能导致患者并发感染,需进一步行临床处理,使放化疗时间延长,甚至无法按计划完成治疗,进而影响疗效。因此,宫颈癌术后放化疗能否顺利实施需首先解决骨髓抑制的发生。宫颈癌术后放疗范围从腰5椎体下缘至阴

道下段,而成人约一半具有造血活性的骨髓位于骨盆骨、下段腰椎及近端股骨^[14]。有研究结果证实,三维适形IMRT技术可以最大限度地使射线到达PTV区域,在减少危及器官的不良反应方面有明显优势^[15-16],并且还能够提高肿瘤的局部控制率^[17-18]。目前临床工作中多采用IMRT技术,但未对骨髓进行常规限量。本研究通过对骨髓进行限量来观察是否能进一步降低骨髓受量,从而降低骨髓抑制的发生率或减轻骨髓抑制的程度,使放化疗能够顺利进行。

本研究共纳入109例宫颈癌术后放疗或术后同步放化疗的患者,通过勾画靶区内骨髓并进行限量来观察能否降低骨髓抑制的发生率。结果表明,BMS-IMRT组和IMRT组的靶区剂量分布、CI、HI之间的差异均无统计学意义;2组的危及器官中骨髓受量 V_{20} 、 V_{40} 之间的差异有统计学意义,虽然2组的直肠 V_{45} 、 $D_{2\%}$ 及小肠 $D_{2\%}$ 之间的差异有统计学意义,但2组具体剂量相似,对直肠和小肠的放射损伤无特殊影响,直肠 D_{mean} (Gy)、小肠 V_{40} 和 D_{mean} 、膀胱及股骨头受量之间均无明显差异,本结果与肖锋等^[19]研究结果相符,这表明在保护骨髓的同时并未损失靶区的剂量分布及CI、HI。另有文献报道,盆腔骨髓 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{40} 与骨髓抑制程度密切相关,当 $V_{10}>90\%$ 、 $V_{20}>76\%$ 和 $V_{40}>40\%$ 时,血液学不良反应发生率分别增加至原来的6倍、4.5倍和4倍;并且骨髓的 V_{20} 为II度以上骨髓抑制的独立预测因子^[20-22]。本研究结果显示,BMS-IMRT组WBC、中性粒细胞的减少程度与IMRT组相比,差异有统计学意义,而血小板、RBC和血红蛋白的减少程度,2组间差异无统计学意义;宫颈癌术后单纯行放疗的BMS-IMRT组与IMRT组的WBC减少程度之间的差异有统计学意义,术后同步行放化疗的2组的WBC减少程度之间的差异无统计学意义,这说明WBC的减少程度与化疗相关性更大;2组的中性粒细胞减少程度之间的差异无统计学意义,考虑中性粒细胞的减少跟化疗的相关性不大,与对骨髓进行限量的相关性大。因此,我们认为宫颈癌根治术后行全盆腔IMRT过程中WBC和中性粒细胞减少程度与骨髓照射剂量及体积呈正相关,应勾画照射范围内的骨髓,包括腰骶椎、髌骨、坐骨、耻骨及近端的股骨,并进行保护及限量。

BMS-IMRT 组较 IMRT 组能够更有效地保护照射野内骨髓, 并降低急性骨髓抑制的发生率, 保证了宫颈癌术后辅助治疗的顺利完成。因此, 在临床工作放疗计划设计中应常规勾画骨髓并进行限量。但是本研究仍有不足之处, 腰骶椎、髌骨、坐骨、耻骨及近端的股骨并不能代表真正的活性骨髓, 通过普通 CT 扫描并不能准确判断出活性骨髓的部位, 可通过 MRI 或 PET 等功能影像^[23] 与定位 CT 融合来勾画活性骨髓, 但该方法费用高, 很难在临床中推广。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 冯静负责研究过程的实施、靶区的勾画、论文的起草和最终版本的修订; 林建海负责放疗计划的制定; 廖绍光负责靶区的勾画; 骆华春负责数据的获取与分析; 傅志超负责研究命题的提出和设计。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [2] 温宏武, 黄卫平, 刘桐宇, 等. 不同辅助治疗方法对 I b~II a 期子宫颈癌术后有危险因素患者预后的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(12): 920–924. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.12.010.
Wen HW, Huang WP, Liu TY, et al. Results of different postoperative adjuvant therapies for stage I b-II a cervical carcinoma with risk factors[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2013, 48(12): 920–924. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.12.010.
- [3] Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage II B-IV A Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(5): 1339–1348. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.5.1339.
- [4] Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCMAC), Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology, Orphan Cancer Group. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data from 18 Randomized Trials[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(35): 5802–5812. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4368.
- [5] Dinges E, Felderman N, McGuire S, et al. Bone marrow sparing in intensity modulated proton therapy for cervical cancer: Efficacy and robustness under range and setup uncertainties[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 115(3): 373–378. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.05.005.
- [6] FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2014, 125(2): 97–98. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.02.003.
- [7] Lim K, Small Jr W, Portelance L, et al. Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity-Modulated Pelvic Radiotherapy for the Definitive Treatment of Cervix Cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(2): 348–355. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.075.
- [8] Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3): e353–e362. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
- [9] 李晔雄. 肿瘤放射治疗学[M]. 5版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 1791–1868.
Li YX. Radiation oncology[M]. 5th ed. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2018: 1791–1868.
- [10] Wang SS, Carreon JD, Gomez SL, et al. Cervical cancer incidence among 6 Asian ethnic groups in the United States, 1996 Through 2004[J]. *Cancer*, 2010, 116(4): 949–956. DOI: 10.1002/cncr.24843.
- [11] Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage I B cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a gynecologic oncology group study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(1): 169–176. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.019.
- [12] Monk BJ, Wang JM, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 96(3): 721–728. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.11.007.
- [13] 余健. 宫颈癌适形调强放疗与盒式放疗对急性骨髓抑制的对比研究[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2015, 29(5): 388–390. DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2015.05.033.
Yu J. Comparison of Acute Hematologic Toxicity in Cervical Cancer Patients Treated with Box Technique and Intensity-Modulated Pelvic Radiotherapy[J]. *J Hubei Univ Sci Technol (Med Sci)*, 2015, 29(5): 388–390. DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2015.05.033.
- [14] Hayman JA, Callahan JW, Herschtal A, et al. Distribution of Proliferating Bone Marrow in Adult Cancer Patients Determined Using FLT-PET Imaging[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(3): 847–852. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.040.
- [15] Kwak YK, Lee SW, Kay CS, et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in pelvic radiation therapy with moderate dose[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183339[2019-06-18]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0183339>. DOI: 10.1371/journal.pone.0183339.
- [16] Lawrie TA, Green JT, Beresford M, et al. Interventions to reduce

- acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD012529[2019-06-18]. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012529.pub2/full>. DOI: 10.1002/14651858.CD012529.pub2.
- [17] Chen CC, Wang L, Lin JC, et al. The prognostic factors for locally advanced cervical cancer patients treated by intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy[J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114(3): 231–237. DOI: 10.1016/j.jfma.2012.10.021.
- [18] 林建海, 傅志超, 骆华春, 等. 宫颈癌放疗中多叶准直器角度改变对放疗过程的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(23): 4256–4258. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.23.030.
- Lin JH, Fu ZC, Luo HC, et al. The effects of angle change of multileaf collimator on dose distribution in cervical cancer radiation therapy[J]. *Modern Oncology*, 2019, 27(23): 4256–4258. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.23.030.
- [19] 肖锋, 李云海, 王洪林, 等. 宫颈癌术后保护骨髓的调强放疗剂量学研究[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(3): 200–206.
- Xiao F, Li YH, Wang HL, et al. Dosimetric study of protecting bone marrow by intensity-modulated radiotherapy for patients with cervical cancer after hysterectomy[J]. *China Oncol*, 2013, 23(3): 200–206.
- [20] Albuquerque K, Giangreco D, Morrison C, et al. Radiation-Related Predictors of Hematologic Toxicity After Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer and Implications for Bone Marrow-Sparing Pelvic IMRT[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(4): 1043–1047. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.025.
- [21] Rose BS, Aydogan B, Liang Y, et al. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(3): 800–807. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.010.
- [22] Klopp AH, Moughan J, Portelance L, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(1): 83–90. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.01.017.
- [23] 董立山, 朱默, 陈建华, 等. 多发性骨髓瘤全身磁共振 T₂WI 成像与类 PET 成像价值的对比研究[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(10): 1881–1884, 1890.
- Dong LS, Zhu M, Chen JH, et al. Comparative research of whole-body MRI imaging and pet-like imaging in multiple myeloma[J]. *J Med Imaging*, 2016, 26(10): 1881–1884, 1890.

(收稿日期: 2019-06-19)

读者 · 作者 · 编者

2020 年本刊可直接使用缩写形式的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷

AUC(area under curve), 曲线下面积

CI(confidence interval), 可变区间

CT(computed tomography), 计算机断层摄影术

CV(coefficient of variation), 变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸

DTC(differentiated thyroid cancer), 分化型甲状腺癌

DTPA(diethylene-triaminepentaacetic acid), 二亚乙基三胺五乙酸

FDG(fluorodeoxyglucose), 氟脱氧葡萄糖

MDP(methylenediphosphonate), 亚甲基二膦酸盐

MIBI(methoxyisobutylisonitrile), 甲氧基异丁基异腈

MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像

MTT(3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide), 3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐

PBS(phosphate-buffered solution), 磷酸盐缓冲液

PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应

PET(positron emission tomography), 正电子发射断层显像术

RBC(red blood cell), 红细胞

RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸

ROC(receiver operator characteristic), 受试者工作特征

ROI(region of interest), 感兴趣区

SER(sensitization enhancement ratio), 放射增敏比

SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机断层摄影术

SUV(standardized uptake value), 标准化摄取值

SUV_{max}(maximum standardized uptake value), 最大标准化摄取值

SUV_{min}(minimum standardized uptake value), 最小标准化摄取值

T₃(triiodothyronine), 三碘甲腺原氨酸

T₄(throxine), 甲状腺素

TNF(tumor necrosis factor), 肿瘤坏死因子

TNM(tumor, node, metastasis), 肿瘤、结节、转移

T/NT(the ratio of target to non-target), 靶/非靶比值

TSH(thyroid-stimulating hormone), 促甲状腺激素

WBC(white blood cell count), 白细胞计数

本刊编辑部