DOI:10.16016/j.1000-5404.201509103

宫颈癌同步放化疗时患者临床因素及骨盆剂量体积参数与急性期骨髓抑制的关系

黄 维,李 英,鲁文力,谭本旭 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院肿瘤科)

[摘要] **目的** 探讨宫颈癌患者同步放化中临床因素与骨盆剂量体积参数与急性骨髓抑制的相关性,为临床治疗计划的制定提供参考依据。**方法** 回顾性分析在我科接受同步放化治疗的宫颈癌患者139例资料,应用单因素和多因素(Logistic多元回归分析)方法研究宫颈癌患者临床因素和骨盆剂量体积参数与≥2级急性骨髓抑制的关系。临床因素包括患者年龄、临床分期、病理类型、化疗周期数、原始血色素水平、放疗方式及化疗方案;骨盆剂量体积参数包括患者骨盆接受大于5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55 Gy剂量照射的体积百分比(骨盆V_5、V_{10}、V_{15}、V_{20}、V_{25}、V_{30}、V_{35}、V_{40}、V_{45}、V_{50}、V_{55})、最大剂量D_{max}及平均剂量D_{mean}。**结果** ≥2级急性期骨髓抑制发生率为80.6%(112/139)。单因素分析发现≥2级急性期骨髓抑制发生的相关因素为骨盆V_5、V_{10}、V_{15}、V_{20}、V_{25}及平均剂量D_{mean},经Logistic多元回归分析发现骨盆V_{10}为急性期骨髓抑制发生的独立危险因素($P<0.05$),使用受试者工作(receiver operating characteristic,ROC)曲线确定骨盆V_{10}的阈值92%。**结论** 骨盆V_{10}为急性期骨髓抑制发生的独立危险因素,制定放射计划时将骨盆V_{10}控制在92%以下可有效减少≥2级急性骨髓抑制的发生。

[关键词] 宫颈癌;放疗;化疗;剂量体积参数;急性期骨髓抑制

[中图法分类号] R730.53; R730.55; R737.33 [文献标志码] A

Association of dose-volume metrics in concurrent chemoradiotherapy with acute bone marrow suppression in cervical cancer patients

Huang Wei, Li Ying, Lu Wenli, Tan Benxu (Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the correlation of clinical factors and dose-volume metrics with the risk factors of acute bone marrow suppression during concurrent chemoraditherapy in cervical cancer patients. **Methods** Clinical data of 139 patients receiving concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer admitted in our hospital from January 2012 to December 2014 were enrolled in this study. The prognostic clinical factors and dose volume metrics were analyzed with univariate analysis and multivariate analysis (Logistic regression model). Prognostic clinical factors, including age, clinical stage, pathological type, chemotherapy cycles, original hemoglobin levels, methods of radiotherapy, and chemotherapy regimens were evaluated for their association with dose volume metrics (V_5, V_{10}, V_{15}, V_{20}, V_{25}, V_{30}, V_{35}, V_{40}, V_{45}, V_{50}, V_{55}, D_{max} and D_{mean}) and acute bone marrow suppression. **Results** About 80.6% (112/139) patients developed ≥2 grade acute bone marrow suppression. Univariate analysis showed that the related factors for ≥2 grade acute bone marrow suppression were the dose irradiation of V_5, V_{10}, V_{15}, V_{20}, V_{25} and D_{mean}. Multivariate logistic regression analysis showed that V_{10} was the independent risk factor for acute bone marrow suppression ($P<0.05$), and receiver operating characteristic (ROC) curve verified that the pelvis threshold

[基金项目] 重庆市卫生局重点课题(2013-1-009)

[通信作者] 李 英,E-mail:peiyuanx@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151221.0733.004.html(2015-12-21)

V_{10} was 92%. **Conclusion** V_{10} is the independent risk factor for bone marrow suppression. V_{10} should be controlled below 92% in treatment plan to reduce the occurrence of ≥2 grade acute bone marrow suppression.

[**Key words**] cervical cancer; dose-volume metrics; acute bone marrow suppression

Supported by the Key Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2013-1-009). Corresponding author: Li Ying, E-mail: peiyuanx@163.com

同步放化疗可以降低宫颈癌局部复发及远处转移率,改善患者生存质量[1],已成为有高危因素的宫颈癌患者的标准治疗。但同步放化疗使得患者骨髓抑制的发生率明显升高[2],甚至导致疗程中断,影响治疗效果。目前针对宫颈癌同步放化中化疗相关因素对宫颈癌骨髓抑制的影响分析较多[3-4],关于骨盆剂量体积参数对骨髓抑制的影响研究较少。而实际放疗计划设计时,对骨盆受照体积的剂量限制尚未纳入常规优化。本研究回顾性分析 2012 – 2014 年在我科接受同步放化疗的 139 例宫颈癌患者的病例资料,探讨临床因素与骨盆剂量体积参数对骨髓抑制的影响,试图寻找有价值的指标来预测和控制急性期骨髓抑制的发生。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集本院 2012 – 2014 年收治的宫颈癌患者 139 例资料,中位年龄 50(28 ~ 77)岁,KPS 评分≥80 分。患者无明显放化疗禁忌,无腹主动脉旁转移,未接受放疗和化疗,无肿瘤病史。包括Ⅰb 期 18 例,Ⅱa 期 9 例,Ⅱb 期 70 例,Ⅲa 期 7 例,Ⅲb 期 30 例,Ⅲc 期 1 例,Ⅳa 期 4 例。对患者实行同步放化疗,化疗方案为奈达铂 + 紫杉醇类。

1.2 放疗计划

先进行靶区勾画,根据 ICRU62 号报告,宫颈癌盆腔临床靶体积(clinical target volume,CTV)包括阴道上段 1/2 及残端、阴道旁软组织和盆腔淋巴引流区域(包括髂总、髂外、髂内、闭孔及骶前淋巴结区),范围为上界达第 4 ~ 5 腰椎间、下界达闭孔下缘水平。将 CTV 外放 0.5 cm 获得计划靶区(planning target volume, PTV)。同时勾画危及器官(organ at risk,OAR):左右股骨头、直肠、膀胱,直肠上界为直肠乙状结肠交界处、下界为肛门。另外勾画骨盆,包括腰骶骨、髂骨、坐骨、耻骨、双侧股骨头及股骨上段外边界,范围为 PTV 上下各 0.5 cm。

139 例中 17 例接受盆腔三维适形放疗(3DCRT),122 例接受盆腔调强放疗(IMRT)。PTV 处方剂量为 48 ~ 54 Gy,患者处方剂量 PTV 覆盖均达到 95%。放疗计划使用瓦里安公司 eclipse10.0 工作站制定,能量选择 6 MV。3DCRT 采用四野盒式照射,根据剂量分布添加楔形板。IMRT 采用七野均分等中心照射。计划优先顺序为 PTV > 直肠 > 膀胱 > 股骨头。患者外照射 3 周后接受后装治疗,后装 A 点单次剂量 5 ~ 6 Gy,周期 3 ~ 5 个疗程。

1.3 观察参数

包括患者临床因素与骨盆剂量体积参数。临床因素包括患者年龄、临床分期、病理类型、化疗周期数、原始血色素水平(患者进行放化疗前血色素值)、放疗方式及化疗方案。剂量体积参数包括患者骨盆接受大于 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55 Gy 剂量照射的体积百分比(骨盆 V_5、V_{10}、V_{15}、V_{20}、V_{25}、V_{30}、V_{35}、V_{40}、V_{45}、V_{50}、V_{55})、最大剂量 D_{max} 及平均剂量 D_{mean}。

1.4 放疗急性骨髓抑制评定

遵循美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)分级标准进行患者急性期骨髓抑制评定,记录急性期内患者白细胞、血色素及血小板减少最为严重的情况,见表 1。

表 1 RTOG 急性骨髓抑制分级标准

指标	一级	二级	三级	四级
白细胞(1 000/μL)	≥3.0, <4.0	≥2.0, <3.0	≥1.0, <2.0	<1.0
血色素(g/L)	≥95, <110	≥75, <95	≥50, <75	<50
血小板(1 000/μL)	≥75, <100	≥50, <75	≥25, <50	<25

1.5 方法

对宫颈癌患者临床因素和骨盆剂量体积参数与≥2 级急性骨髓抑制的关系进行单因素和多因素分析。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理。临床因素采用 χ^2 检验,骨盆剂量体积参数进行独立样本 t 检验。采用 Binary Logistic 回归模型进行多因素分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线判断骨髓抑制的剂量体积临界值。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性骨髓抑制发生情况

139 例患者中,7 例未发生任何骨髓抑制现象,

20 例发生 1 级骨髓抑制,52 例发生 2 级骨髓抑制,45 例发生 3 级骨髓抑制,15 例发生 4 级骨髓抑制。≥2级骨髓抑制发生率为 80.6%(112/139)。

2.2 急性骨髓抑制单因素分析

2.2.1 临床因素对骨髓抑制的影响 分析患者年龄、肿瘤分期、病理类型、化疗周期数、原始血色素水平、放疗方式及化疗方案对宫颈癌急性期骨髓抑制的影响,未发现对≥2 级急性期骨髓抑制影响有统计学意义的临床因素,见表 2。

表 2 临床因素与≥2 级骨髓抑制的单因素分析

临床因素	例数	≥2 级骨髓抑制(例)	χ^2 值	*P* 值
年龄				
≤50 岁:>50 岁	83:56	68:44	0.241	0.624
临床分期				
Ⅰ~ⅡA:ⅡB~ⅣA	27:112	22:90	0.018	0.985
病理类型				
腺癌:鳞癌	14:125	12:100	0.263	0.608
化疗周期数				
(1~3):(4~6)	105:34	85:27	0.039	0.844
原始血色素				
≤110 g/L:>110 g/L	28:111	25:87	1.700	0.192
放疗方式				
3DCRT:IMRT	17:122	13:99	0.209	0.648
化疗方案				
多西紫杉醇+奈达铂:紫杉醇+奈达铂	51:88	40:72	0.237	0.627

2.2.2 骨盆剂量体积参数对骨髓抑制的影响 骨盆受低剂量照射体积 V_5、V_{10}、V_{15}、V_{20}、V_{25}及平均剂量 D_{mean}对≥2 级骨髓抑制的影响差异有统计学意义(*P* = 0.004、0.001、0.003、0.041、0.048 及 0.034,表 3)。

2.3 急性骨髓抑制多因素分析

对单因素分析中获得的与≥2 级骨髓抑制发生相关的因素采用 Logistic 多元回归分析,得出骨盆 V_{10}与≥2 级骨髓抑制的发生有显著相关性(*P* = 0.042,表 4),提示骨盆 V_{10}是急性期骨髓抑制的独立危险因素。

表 4 与≥2 级骨髓抑制发生相关的因素的 Logistic 多元回归分析

因素	*B*	*S.E.*	*Wald* 值	*P* 值	*Exp*(*B*)	*Exp*(*B*)的 95% *CI*
V_5	0.134	0.205	0.424	0.515	1.143	(0.764,1.709)
V_{10}	0.323	0.159	4.131	0.042	1.381	(1.012,1.885)
V_{15}	0.146	0.125	1.360	0.244	1.157	(0.906,1.478)
V_{20}	−0.085	0.135	0.400	0.527	0.918	(0.706,1.196)
V_{25}	−0.067	0.120	0.309	0.578	0.935	(0.739,1.184)
D_{mean}	0.008	0.224	0.001	0.970	1.008	(0.650,1.565)

2.4 骨盆剂量体积参数最佳阈值的确定

对骨盆 V_{10}进行 ROC 曲线分析得阈值 92%(图 1),即 V_{10}≥92% 的患者更有可能发生≥2 级骨髓抑制,其判断结果见表 5。该数值的敏感性、特异性、准确度、阳性似然比、阴性似然比分别为 78.6%(88/112)、59.3%(16/27)、74.8%(104/139)、1.931 和 0.361。

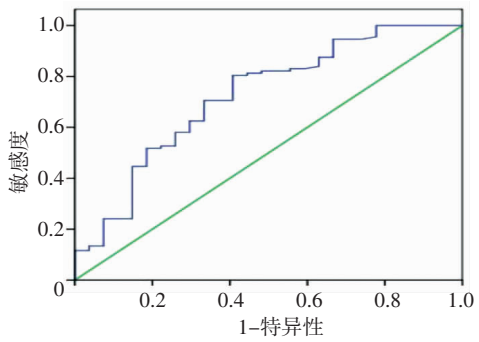


图 1 骨盆 V_{10}的 ROC 曲线

表 3 不同骨盆剂量体积参数与骨髓抑制的单因素分析

骨髓抑制	V_5(%)	V_{10}(%)	V_{15}(%)	V_{20}(%)	V_{25}(%)	V_{30}(%)	V_{35}(%)
≥2 级骨髓抑制	98.56±1.46	94.44±2.42	89.27±5.73	82.48±7.66	71.34±7.09	58.40±6.62	45.33±7.82
<2 级骨髓抑制	96.93±2.59	91.68±3.78	85.40±6.72	79.00±8.68	68.25±7.61	55.70±5.72	43.65±7.33
t 值	−3.020	−3.567	−3.044	−2.067	−1.996	−1.953	−1.017
P 值	0.004	0.001	0.003	0.041	0.048	0.053	0.311
骨髓抑制	V_{40}(%)	V_{45}(%)	V_{50}(%)	V_{55}(%)	D_{max}(Gy)	D_{mean}(Gy)	
≥2 级骨髓抑制	32.84±9.48	23.35±8.02	12.65±7.66	1.13±3.25	56.47±3.15	32.91±2.39	
<2 级骨髓抑制	31.21±8.62	21.97±7.17	11.12±5.02	0.69±1.38	56.94±3.82	31.84±2.08	
t 值	−0.815	−0.819	−0.986	−0.674	0.680	−2.145	
P 值	0.416	0.414	0.326	0.501	0.498	0.034	

表5 骨盆 V_{10} 对≥2级骨髓抑制影响的判断结果

V_{10}	骨髓抑制情况(例)		χ^2值	P值
	<2级	≥2级		
<92%	16	24	15.191	<0.01
≥92%	11	88		
合计	27	112		

3 讨论

宫颈癌治疗中放化疗同步可有效提高患者的生存率,但这会导致患者急性期骨髓抑制的发生率大幅度升高。造血干细胞的损伤是骨髓抑制的首要因素[5]。成年人的造血干细胞主要分布在扁平骨的红骨髓内,超过50%的骨髓集中于髋、骶骨、近端股骨和腰椎的下端[6]。这些部位均在宫颈癌常规外照射范围内,放射线会造成骨髓的病理及影像学改变[5,7],而这种改变与骨髓体积及其受照剂量有关[8-10]。化疗会造成患者全身性骨髓的急、慢性损伤,而同步放化疗会导致患者骨髓抑制情况更加严重[11],甚至会延迟治疗周期长达1年之久[12],导致患者复发及远处转移的概率增大[13]。因此,在同步放化疗过程中预测和控制放疗剂量体积参数对骨髓抑制的影响尤为重要。

近年骨盆剂量体积参数对骨髓抑制的影响受到越来越多的临床关注。目前大部分研究认为,宫颈癌同步放化疗中接受低剂量照射的骨盆体积大小跟急性期骨髓抑制的发生关系紧密。Mell等[6]对37例宫颈癌患者进行研究,发现骨盆 V_{10}≥90%及 V_{20}≥75%的宫颈癌患者易发生≥2级白细胞减少;Rose等[11]在Mell的基础上增加宫颈癌患者到81例,进一步研究发现 V_{10}≥95%及 V_{20}≥76%是≥3级骨髓抑制的重要影响因素。Hui等[14]对40例患者进行回顾性分析,发现骨盆高剂量区体积(V_{30}、V_{40}及 V_{50})而非低剂量区体积(V_{10}、V_{20})与≥2级白细胞减少和中性粒细胞减少有关;Bazan等[4]认为在盆腔调强放射治疗中急性期骨髓抑制不仅与骨盆 V_{20}有关,还与骨盆平均剂量 D_{mean}有关。

本研究发现患者年龄、肿瘤分期、病理类型、化疗周期数、原始血色素水平、放疗方式及化疗方案对宫颈癌急性期骨髓抑制的影响差异无统计学意义($P>0.05$)。通过分析骨盆剂量体积参数可知,≥2级急性期骨髓抑制与骨盆低剂量区体积及平均剂量 D_{mean}有关,而与骨盆高剂量区体积及最大剂量 D_{max}无关。这与Rose等[11]的研究相符。本研究中Logistic回归分析发现单因素分析差异有统计学意义的骨盆剂量体积参数(V_5、V_{10}、V_{15}、V_{20}、V_{25}及平均剂量 D_{mean})中仅骨盆 V_{10}与≥2级骨髓抑制的发生有显著相关性($P=0.042$),提示骨盆 V_{10}是急性期骨髓抑制的独立高危因素。为确定 V_{10}最优剂量学取值,采用ROC曲线判断≥2级骨髓抑制的剂量体积临界值,得 V_{10}阈值92%。将骨盆 V_{10}限制在92%以下可很大程度地减少≥2级骨髓抑制的发生($P<0.01$)。因此,在宫颈癌放疗计划设计中,骨盆 V_{10}可作为骨髓抑制的一个预测和评估参数。

目前对盆腔骨髓的界定仍存在一定争议。Rose等[15]认为使用能更加准确有效辨别红骨髓的正电子发射断层摄影技术进行个体红骨髓区分并进行红骨髓的限量可更有效地预防骨髓抑制的发生。本研究骨盆为被PTV所包括的全部腰骶骨、髂骨、坐骨、耻骨、双侧股骨头及股骨上段,因此使用能更加准确有效辨别红骨髓的功能成像工具(如MRT、PET和ECT)来代替常规CT用于有效的骨盆红骨髓界定是进一步的研究方向。

目前放疗计划制定时,对骨髓受照体积的剂量限制尚未纳入常规优化。而从本研究可知,骨盆 V_{10}是宫颈癌急性期骨髓抑制的独立高危因素,骨盆 V_{10}限制在92%以下可以有效减少≥2级急性期骨髓抑制的发生。骨盆 V_{10}可作为宫颈癌急性骨髓抑制的一个预测和评估参数。

参考文献:

[1] Peters W A 3rd, Liu P Y, Barrett R J 2nd, *et al*. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(8): 1606-1613.

[2] Green J A, Kirwan J M, Tierney J F, *et al*. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2001, 358(9284): 781-786. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05965-7

[3] 牛丽满,王德华. 宫颈癌同步放化疗骨髓抑制的相关因素分析[J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(1):48-51. DOI:10.3969/j.issn.1006-8147.2013.01.014

[4] Bazan J G, Luxton G, Mok E C, *et al*. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in pa-

tients treated with intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(3): 700 – 706. DOI:10.1016/j.ijrobp.2011.12.072

[5] Mauch P, Constine L, Greenberger J, *et al*. Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31(5): 1319 – 1339. DOI:10.1016/0360-3016(94)00430-S

[6] Mell L K, Kochanski J D, Roeske J C, *et al*. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(5): 1356 – 1365. DOI:10.1016/j.ijrobp.2006.03.018

[7] Blomlie V, Rofstad E K, Skjonsberg A, *et al*. Female pelvic bone marrow: serial MR imaging before, during, and after radiation therapy[J]. Radiology, 1995, 194(2): 537 – 543. DOI:10.1148/radiology.194.2.7824737

[8] Rubin P, Landman S, Mayer E, *et al*. Bone marrow regeneration and extension after extended field irradiation in Hodgkin's disease[J]. Cancer, 1973, 32(3): 699 – 711.

[9] Sacks E L, Goris M L, Glatstein E, *et al*. Bone marrow regeneration following large field radiation: influence of volume, age, dose, and time[J]. Cancer, 1978, 42(3): 1057 – 1065.

[10] Scarantino C W, Rubin P, Constine L S 3rd. The paradoxes in patterns and mechanism of bone marrow regeneration after irradiation. 1. Different volumes and doses[J]. Radiother Oncol, 1984, 2(3): 215 – 225.

[11] Rose B S, 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

[12] Lhomm C, Fumoleau P, Fargeot P, *et al*. Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer/Early Clinical Studies Group phase Ⅱ trial of first-line irinotecan in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(10): 3136 – 3142.

[13] Parker K, Gallop-Evans E, Hanna L, *et al*. Five years' experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74(1): 140 – 146. DOI:10.1016/j.ijrobp.2008.06.1920

[14] Hui B, Zhang Y, Shi F, *et al*. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy:comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy.[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(9):1648 – 1652.

[15] Rose B S, Liang Y, Lau S K, *et al*. Correlation between radiation dose to ^{18}F-FDG-PET defined active bone marrow subregions and acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(4): 1185 – 1191. DOI:10.1016/j.ijrobp.2011.09.048

(收稿:2015-09-18;修回:2015-11-24)

(编辑 汪勤俭)