

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.05.022

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221028.1512.012.html\(2022-10-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221028.1512.012.html(2022-10-28))

MRI 指导的骨髓保护调强放疗在宫颈癌术后同步放化疗中的应用研究*

唐梦君,杨 昕,丁叔波
(浙江省金华市中心医院放疗科 321000)

[摘要] **目的** 探讨在宫颈癌术后同步放化疗中采用磁共振成像(MRI)指导的骨髓保护调强放疗(BMS-IMRT)对减轻血液学毒性效果。**方法** 选取 2018 年 6 月至 2021 年 6 月该院接受宫颈癌手术并行术后放化疗的 102 例患者为研究对象,所有患者采取 MRI 与定位 CT 融合勾画造血活性骨髓并进行剂量限定的调强放疗(IMRT)。所有患者按照入院时间分为 IMRT 组(66 例)和 BMS-IMRT 组(36 例),比较两组剂量学参数、急性血液毒性及不良反应发生情况。**结果** BMS-IMRT 组适形性指数(CI)和均匀性指数(HI)分别为 0.07 ± 0.00 、 0.87 ± 0.06 ,与 IMRT 组 CI(0.07 ± 0.01)和 HI(0.89 ± 0.05)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。BMS-IMRT 组骨髓 V_5 、 V_{10} 和 V_{20} 较 IMRT 组明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$);两组骨髓 V_{30} 、 V_{40} ,以及直肠、膀胱 V_{30} 、 V_{40} 和 V_{45} 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。BMS-IMRT 组 2 级以上血液学毒性总体发生率低于 IMRT 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析 IMRT 组 2 级以上急性血液学毒性发生相关骨髓限量的临界值,发现造血活性骨髓的 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 与 2 级以上血液学毒性发生有关,最佳截断值分别为 92.01%、83.92%和 72.71%,其曲线下面积分别为 0.814、0.698 和 0.746。两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** BMS-IMRT 可降低 2 级以上急性血液毒性发生率。

[关键词] 调强放射治疗;宫颈癌;造血活性骨髓;磁共振成像;同步放化疗;血液毒性

[中图法分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)05-0742-05

Application of MRI-guided bone marrow protection intensity-modulated radiotherapy in concurrent radiotherapy and chemoradiotherapy after cervical cancer surgery*

TANG Mengjun, YANG Xin, DING Shubo

(Department of Radiotherapy, Jinhua Central Hospital, Jinhua, Zhejiang 321000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of bone marrow spared intensity-modulated radiation therapy (BMS-IMRT) guided by magnetic resonance imaging (MRI) on the reduction of hematological toxicity in concurrent chemoradiotherapy after cervical cancer surgery. **Methods** A total of one hundred and two patients who received cervical cancer surgery and postoperative chemoradiotherapy from June 2018 to June 2021 were selected. All patients were treated with MRI and localized CT fusion to delineate hematopoietic active bone marrow and dose limited intensity modulated radiotherapy (IMRT). The patients were divided into the IMRT group (66 cases) and the BMS-IMRT group (36 cases) according to the time of admission. The dosimetric parameters, acute blood toxicity and adverse reactions of the two groups were compared. **Results** Conformity index (CI) and homogeneity index (HI) in the BMS-IMRT group were 0.07 ± 0.00 and 0.87 ± 0.06 , respectively. There was no significant difference compared with CI (0.07 ± 0.01) and HI (0.89 ± 0.05) in the IMRT group ($P>0.05$). Compared with the IMRT group, bone marrow V_5 , V_{10} and V_{20} in the BMS-IMRT group decreased significantly ($P<0.05$); There was no significant difference in bone marrow V_{30} , V_{40} , rectum, bladder V_{30} , V_{40} and V_{45} between the two groups ($P>0.05$). The overall incidence of hematologic toxicity of above grade two in the BMS-IMRT group was lower than that in the IMRT group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). By analyzing the critical value of bone marrow limit related to the occurrence

* 基金项目:浙江省金华市科学技术研究计划项目公益类项目(2019-4-015)。 作者简介:唐梦君(1986—),副主任医师,硕士,主要从事恶性肿瘤的放射治疗与综合治疗研究。

of acute hematological toxicity above grade 2 in the IMRT group with ROC curve,it was found that V_5 , V_{10} and V_{20} of hematopoietic active bone marrow were related to the occurrence of hematological toxicity above grade 2. The optimal cutoff values were 92.01%,83.92%,and 72.71% respectively,and the area under the curve was 0.814,0.698,and 0.746 respectively. There were no statistical difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Bone marrow-spared IMRT can reduce the incidence of acute hematological toxicity above grade two.

[Key words] intensity-modulated radiotherapy;cervical cancer;hematopoietic active bone marrow;magnetic resonance imaging;concurrent chemoradiotherapy;hematological toxicity

对于合并高危因素的宫颈癌患者术后需要接受辅助放化疗以降低局部复发率和远处转移率^[1]。研究显示,宫颈癌术后接受同步放化疗的患者有48.0%~69.5%会发生2级以上血液学毒性^[2-3]。急性血液学毒性会引起放射治疗(放疗)中断,化疗推迟,延长住院时间,增加患者的经济及心理负担,并一定程度影响治疗效果。临床研究证实,血液学毒性的发生与骨髓的受照射体积密切相关^[2-4]。降低宫颈癌患者造血活性骨髓辐射体积及剂量,进一步减少急性血液学毒性的发生,是宫颈癌放疗中关注的热点之一。磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)检查可以区别红骨髓和黄骨髓,是造血活性骨髓显像的一种检查手段。本研究拟采用定位CT与MRI融合,勾画骨盆造血功能活性骨髓,探讨骨髓保护调强放疗(bone marrow spared intensity modulated radiation therapy,BMS-IMRT)在宫颈癌术后同步放化疗中的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月至2021年6月本院102例宫颈癌术后患者为研究对象。纳入标准:(1)国际妇产科协会(federation international of gynecology and obstetrics,FIGO)分期为Ib~IIa期;(2)手术方式为广泛子宫切除联合盆腔淋巴结清扫术,术中无肉眼残存;(3)具有高危复发风险:淋巴结阳性、宫颈肿瘤>4cm、脉管癌栓、间质浸润深度≥1/3、宫旁受侵、低分化鳞癌或手术切缘不足;(4)卡氏评分(Karnofsky score,KPS)≥70分。排除标准:(1)合并造血系统疾病或感染性疾病;(2)放疗前2周内血液学检查异常或接受粒细胞集落刺激因子,升血小板药物或抗贫血药物治疗;(3)合并肝肾功能异常;(4)对铂类过敏。102例患者按照入院时间分为调强放疗(intensity modulated radiation therapy,IMRT)组(66例)和BMS-IMRT组(36例),两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究获得医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有患者放疗前行盆腔MRI扫描,采用热塑膜固定体位,并行膀胱容量测定。MRI T1序列图像与

模拟定位CT图像传至uRT-TPOIS系统,并进行融合,将在T1WI序列中与肌肉的信号一致或略高的区域作为造血活性骨髓区域进行勾画^[5](图1)。肿瘤临床靶区(clinical target volume,CTV)包括阴道上段1/3及阴道残端,宫旁组织和盆腔淋巴结引流区。计划靶区(planning target volume,PTV)为CTV前后左右方向外放0.5cm,上下方向外放1.0cm^[6]。造血活性骨髓勾画范围上下界为PTV上下方向外扩2.0cm。PTV处方剂量45Gy/25次,5次/周,5周完成,放疗期间每周顺铂35mg/m²静脉滴注。IM-RT组采用IMRT,BMS-IMRT组采用BMS-IMRT。正常组织限量为小肠 $D_{max}<50$ Gy,直肠 $V_{45}\leq 50\%$,膀胱 $V_{45}\leq 50\%$ 。IMRT组不予造血活性骨髓限量,BMS-IMRT组除了对小肠、直肠、膀胱等器官限量外还对相应的造血活性骨髓给予限量。

表1 两组一般资料比较

项目	BMS-IMRT 组 (n=36)	IMRT 组 (n=66)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	49.17±10.18	51.35±8.56	-1.150	0.253
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.45±2.48	22.33±3.12	1.850	0.067
FIGO分期(n)			0.657	0.418
I期	24	49		
II期	12	17		
淋巴结(n)			2.040	0.153
阴性	20	46		
阳性	16	20		

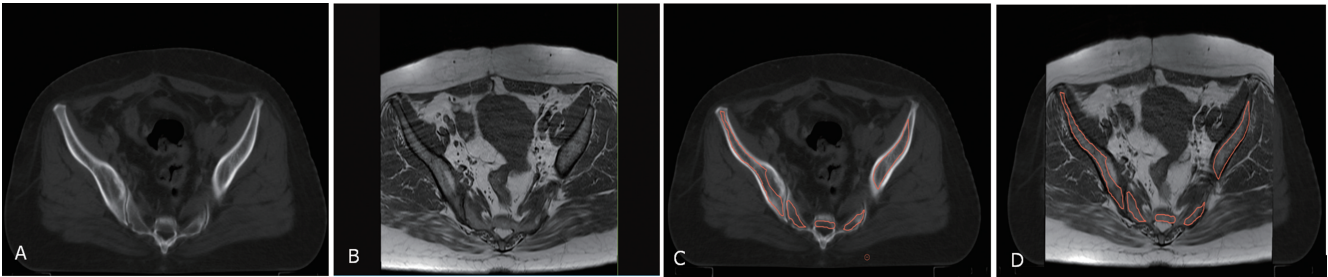
1.2.2 观察指标

所有患者治疗前1周采集血常规,治疗期间每周采集血常规1次,以检测的最低值判定急性血液学毒性分级。血液学及其他不良反应评价标准根据CT-CAE肿瘤治疗常见不良反应分级。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线选定IMRT组中与2级以上急性血液学毒性发生相关骨髓限量的临界值。收集靶区及危及器官的受照体积和照射剂量,观察两组治疗计划靶区的剂量学参数,主要包括适形性指数(conformity index,CI)和均匀性指数(homogeneity index,HI)^[7]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频

数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。



A:定位 CT;B:磁共振 T1 像;C:定位 CT 与 MRI 融合;D:融合后在定位 CT 上勾画的造血活性骨髓。

图 1 宫颈癌患者造血活性骨髓勾画示例

2 结 果

2.1 两组剂量分布情况比较

BMS-IMRT 组 CI 和 HI 分别为 0.07 ± 0.00 、 0.87 ± 0.06 ,与 IMRT 组 CI(0.07 ± 0.01)和 HI(0.89 ± 0.05)比较,差异无统计学意义($t=0.118$ 、 1.180 , $P=0.906$ 、 0.241)。

2.2 两组危及器官剂量与体积参数比较

BMS-IMRT 组骨髓 V_5 、 V_{10} 和 V_{20} 较 IMRT 组明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$);两组骨髓 V_{30} 、 V_{40} ,以及直肠、膀胱 V_{30} 、 V_{40} 和 V_{45} 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组危及器官剂量、体积参数比较($\bar{x}\pm s$,%)

项目	BMS-IMRT 组 (n=36)	IMRT 组 (n=66)	t	P
骨髓				
V ₅	87.76±2.45	91.15±2.22	-7.049	<0.001
V ₁₀	80.33±2.73	83.59±3.64	-4.700	<0.001
V ₂₀	70.42±3.61	72.86±3.86	-3.132	0.002
V ₃₀	33.93±4.74	35.36±3.79	-1.686	0.095
V ₄₀	16.33±2.91	17.23±2.01	-1.647	0.105
直肠				
V ₃₀	87.73±11.04	89.97±6.08	-1.128	0.265
V ₄₀	54.21±9.84	55.97±7.36	-1.023	0.309
V ₄₅	18.82±6.68	21.32±7.26	-1.711	0.090
膀胱				
V ₃₀	65.37±8.04	65.53±7.71	-0.097	0.923
V ₄₀	33.98±9.35	36.27±4.76	-1.639	0.104
V ₄₅	18.24±6.50	19.89±3.82	-1.609	0.111

2.3 两组 2 级以上血液学毒性发生情况比较

BMS-IMRT 组 2 级以上血液学毒性总体发生率低于 IMRT 组,差异有统计学意义($\chi^2=7.734$, $P=0.005$),见表 3。

2.4 IMRT 组 2 级以上急性血液学毒性发生相关骨髓限量的 ROC 曲线

ROC 曲线分析 IMRT 组 2 级以上急性血液学毒性发生相关骨髓限量的临界值,发现造血活性骨髓的 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 与 2 级以上血液学毒性发生有关,最佳截

断值分别为 92.01%、83.92%和 72.71%,其曲线下面积分别为 0.814、0.698 和 0.746,见图 2。

表 3 两组 2 级以上血液学毒性发生情况比较

项目	BMS-IMRT 组 (n=36)	IMRT 组 (n=66)
白细胞减少	10(27.8)	40(60.6)
中性粒细胞减少	11(30.6)	35(53.0)
血红蛋白减少	0	5(7.6)
血小板减少	1(2.8)	4(6.1)
总体血液学毒性	12(33.3)	41(62.1)

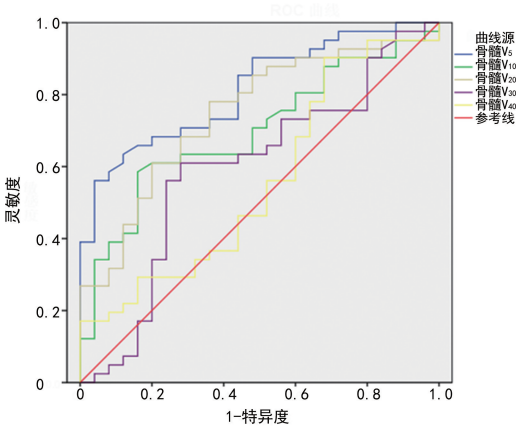


图 2 IMRT 组 2 级以上急性血液学毒性发生相关骨髓限量的 ROC 曲线

2.5 两组不良反应发生情况比较

两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况比较(n)

项目	BMS-IMRT 组(n=36)			IMRT 组(n=66)			χ^2	P
	0 度	1~2 度	3~4 度	0 度	1~2 度	3~4 度		
恶心呕吐	30	6	0	44	22	0	3.249	0.071
腹泻	17	16	3	25	37	4	1.410	0.551
尿频尿急	11	23	2	27	36	3	1.196	0.597
疲劳	12	24	0	26	40	0	0.366	0.545

3 讨论

目前常用的 BMS-IMRT 多采用的是基于 CT 对患者放疗区域的骨结构,包括髌骨、骶骨、股骨等作为骨髓潜在区域进行限量。CT 不能识别造血活性骨髓,每位患者的身体解剖结构不同,造血活性骨髓分布不均匀和对称,存在个体差异,对整个盆骨限制并不可靠且会增加计划设计难度,甚至导致其他危及器官剂量增加。在现有技术中,氟脱氧葡萄糖(fluoro-deoxyglucose,FDG)-正电子体层扫描(positron emission tomography,PET)、氟化胸腺嘧啶(fluorothymidine,FLT)-PET、骨髓淋巴显像及 MRI 等常被用于评价骨髓功能,但各有优劣。PET 显像常用的示踪剂为 FDG 和 FLT,但定义功能活性骨髓的最佳标准摄入量(standard uptake value,SUV)阈值仍在探究中,且 PET 检查空间分辨率低在一定程度上也限制了活性骨髓的勾画^[8-9]。骨髓淋巴显像技术目前多以胶体类物质如⁹⁹Tc^m-硫胶体作为骨髓显像剂,进入人体后可以和骨髓内的粒细胞特异性结合,可以真实地反映造血活性骨髓的状态^[10],但此类胶体为生物制剂,可能会产生人抗鼠抗体反应,且制剂需要特殊定制,价格昂贵等,限制了其在基层医院的使用。MRI 检查技术比较成熟,基层医院使用便捷,红骨髓和无造血活性的黄骨髓在 T1WI 序列上存在较明显的信号差异。OZGEN^[11]研究发现成年人红骨髓在 T1 加权像上显示低信号,与肌肉的信号一致或略高,而黄骨髓表现出与皮下脂肪组织一致的高信号。王健仰等^[12]对直肠癌的放疗研究发现,根据 MRI 确定骨盆造血活性骨髓的放疗受量与急性血液学毒性的发生率和严重程度相关。因此,将 MRI T1WI 序列和定位 CT 进行图像融合后,可以指导造血活性骨髓的勾画。本研究后期纳入 36 例宫颈癌术后同步放化疗的患者,通过采用 MRI 融合来进行勾画活性造血骨髓并进行限量,结果表明 BMS-IMRT 组骨髓受量 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 较 IMRT 组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),BMS-IMRT 组中性粒减少率、白细胞减少率较 IMRT 组明显减低,说明 MRI 与 CT 融合进行盆腔活性骨髓进行勾画限量,可以降低宫颈癌术后同步放化疗过程中 2 级以上急性血液学毒性发生率。

目前有多篇文献提示盆腔骨髓 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 及 V_{40} 等参数或与骨髓抑制程度相关。KUMAR 等^[13]发现骨盆 $V_{20}>65\%$ 与 4 级以上骨髓抑制发生有关。CHANG 等^[14]研究则发现骨髓 V_{40} 与 2 级以上的白细胞减少发生呈正相关。HUANG 等^[15]对 164 例患者进行分析,也发现骨盆 $V_{40}>28\%$ 是 2 级以上血液学毒性发生的预测因子。以上研究中均基于 CT 对患者放疗区域的骨结构进行限量,并未进行造血活性骨髓的识别。采用¹⁸F-FDG-PET 定义活

骨髓进行分析时,ELICIN 等^[16]发现造血活性骨髓 V_{30} 和 V_{40} 是白细胞减少的预测因子。WANG 等^[8]采用⁹⁹Tc^m 硫胶体-SPET 定义的活性骨髓进行骨保护放疗,发现造血活性骨髓体积 $>387.5\text{ cm}^3$ 、 $V_{30}>46.5\%$ 和 $V_{40}>23.5\%$ 可以更好地预测 3 级以上的血液学毒性的发生。CORBEAU 等^[17]进行了系统综述,建议将全骨盆骨髓受照射剂量最佳截断值设置为 $V_{10}>75\%\sim95\%$ 、 $V_{20}>65\%\sim80\%$ 、 $V_{40}>28\%\sim37\%$ 时,可以减少局部晚期宫颈癌患者同步放化疗期间的血液学毒性发生。因为不同研究中存在人种差异,以及不同骨保护定义、血液学毒性类型、分级选择、化疗方案选择等因素,所以造成了 CORBEAU 等^[17]对 V_{10} 、 V_{20} 和 V_{40} 的限量跨度之大。因此,本研究也对合适的造血活性骨髓剂量限量进行了一定的探索。本研究 IMRT 组 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 与 2 级以上血液学毒性发生有关,可能因为低剂量区受照射体积更多与近期急性血液学毒性发生密切关联,而 V_{30} 和 V_{40} 可能更多与骨髓纤维化及远期血液学毒性发生密切相关。而 $V_5<92.01\%$ 、 $V_{10}<83.92\%$ 、 $V_{20}<72.71\%$ 时,可能会降低 2 级以上急性血液学毒性发生,这一观点在本研究 BMS-IMRT 组也进行了探索,结果得到了验证,BMS-IMRT 组 2 级以上血液学毒性(33.3%)较 IMRT 组(62.1%)明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。

IMRT 显示了对正常危及器官保护的剂量学优势,提高肿瘤治疗区剂量,并不增加正常组织的辐射剂量。本研究对两组靶区剂量分布进行比较,未见差异。两组直肠、膀胱的 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{45} 和不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明 BMS-IMRT 与 IMRT 比较,并未对直肠和膀胱的放射损伤产生特殊影响。

综上所述,MRI 可帮助识别盆腔造血活性骨髓范围,BMS-IMRT 技术可以有效减少盆腔活性骨髓低剂量照射体积,进而减轻急性血液毒性,且不会增加周围危及器官受量,值得在临床中推广应用。

参考文献

- [1] 康山. 早期宫颈癌术后辅助治疗的研究进展[J]. 中国癌症防治杂,2019,11(3):199-203.
- [2] LEWIS S, CHOPRA S, NAGA P, et al. Acute hematological toxicity during post-operative bowel sparing image-guided intensity modulated radiation with concurrent cisplatin[J]. Br J Radiol,2018,91(1092):20180005.
- [3] HUANG J, GU F, JI T, et al. Pelvic bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy

- reduces the incidence of the hematologic toxicity of patients with cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy: a single-center prospective randomized controlled trial[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):180.
- [4] ZHOU P, ZHANG Y, LUO S, et al. Pelvic bone marrow sparing radiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 165:103-118.
 - [5] 罗建奇, 孙亚楠, 张亮, 等. MRI 指导骨髓保护调强放疗在宫颈癌放化疗中的剂量及临床研究[J]. *宁夏医科大学学报*, 2020, 42(12):1222-1226.
 - [6] 胡静, 宁博, 刘刚, 等. 宫颈癌术后三维适形放疗与正向调强放疗的剂量学比较[J]. *农垦医学*, 2019, 41(2):106-109.
 - [7] SINGH G, TYAGI A, THAPER D, et al. Dosimetric analysis of cervical cancer stage IIB patients treated with volumetric modulated arc therapy using plan uncertainty parameters module of Varian Eclipse treatment planning system[J]. *Biomed Phys Eng Express*, 2021, 7(3):28.
 - [8] ZHOU Y M, FREESE C, MEIER T, et al. The absolute volume of PET-defined, active bone marrow spared predicts for high grade hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing chemoradiation[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(6):713-718.
 - [9] YUSUFALY T, MILLER A, MEDINA-PALOMO A, et al. A multi-atlas approach for active bone marrow sparing radiation therapy: implementation in the NRG-GY006 trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(5):1240-1247.
 - [10] WANG S B, LIU J P, LEI K J, et al. The volume of ^{99m}Tc sulfur colloid SPET-defined active bone marrow can predict grade 3 or higher acute hematologic toxicity in locally advanced cervical cancer patients who receive chemoradiotherapy[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(17):7219-7226.
 - [11] OZGEN A. Comparison of fat-saturated T2-weighted and contrast-enhanced fat-saturated T1-weighted sequences in MR imaging of sacroiliac joints in diagnosing active sacroiliitis[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(12):2593-2596.
 - [12] 王健仰, 田源, 唐源, 等. MRI 指导骨髓保护 IM-RT 对直肠癌同期放化疗血液不良反应影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(3):244-248.
 - [13] KUMAR T, SCHERNBERG A, BUSATO F, et al. Correlation between pelvic bone marrow radiation dose and acute hematological toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:6285-6297.
 - [14] CHANG Y, YANG Z Y, LI G L, et al. Correlations between radiation dose in bone marrow and hematological toxicity in patients with cervical cancer: a comparison of 3DCRT, IMRT, and RapidARC[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(4):770-776.
 - [15] HUANG J, GU F, JI T, et al. Pelvic bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy reduces the incidence of the hematologic toxicity of patients with cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy: a single-center prospective randomized controlled trial[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):180.
 - [16] ELICIN O, CALLAWAY S, PRIOR J O, et al. [18F] FDG-PET standard uptake value as a metabolic predictor of bone marrow response to radiation: impact on acute and late hematological toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(5):1099-1107.
 - [17] CORBEAU A, KUIPERS S C, DE BOER S M, et al. Correlations between bone marrow radiation dose and hematologic toxicity in locally advanced cervical cancer patients receiving chemoradiation with cisplatin: a systematic review[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 164:128-137.

(收稿日期:2022-05-19 修回日期:2022-09-25)