

## 宫颈癌全盆腔放疗3种外照射技术对骨髓抑制的影响

张旭<sup>1</sup>, 高嵩<sup>2</sup>, 韩铮波<sup>1</sup>, 李娜<sup>1</sup>, 贾明轩<sup>1</sup>

1. 中国医科大学附属盛京医院放射治疗中心, 辽宁 沈阳 110022; 2. 中国医科大学附属盛京医院妇科肿瘤病房, 辽宁 沈阳 110022

**【摘要】目的:**比较三维适形放疗(3D-CRT)、调强放疗(IMRT)和对骨髓进行单独限量调强放疗(BMS-IMRT)3种技术在宫颈癌全盆腔放疗中剂量学上的差异,探讨降低患者急性骨髓抑制程度的放疗方法。**方法:**选取30例宫颈癌术后全盆腔放疗患者并分为3组,每组10例,分别接受3D-CRT、IMRT及BMS-IMRT照射。利用放射治疗计划系统(TPS)对每例患者进行相应的放疗计划设计,比较3组放疗计划患者靶区及危及器官的剂量学指标并结合每周血象检验结果,比较3组患者急性骨髓抑制情况的差异。**结果:**3组患者放疗计划靶区的适形度相似,差异无统计学意义。靶区的均匀性方面,IMRT好于3D-CRT和BMS-IMRT。对直肠、膀胱等危及器官的保护,BMS-IMRT与IMRT相似且均显著优于3D-CRT。对于骨髓 $V_{10}$ 、 $V_{20}$ ,BMS-IMRT比IMRT分别低了13.6%和26%,比3D-CRT分别低了6.4%和18.5%( $P$ 均小于0.05)。**结论:**BMS-IMRT技术在保证靶区剂量、保护危及器官的同时,降低了骨髓受照剂量,减轻了患者急性骨髓抑制程度,该技术值得在临床中推广。

**【关键词】**宫颈癌;全盆腔;放射治疗技术;剂量学;骨髓抑制

**【中图分类号】**R737.33

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2016)01-0059-04

## Impacts of three radiotherapy techniques on bone marrow depression in whole pelvis radiotherapy for cervical cancer

ZHANG Xu<sup>1</sup>, GAO Song<sup>2</sup>, HAN Zheng-bo<sup>1</sup>, LI Na<sup>1</sup>, JIA Ming-xuan<sup>1</sup>

1. Center of Radiation Oncology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110022, China; 2. Department of Gynaecology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110022, China

**Abstract: Objective** To compare the dosimetry difference of three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and bone marrow sparing intensity-modulated radiotherapy (BMS-IMRT) in the whole pelvic radiotherapy for cervical cancer; to discuss on the treatment methods for decreasing the acute bone marrow depression. **Methods** Thirty patients with cervical cancer who underwent the whole pelvic radiotherapy were selected and equally divided into 3 groups, respectively treated by 3D-CRT, IMRT and BMS-IMRT. The corresponding treatment plan for each patient was designed by using treatment planning system (TPS). Dosimetry parameters of the target volumes and organs at risk (OARs) of the three groups were compared. Combined with the weekly blood test results of each group, the acute bone marrow depressions of the three groups were also compared. **Results** The conformal index of the three groups was similar, without statistical differences; the homogeneity index of IMRT was better than that of 3D-CRT and BMS-IMRT. For the protection of OARs, such as rectum and bladder, BMS-IMRT had no significant differences with IMRT, and both the two techniques were much better than 3D-CRT. The bone marrow's  $V_{10}$  and  $V_{20}$  of BMS-IMRT were respectively 13.6% and 26% lower than that of IMRT, and respectively 6.4% and 18.5% lower than that of 3D-CRT ( $P < 0.05$  for all). **Conclusion** BMS-IMRT is worth to be clinically popularized for it provides the satisfactory dose coverage of target volumes, protects OARs, lowers the irradiated dose of bone marrow, and decreases the bone marrow depression.

**Key words:** cervical cancer; whole pelvis; radiotherapy techniques; dosimetry; bone marrow depression

**【收稿日期】**2015-07-18

**【基金项目】**辽宁省高等学校杰出青年学者成长计划(LJQ2014082)

**【作者简介】**张旭(1985-),男,医学物理师,研究方向:肿瘤放射物理。Tel: 18940259061;E-mail: shengjingfl@163.com。

**【通信作者】**贾明轩(1961-),男,硕士,教授,研究方向:肿瘤放射物理。Tel: 18940259061;E-mail: jiamx@sj-hospital.org。

## 前言

全盆腔放疗是宫颈癌术后治疗的重要手段之一。目前,三维适形放疗(3D-CRT)和调强放疗(IMRT)技术已被广泛地应用于临床。但在常规调强放疗中,一个易被忽略的危及器官为盆腔骨髓。急性骨髓抑制是宫颈癌全盆腔放疗中常见的副反应之一。如何选择合适的放疗方案以降低骨髓受量,从而减轻病人急性骨髓抑制程度,成为宫颈癌全盆腔放疗的重要任务<sup>[1-2]</sup>。本文对3D-CRT、IMRT和对骨髓进行单独限量的调强放疗(BMS-IMRT)3种放疗技术中患者的靶区剂量和危及器官所受剂量进行了比较,结合患者在治疗期间和治疗后1个月血象结果,探讨3种照射技术在急性骨髓抑制上的差异,为针对骨髓抑制易发患者如何选择放疗方案提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例选择

选择2012年12月至2014年7月于我院接受宫颈癌术后辅助放疗的患者30例(I A期~III A期,)并分为3组,每组10例。第1组患者接受3D-CRT照射,年龄37~50岁,中位年龄45岁;第2组患者接受IMRT照射,年龄42~71岁,中位年龄56岁;第3组患者接受BMS-IMRT照射,年龄41~57岁,中位年龄51岁。患者均接受广泛子宫切除加盆腔淋巴结清扫术,无放疗禁忌证,至少具有一项术后放疗指征(放疗指征包括盆腔淋巴结阳性;宫旁侵犯;手术切缘阳性等)。

### 1.2 CT模拟定位

每例患者均使用盆腔固定板、低温热塑膜固定(Civco, USA),采用仰卧位,患者双手自然交叉于胸前,双腿自然并拢。对每例患者进行增强CT扫描(Toshiba Aquil, Japan),CT扫描范围自第一腰椎上缘至坐骨节下5 cm,扫描层厚5 mm。将CT扫描图像传送至治疗计划系统(ELEKTA XIO 4.62)中进行放疗计划设计。

### 1.3 靶区及危及器官勾画

靶区及危及器官勾画由同一位副主任医师完成。根据ICRU62号报告宫颈癌术后盆腔临床靶体积(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。在三维方向将CTV均匀外扩1 cm生成计划靶体积(Planning Target Volume, PTV)。同时勾画危及器官(Organ at Risk,

OARs),包括直肠、膀胱、小肠、盆腔骨髓(包括腰骶骨、髂骨、坐骨、耻骨、股骨头等照射野范围内所有骨组织),定义盆腔骨髓时按照骨组织外轮廓勾画。

### 1.4 治疗计划设计

所有患者的放疗计划设计均在ELEKTA XIO 4.62治疗计划系统上进行。剂量计算采用Superposition算法,选择Oncor直线加速器(Siemens, Germany)6 MV光子线。处方剂量均为45 Gy/25次。对于3D-CRT计划:采用箱式照射,4个共面照射野,机架角度分别为0°、90°、180°、270°。对于IMRT计划:采用7个均等分角度共面照射野,机架角度分别为0°、51°、103°、154°、206°、258°、310°。靶区剂量要求95% PTV受照剂量不低于处方剂量,靶区最高剂量不高于处方剂量的107%。直肠、膀胱限制剂量为 $V_{40}<40\%$ ,小肠限制剂量为 $V_{40}<30\%$ , $V_{35}<40\%$ 。对于BMS-IMRT计划:在IMRT计划基础上对骨髓进行单独限量,限制剂量设定为 $V_{10}\leq 80\%$ , $V_{20}\leq 60\%$ 。反复调节优化参数,使靶区及各危及器官受量达到设计要求。

### 1.5 骨髓抑制分级

统计每位患者从放疗开始之日起至治疗结束后1个月期间每周的血象检验结果,将病人的骨髓抑制程度根据WHO分为0~IV。0级:白细胞 $\geq 4.0\times 10^9/L$ ,血红蛋白 $\geq 110\text{ g/L}$ ,血小板 $\geq 100\times 10^9/L$ ;I级:白细胞 $(3.0\sim 3.9)\times 10^9/L$ ,血红蛋白 $(95\sim 100)\text{ g/L}$ ,血小板 $(75\sim 99)\times 10^9/L$ ;II级:白细胞 $(2.0\sim 2.9)\times 10^9/L$ ,血红蛋白 $(80\sim 94)\text{ g/L}$ ,血小板 $(50\sim 74)\times 10^9/L$ ;III级:白细胞 $(1.0\sim 1.9)\times 10^9/L$ ,血红蛋白 $(65\sim 79)\text{ g/L}$ ,血小板 $(25\sim 49)\times 10^9/L$ ;IV级:白细胞 $(0\sim 1.0)\times 10^9/L$ ,血红蛋白 $<65\text{ g/L}$ ,血小板 $<25\times 10^9/L$ 。

### 1.6 剂量学指标

靶区剂量学参数包括均匀指数(Homogeneity Index, HI), $HI=(D_2-D_{98})/D_{\text{处方}}\times 100\%$ <sup>[3]</sup>, $D_2$ 为2%靶区体积剂量, $D_{98}$ 为98%靶区体积剂量, $D$ 为计划给予的处方剂量;适形指数(Conformal Index, CI), $CI=V_{t,\text{ref}}/V_t\times V_{t,\text{ref}}/V_{\text{ref}}$ ,其中 $V_t$ 为靶区体积, $V_{t,\text{ref}}$ 为参考等剂量曲线面包绕的靶区体积, $V_{\text{ref}}$ 为参考等剂量曲线面包绕的所有区域体积,此处参考剂量为靶区处方剂量即45 Gy<sup>[4]</sup>。CI值越接近于1适形度越好。直肠和膀胱的比较指标为 $V_{40}$ ,小肠的指标为 $V_{40}$ 和 $V_{35}$ ,骨髓的指标为 $V_{10}$ 及 $V_{20}$ 。

### 1.7 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对各计划结果进行方差分析,两两比较用SNK法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区剂量

对于CI, 3组计划间差异无统计学意义( $P=0.693$ ); 对于HI, IMRT计划最好, 均值达到 $0.093\pm 0.180$ 。详见表1。

表1 3组计划靶区CI及HI比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of CI and HI in three groups (*Mean±SD*)

Group	CI	HI
3D-CRT	0.658±0.831	0.121±0.005
IMRT	0.651±0.147	0.093±0.180
BMS-IMRT	0.649±0.103	0.139±0.029
<i>F</i> value	0.379	9.620
<i>P</i> value	0.693	0.002

Note: 3D- CRT: Three- dimensional conformal radiotherapy; IMRT: Intensity-modulated radiotherapy; BMS-IMRT: Bone marrow sparing intensity-modulated radiotherapy; SD: Standard deviation; CI: Confor- mal index; HI: Homogeneity index

2.2 危及器官

对于直肠和膀胱, 在IMRT及BMS-IMRT两组计划中均得到了很好的保护。对于小肠 $V_{40}$ , 3组计划间差异无统计学意义。对于骨髓 $V_{10}$ 和 $V_{20}$ , BMS-IMRT计划具有显著优势, 其 $V_{20}$ 和 $V_{10}$ 的受量分别为 $(62.5\pm 1.1)\%$ 和 $(81.6\pm 1.7)\%$ , 显著低于其他两组计划。详见表2。

2.3 骨髓抑制情况

根据WHO骨髓抑制程度分级, 本研究中有28例患者发生了不同程度的急性骨髓抑制。对于IMRT组, 发生了本次研究唯一的1例Ⅳ级急性骨髓抑制, 并且发生Ⅲ级(较严重)骨髓抑制的人数(3例)占到了该组的30%, 而这一比例在BMS-IMRT组和3D-CRT组分别为10%和20%。对于未发生(0级)或发生较轻(Ⅰ级)骨髓抑制的比例, 3D-CRT、IMRT、BMS-IMRT组分别为40%、10%、60%。可见IMRT组患者骨髓抑制情况最为严重, 而BMS-IMRT技术在骨髓保护上的剂量学优势在临床实际血象结果中也得到了验证。详见表3。

表2 3组计划危及器官剂量学比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Dosimetry comparison of organs at risk in three groups (*Mean±SD*)

Group	Rectum $V_{40}$ (%)	Bladder $V_{40}$ (%)	Intestine $V_{40}$ (%)	Intestine $V_{35}$ (%)	Bone marrow $V_{20}$ (%)	Bone marrow $V_{10}$ (%)
3D-CRT	89.0±4.4	73.2±19.1	22.1±6.1	27.2±7.0	81.0±4.0	88.0±3.0
IMRT	32.6±5.3	30.3±5.2	26.3±5.0	36.8±4.4	88.5±2.1	95.2±1.5
BMS-IMRT	39.0±6.0	41.5±3.2	25.9±4.0	35.0±6.1	62.5±1.1	81.6±1.7
<i>F</i> value	210.110	19.536	1.016	4.255	142.356	76.002
<i>P</i> value	0.000	0.000	0.385	0.030	0.000	0.000

表3 3组患者骨髓抑制情况

Tab.3 Result of bone marrow depression in three groups

Group	Bone marrow depression grade (case)				
	0	I	II	III	IV
3D-CRT	1	3	4	2	0
IMRT	0	1	5	3	1
BMS-IMRT	1	5	3	1	0

3 讨论

急性骨髓抑制作为宫颈癌盆腔放疗的主要副反应之一, 往往导致患者因血象指标下降而被迫中断治疗, 影响治疗连贯性和治疗效果。IMRT技术在提高靶区剂量, 保护直肠、膀胱、小肠、股骨头等危及器

官方面的剂量学优势已被众多研究证实<sup>[1-8]</sup>。但对于盆腔骨髓的保护, 效果尚不明确。有研究表明, 相对于3D-CRT技术, IMRT即使不单独限制盆腔骨髓剂量, 也能有效降低骨髓在高剂量区的受照体积<sup>[9-10]</sup>。但Mell等<sup>[6-8]</sup>研究表明盆腔骨髓低剂量受照体积( $V_{10}$ ,  $V_{20}$ )大小是影响急性骨髓抑制严重程度的重要因素。本研究发现相比于3D-CRT技术, IMRT技术虽然在靶区均匀性及直肠膀胱等危及器官的保护上有明显优势, 但增加了骨髓低剂量区( $V_{10}$ 和 $V_{20}$ )的受照体积。而BMS-IMRT技术在保留了IMRT技术诸多剂量学优势的同时, 显著降低了骨髓低剂量区的受照体积, 从而有可能减轻患者的急性骨髓抑制程度。3种技术在骨髓低剂量区受照体积方面的差异在患者的血象检验结果中也得到了一定程度的印证。



本次研究勾画盆腔骨髓时参照国内外相关研究的做法,按照骨组织外轮廓定义骨髓,而没有按照髓腔内低密度区域定义,这样做主要是考虑到勾画的可重复性,及减小窗宽窗位不同对勾画的影响,但此方法合理性有待确认。有血液活性的骨髓在盆腔内是不均匀分布的,盆腔骨髓分布于髂骨、坐骨、骶骨、腰椎骨等多个部分,每个部分含有有效红骨髓的比重不同,如果能够利用功能影像技术将盆腔骨髓的定义细化,应该可以进一步提高BMS-IMRT对骨髓的保护作用,得到更有意义的结果。

国内有学者研究表明,BMS-IMRT技术显著降低了骨髓受量的同时,保留了IMRT技术在靶区适形度及直肠、膀胱、小肠等危及器官保护方面的剂量学优势<sup>[11]</sup>。本研究不仅关注BMS-IMRT技术在计划设计层面上的剂量学优势,而且将患者临床血液学副反应与骨髓受照剂量关联起来,更具有临床意义。

本研究的3组患者的年龄组成出入较大,中位年龄也有所差别,但有研究表明年龄与Ⅱ级及Ⅱ级以上的骨髓抑制没有关联<sup>[9]</sup>,所以基本可以排除年龄差别对本研究的影响。

由于器官运动、摆位误差等因素的影响,宫颈癌术后放疗PTV的生成规则还不明确,导致大多数情况下只能选择均匀外扩1 cm的办法,本研究也沿用此做法,但这一做法的科学性还有待确认。利用图像引导技术减小病人摆位误差,从而减少由CTV生成PTV的外扩距离,应该可以降低骨髓的受照剂量,更好保护盆腔骨髓。

总之,本研究证实了BMS-IMRT技术在保留传统IMRT技术剂量学优势的同时,有效降低了病人骨髓低剂量区受照体积,从而有可能减轻患者的急性骨髓抑制程度。不难推断,BMS-IMRT技术的以上优势,在与宫颈癌部位相近似的肿瘤放疗中也有参考价值,如肛门癌和直肠癌,BMS-IMRT是一种在临床中值得推广使用的技术。

## 【参考文献】

[1] 李斌,安菊生,吴令英,等. 子宫颈癌术后盆腔不同体外照射方法

的剂量学研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2008, 17: 211-215.

LI B, AN J S, WU L Y, et al. A comparative dosimetric study of conventional, conformal and intensity-modulated radiotherapy in postoperative pelvic irradiation of cervical cancer [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2008, 17: 211-215.

[2] MELL L K, TIRYAKI H, AHN K H, et al. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71: 1504-1510.

[3] WU Q, MMOHAN R, MORRIS M, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell cIMATinomas. I: dosimetric results [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56: 573-585.

[4] 金大伟,戴建荣,李叶雄,等. 前列腺调强放疗的治疗方案比较[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14: 47-51.

JIN D W, DAI J R, LI Y X, et al. Comparison of seven intensity modulated radiation therapy plans for prostate cancer [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2005, 14: 47-51.

[5] GIANGRECO D T, ALBUQUERQUE K, NORTON J, et al. Predictors of hematologic toxicity and implications for bone-marrow sparing pelvic IMRT for cervical cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69: S399.

[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: 1356-1365.

[7] MELL L K, SCHOMAS D A, SALAMA J K, et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70: 1431-1427.

[8] FENKELL L, KAMINSKY I, BREEN S, et al. Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus [J]. Radiother Oncol, 2008, 89 (3): 211-215.

[9] CLARK J, JOHN B, ROESKE C, et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54: 1388-1396.

[10] LUJAN A E, MUNDT A J, YAMADA S D, et al. Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57: 516-521.

[11] 张富利,陈静,陈建平,等. 宫颈癌术后盆腔调强放疗计划方法的剂量学比较研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19: 37-39.

ZHANG F L, CHEN J, CHEN J P, et al. Dosimetric comparison between bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy and conventional intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2010, 19: 37-39.