

乳腺癌改良根治术后放疗胸骨剂量参数与急性血液学毒性的关系

方祁琪^{1,2}, 郭少伟², 高飞², 邱刚², 陈晓博^{1,2}, 赵若愚^{2,3}, 李庆霞²

(1. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000; 2. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050000;

3. 华北理工大学研究生院, 河北 唐山 063210)

摘要: [目的] 研究乳腺癌改良根治术后放疗胸骨剂量学参数与急性血液学毒性的关系。 [方法] 回顾性分析 2015 年 12 月至 2019 年 5 月于河北省人民医院行乳腺癌改良根治术后放疗的 56 例患者的临床资料, 在剂量体积直方图 (dose-volume histogram, DVH) 上记录胸骨的 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 D_{mean} 、 D_{20} 、 D_{40} 、 D_{60} 、 D_{80} , 记录患者血液学指标, 并进行血液学毒性分级, 评价患者胸骨剂量参数与急性血液学毒性的关系。 [结果] 胸骨的 V_{20} 、 V_{30} 与 ≥ 2 级的急性血液学毒性发生相关; 胸骨 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 D_{60} 、 D_{80} 与 ≥ 2 级白细胞毒性发生相关。胸骨 V_{30} 是 ≥ 2 级急性血液学毒性发生的独立危险因素 ($P=0.037$); 胸骨 V_{40} 、 D_{80} 是 ≥ 2 级白细胞毒性发生的独立危险因素 ($P=0.039$, $P=0.033$)。当胸骨 $V_{30} \geq 24.38\text{cm}^3$ 时, ≥ 2 级急性血液学毒性发生率明显升高 (52% vs 8%, $P=0.001$), 当胸骨 $V_{40} \geq 6.48\text{cm}^3$ 时, ≥ 2 级白细胞毒性发生率明显升高 (61% vs 32%, $P=0.035$)。此外, ki-67 阳性率越高、化疗—放疗时间间隔越小越容易发生 ≥ 2 级中性粒细胞毒性 ($P=0.016$, $P=0.038$)。进一步研究影响胸骨剂量的因素得出体重指数 (body mass index, BMI)、胸廓比与胸骨 V_{40} 剂量呈负性相关。 [结论] 对于乳腺癌改良根治术后行辅助放疗的患者, 降低胸骨受照剂量可减少 2 级及以上急性血液学毒性的发生。某些临床因素也会影响急性血液学毒性, 要引起足够的重视。

关键词: 乳腺癌; 改良根治术; 血液学毒性; 剂量体积直方图; 辅助放疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2020)03-0223-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2020.03.A011

Relationship Between Irradiated Dosimetric Parameters of Sternal and Acute Hematological Toxicity in Radiotherapy for Breast Cancer Patients After Modified Radical Mastectomy

FANG Qi-qi^{1,2}, GUO Shao-wei², GAO Fei², QIU Gang², CHEN Xiao-bo^{1,2}, ZHAO Ruo-yu^{2,3}, LI Qing-xia²

(1. Graduate School of HeBei North University, Zhangjiakou 075000, China; 2. General Hospital of Hebei, Shijiazhuang 050000, China; 3. Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship between irradiated dosimetric parameters of sternum and acute hematologic toxicities (HT) in breast cancer after radical mastectomy. [Methods] The clinical data of 56 patients treated with radiotherapy after radical mastectomy in Hebei General Hospital from December 2015 to May 2019 were analyzed retrospectively. The parameters V_5 , V_{10} , V_{20} , V_{30} , V_{40} , D_{mean} , D_{20} , D_{40} , D_{60} and D_{80} of the sternum were recorded on dose-volume histogram (DVH). Hematological indexes were recorded and HT was graded to evaluate the relationship between sternal dose parameters and acute HT. [Results] Sternal V_{20} , V_{30} were associated with increased risk of grade ≥ 2 acute HT; sternal V_{10} , V_{20} , V_{30} , V_{40} , D_{60} , D_{80} were associated with increased risk of grade ≥ 2 leukopenia. Sternal V_{30} was the independent risk factor of grade ≥ 2 acute HT ($P=0.037$), and V_{40} , D_{80} were independent risk factors of grade ≥ 2 leukopenia ($P=0.039$, $P=0.033$). The cut-off point of V_{30} exposed to the sternum was 24.38cm^3 , and the cut-off point of V_{40} exposed to the sternum was 6.48cm^3 . In addition, higher ki-67 and higher chemotherapy-radiotherapy time interval were more likely to cause grade ≥ 2 neutrophil toxicity ($P=0.016$, $P=0.038$). Further study of the factors affecting sternal dose indicated that the body mass index (BMI) and thoracic ratio were negatively correlated with sternal V_{40} . [Conclusion] Reducing the irradiated dosage of sternum may decrease the risk of grade ≥ 2 acute HT in breast cancer after radical mastectomy. In addition, some clinical factors might affect HT, which should be paid more attention to.

Key words: breast cancer; radical mastectomy; hematologic toxicity; dose-volume histogram; adjuvant radiotherapy

收稿日期: 2019-10-08; 修回日期: 2019-11-19

基金项目: 河北省政府资助临床医学优秀人才培养和基础课题研究项目 [冀财社 (2015) 188 号]

通信作者: 李庆霞, E-mail: lqx73@163.com

乳腺癌的发病率及死亡率均居女性肿瘤之首^[1],目前改良根治术仍然是乳腺癌的主流术式,术后放疗可使局部复发率由 23%~26%降低为 6%~7%,并转化为生存获益^[2-4]。放疗过程中会有诸多不良反应,其中骨髓抑制是最常见的不良反应。

骨髓对放射线极其敏感,任何剂量都会造成受照射骨髓的急性损害或慢性损伤。成年人的造血器官主要为扁骨、椎骨和长骨的向心端,胸骨属于扁骨,有一定的造血活性^[5]。乳腺癌放疗中胸骨不可避免地在受照范围内,推测放疗对骨髓增殖活性会有影响。加之放疗前经历了多周期的化疗,患者的骨髓功能不可避免地受到损伤。骨髓抑制会给患者的生活质量带来影响,还会使患者的治疗中断,影响治疗效果,严重时会增加患者的死亡率;而且骨髓不仅是造血器官,还是免疫器官,与肿瘤的发生发展密切相关。已有研究表明在盆腔肿瘤中,降低骨髓受照射剂量及体积均可降低急性血液学毒性的发生^[6],但目前放疗中保护胸骨避免骨髓抑制的研究较少。本研究分析了乳腺癌根治术后放疗患者的胸骨剂量参数、临床参数对骨髓增殖活性的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料

收集河北省人民医院 2015 年 12 月至 2019 年 5 月收治的乳腺癌改良根治术后行局部放疗患者的资料,经过纳入标准筛选,56 例符合条件。患者年龄 29~76 岁,中位年龄 50 岁。患者一般资料见表 1 (Table 1)。纳入标准:①均经过病理组织学确诊,为浸润性导管癌;②PS 评分:0~1 分;③临床分期 I~III 期;④均具有术后放化疗指征,已全程完成化疗及全部剂量放疗;⑤放疗临床靶区(clinical target volume, CTV)为胸壁及锁骨上下淋巴引流区。排除标准:①男性乳腺癌患者;②双侧乳腺癌患者;③未完成全部剂量放疗及化疗。

1.2 体位固定与 CT 扫描

所有的患者取仰卧位,头枕 B 枕,双侧上肢外展上举以保证胸部充分暴露,热塑膜固定,行计算机断层成像(CT)扫描。本研究 CTV 均参考欧洲放射治疗组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)指南乳腺癌根治术后靶区勾画标准^[5]。选用 6MV X 线,

调强放疗方式采用旋转调强放疗(volumetric-modulated arc therapy, VMAT)。处方剂量:5000cGy/25f/5W,每周 5 次,共 5 周,100%处方剂量覆盖 95% CTV 体积,危及器官均满足正常组织限量。

1.3 骨髓勾画

勾画出胸骨(包括胸骨柄、胸骨体、剑突),由骨骼外轮廓代替总受照骨髓。根据治疗计划导出相应的剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH),记录每例患者胸骨 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 D_{mean} 、 D_{max} 、 D_{20} 、 D_{40} 、 D_{60} 、 D_{80} ,其中 V_x 为 $\geq xGy$ 的体积, D_x 为 $x\%$ 的体积接受的剂量。

1.4 评估指标

记录患者年龄、身高、体重、体表面积、BMI、Ki-67、淋巴结转移情况、胸廓左右径、前后径、胸廓比例、放化疗间隔时间等指标(胸廓前后径、左右径分别为定位 CT 上第三肋下缘平面测量长度,胸廓比为胸廓前后径与左右径之比)。在 DVH 图上记录胸骨器官的 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 D_{mean} 、 D_{max} 、 D_{20} 、 D_{40} 、 D_{60} 、 D_{80} 等参数。记录放疗开始之前的白细胞(white blood cell, WBC)总数、中性粒细胞绝对数(absolute neutrophil count, ANC)、红细胞绝对数、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板计数、淋巴细胞计数,放疗过程中每周检测 1 次血常规,分别记录以上各血细胞计数,以血细胞最低值为准,参照美国国家癌症

Table 1 General information of patients

Characteristics	Cases	Proportion(%)
Gender		
Male	0	0
Female	56	100.0
PS		
0	29	51.8
1	27	48.2
Ipsilateral		
Left	30	53.6
Right	26	46.4
Chemotherapy		
ACx4-Tx4	50	89.3
Others	6	10.7
Her-2		
Positive	16	28.6
Negative	40	71.4
HR		
Positive	14	25.0
Negative	40	71.4
Unknown	2	3.6

研究所常见毒性指标(NCI-CTC)4.0 版分级标准判断血液学毒性分级。

1.5 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行统计。计量资料组间采用卡方检验,计数资料组间,正态分布采用独立样本 t 检验,非正态分布采用秩和检验。简单线性相关用来检验 DVH 图与血细胞最低值的关系,Logistic 回归模型用来检验 DVH 参数与血细胞毒性发生率的相关关系。将单因素线性相关及单因素 Logistic 回归中 $P<0.1$ 的因素纳入多因素分析中。受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线用来评估为了避免血液学毒性发生的 DVH 参数的截止点。

2 结 果

2.1 急性血液学毒性

白细胞毒性:0 级 12 例 (21.4%)、1 级 17 例 (30.4%)、2 级 22 例 (39.3%)、3 级 5 例 (8.9%),无 4 级病例;中性粒细胞毒性:0 级 35 例 (62.5%)、1 级 13 例 (23.2%)、2 级 6 例 (10.7%)、3 级 2 例 (3.6%),无 4 级病例;HGB 降低:0 级 43 例 (76.8%)、1 级 8 例 (14.3%)、2 级 5 例 (8.9%),无 3 级和 4 级病例;血小板降低:0 级 51 例 (91.1%)、1 级 2 例 (3.6%)、2 级 3 例 (5.4%),无 3 级和 4 级病例;淋巴细胞毒性:0 级无,1 级 4 例 (7.2%)、2 级 18 例 (32.1%)、3 级 33 例 (58.9%)、4 级 1 例 (1.8%)。

本研究中发现淋巴细胞在放疗 1 周内即出现降低,此后随着放疗剂量的累积呈持续下降趋势,在放疗结束末期达到最低点;WBC、ANC、血小板(blood platelet PLT)最低点均出现在放疗的第 4 周;红细胞和 HGB 在 12d 时出现一个低峰值,之后又呈稍回升趋势,考虑和既往多周期化疗引起的延迟效应相关,但是 76%的患者 HGB 最低值仍为正常。

2.2 胸骨剂量学参数与急性血液学毒性发生的关系

将全组患者依据是否发生 ≥ 2 级的急性血液学毒性分为 2 组(发生为阳性;不发生为阴性),比较 2 组剂量参数,结果显示 ≥ 2 级急性血液学毒性,阳性组在胸骨 V_{30} ($P=0.007$) 高于阴性组; ≥ 2 级 WBC 降低中胸骨 V_{20} ($P=0.020$)、 V_{30} ($P=0.040$)、 V_{40} ($P=0.009$)、 D_{80} ($P=0.041$),阳性组高于阴性组(Table 2)。

单因素 Logistic 回归分析可得出:增加胸骨的 V_{20} ($P=0.071$)、 V_{30} ($P=0.015$)可增加 ≥ 2 级的血液学毒性;增加胸骨的 V_{10} ($P=0.058$)、 V_{20} ($P=0.028$)、 V_{30} ($P=0.046$)、 V_{40} ($P=0.018$)、 D_{60} ($P=0.094$)、 D_{80} ($P=0.049$)可增加 ≥ 2 级的 WBC 毒性(Table 3)。

多因素 Logistic 进一步分析:结果显示 V_{30} ($P=0.037$)是 ≥ 2 级急性血液学毒性发生的独立因素; V_{40} ($P=0.039$)、 D_{80} ($P=0.033$)是 ≥ 2 级白细胞降低的独立影响因素(Table 4)。

Notes: The row data superscript "a" was non-normal distribution, the rank-sum test was applied and the data were represented by the median(25%~75% range). The rest of the data were normally distributed, and the independent sample t test was used for statistics, and the data were expressed as mean $\pm$ standard deviation. *: $P<0.05$

	≥ 2 grade hematological toxicity		Z/t	P	≥ 2 grade leukopenia		Z/t	P
	Negative	Positive			Negative	Positive		
D_{mean} (cGy)	2772.0 $\pm$ 704.1	2913.1 $\pm$ 676.7	-0.762	0.449	2725.6 $\pm$ 695.9	2983.9 $\pm$ 662.6	-1.421	0.161
D_{max} (cGy)	5339.5(5222.0~5544.4)	5416.0(5283.8~5526.2)	-0.297	0.767 ^a	5339.5(5181.4~5545.4)	5416.0(5300.4~5517.9)	-0.623	0.533 ^a
V_5 (cm ³)	45.3 $\pm$ 10.4	48.5 $\pm$ 9.0	-1.210	0.232	45.0 $\pm$ 9.9	49.2 $\pm$ 9.2	-1.647	0.105
V_{10} (cm ³)	42.8 $\pm$ 10.8	46.6 $\pm$ 9.6	-1.402	0.167	42.4 $\pm$ 10.7	47.7 $\pm$ 9.2	-1.999	0.051
V_{20} (cm ³)	31.4 $\pm$ 11.2	37.3 $\pm$ 12.2	-1.890	0.064	31.1 $\pm$ 11.0	38.5 $\pm$ 12.2	-2.392	0.020 [*]
V_{30} (cm ³)	16.3 $\pm$ 7.4	23.4 $\pm$ 11.3	-2.813	0.007 [*]	16.5 $\pm$ 7.5	24.2 $\pm$ 11.5	-2.933	0.040 [*]
V_{40} (cm ³)	7.4 $\pm$ 5.7	10.2 $\pm$ 8.3	-1.476	0.068	6.0(2.8~10.0)	9.3(6.6~17.7)	-2.615	0.009 ^a
D_{20} (cGy)	3571.9 $\pm$ 854.4	3782.2 $\pm$ 761.1	-0.973	0.335	3538.5 $\pm$ 841.2	3849.2 $\pm$ 742.8	-1.461	0.150
D_{40} (cGy)	2919.4 $\pm$ 859.6	3133.1 $\pm$ 790.5	-0.968	0.338	2882.2 $\pm$ 846.2	3204.7 $\pm$ 774.8	-1.484	0.144
D_{60} (cGy)	2366.8 $\pm$ 772.1	2602.1 $\pm$ 744.3	-1.157	0.252	2330.9 $\pm$ 756.5	2675.4 $\pm$ 734.0	-1.727	0.090
D_{80} (cGy)	1808.2 $\pm$ 648.0	2062.8 $\pm$ 673.4	-1.430	0.158	1774.2 $\pm$ 628.0	2137.0 $\pm$ 670.7	-2.091	0.041

Table 3 Univariate analysis results of sternal dose parameters and $\geq$ grade 2 acute hematological toxicity and leukopenia

Parameters	$\geq$ 2 grade acute hematological toxicity			$\geq$ 2 grade leukopenia		
	B	P	Exp(B)	B	P	Exp(B)
V ₁₀	0.039	0.168	1.039	0.055	0.058	1.057
V ₂₀	0.045	0.071	1.046	0.058	0.028	1.059
V ₃₀	0.078	0.015	1.081	0.053	0.046	1.055
V ₄₀	0.055	0.163	1.057	0.108	0.018	1.115
D ₆₀	0	0.249	1.000	0.001	0.094	1.001
D ₈₀	0.001	0.16	1.001	0.001	0.049	1.001

Table 4 Multivariate analysis results of sternal dose parameters and $\geq$ grade 2 acute hematological toxicity and leukopenia

Parameters	B	S.E.	Wald	P	OR	95%CI
$\geq$ 2 grade acute hematological toxicity						
V ₂₀	0.160	0.101	2.519	0.112	1.174	0.963~1.431
V ₃₀	0.168	0.080	4.367	0.037	1.183	1.010~1.385
$\geq$ 2 grade WBC toxicity						
V ₁₀	0.066	0.068	0.948	0.33	1.068	0.935~1.220
V ₂₀	0.042	0.103	0.167	0.683	1.043	0.853~1.276
V ₃₀	-0.199	0.138	2.063	0.151	0.820	0.625~1.075
V ₄₀	0.322	0.156	4.268	0.039	1.379	1.017~1.872
D ₆₀	-0.004	0.002	3.566	0.059	0.996	0.992~1.001
D ₈₀	0.005	0.002	4.564	0.033	1.005	1.000~1.010

采用 ROC 曲线分析发生 $\geq$ 2 级急性血液学毒性时胸骨 V₃₀ 的 cutoff 值, 曲线下面积为 0.70 ($P=0.011$), 计算出 V₃₀ 的 cutoff 值为 24.38cm³ (敏感性=51.6%, 特异性=92.3%), V₃₀ $\geq$ 24.38cm³ 组患者的 $\geq$ 2 级急性血液学毒性明显高于 V₃₀<24.38cm³ 组患者

(52% vs 8%, $P=0.001$)。同理通过 ROC 曲线分析发生 $\geq$ 2 级白细胞降低组胸骨 V₄₀ 的 cutoff 值, 曲线下面积为 0.817 ($P=0.000$), 计算出 cutoff 为 6.48cm³ (敏感性=85.4%, 特异性=72.4%), V₄₀ $\geq$ 6.48cm³ 组患者的 $\geq$ 2 级白细胞降低明显高于 V₄₀<6.48cm³ 组患者 (61% vs 32%, $P=0.035$) (Figure 1, 2)。

2.3 剂量学参数与血细胞最低值的线性关系

胸骨 V₂₀ ($\beta=-0.298$, $P=0.026$)、V₃₀ ($\beta=-0.334$, $P=0.012$) 与白细胞最低值存在负向相关, V₄₀ ($\beta=-0.236$, $P=0.080$) 与白细胞最低值存在负性相关趋势; V₂₀ ($\beta=-0.271$, $P=0.043$) 与中性粒细胞最低值存在负性相关; D_{max} ($\beta=0.277$, $P=0.039$) 与 RBC 最低值存在明显的负性相关, V₃₀ ($\beta=0.24$, $P=0.075$) 与 RBC 最低值存在负性相关趋势; V₅ ($\beta=-0.273$, $P=0.041$)、V₁₀ ($\beta=-0.370$, $P=0.005$)、V₂₀ ($\beta=-0.368$, $P=0.005$)、V₃₀ ($\beta=-0.274$, $P=0.041$)、D₂₀ ($\beta=-0.277$, $P=0.039$) 与淋巴细胞的最低值存在明显的负性相关, D_{mean} ($\beta=-0.248$, $P=0.065$)、D₈₀ ($\beta=-0.245$, $P=0.069$) 也存在负性相关趋势。

2.4 临床因素对血液学毒性的影响

研究年龄、身高、体重、体表面积、BMI、淋巴结清扫数目、淋巴结转移数目、化疗与放疗时间间隔、ki-67 共 9 项指标与发生血液学毒性的关系。以上指

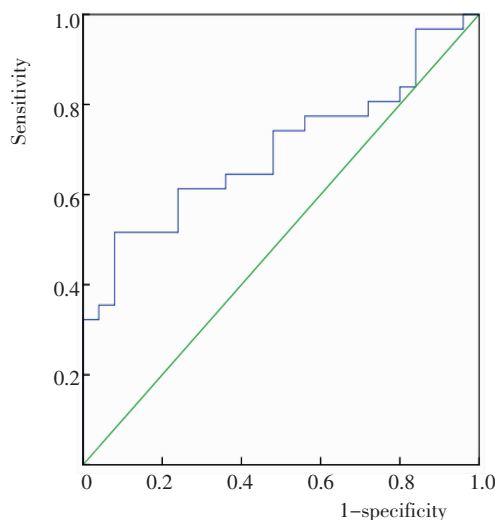


Figure 1 ROC curve of sternal V₃₀ for prediction of $\geq$ 2 grade hematological toxicity

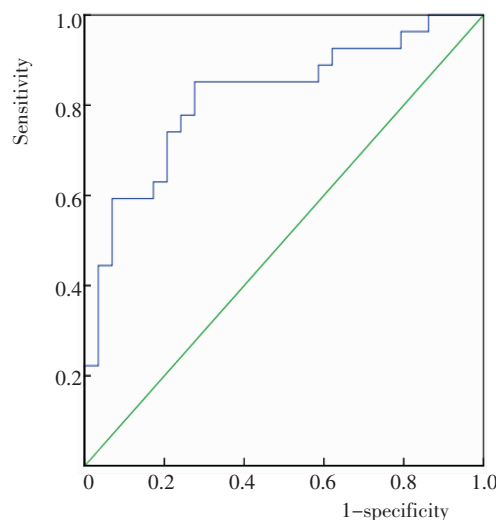


Figure 2 ROC curve of sternal V₃₀ for prediction of $\geq$ 2 grade leukopenia

Table 5 Effects of clinical and pathological characteristics on blood cells

Parameters	≥2 grade leukopenia				≥2 grade neutropenia			
	Negative	Positive	Z/t	P	Negative	positive	Z/t	P
Age(years)	52±12	49±10	1.096	0.278	50±12	49±10	0.206	0.838
Height(cm)	158.0(155.0~160.0)	160.0(157.0~163.0)	-1.691	0.091 ^a	160.0(156.0~162.0)	158.0(150.0~160.0)	-1.368	0.171 ^a
Weight(kg)	63.0±9.0	65.4±9.3	-0.889	0.378	64.9±9.6	60.6±7.1	1.2	0.235
BSA(m ²)	1.6±0.1	1.7±0.1	-0.888	0.379	1.6±0.1	1.6±0.161	1.37	0.176
BMI(kg/m ²)	25.5±3.5	25.8±3.3	-0.341	0.734	25.7±3.5	24.9±2.3	0.656	0.514
NLND	23(14~30)	21(18~28)	-0.338	0.735 ^a	21(18~28)	24(18~37)	-0.915	0.36 ^a
NLNM	5(3~16)	5(3~10)	-0.045	0.964 ^a	5(3~12)	4(2~5)	-1.411	0.158 ^a
CRI(d)	19.0±8.3	18.0±10.0	0.047	0.963	20.0±10.0	12.0±7.0	2.131	0.038 [*]
Ki-67(%)	35.0(20.0~40.0)	30.0(20.0~50.0)	-0.962	0.336 ^a	30.0(20.0~40.0)	53.0(43.0~60.0)	-2.679	0.007 ^a

Notes:BSA:body surface area;NLND:number of lymph node dissection;NLNM:number of lymph node metastasis;CRI:chemotherapy -radiotherapy interval.The row data superscript "a" was non-normal distribution,the rank-sum test was applied and the data was represented by the median (25%~75% range).The rest of the data were normally distributed,and the independent sample t test was used for statistics,and the data were expressed as mean ± standard deviation. *:P<0.05

标对是否发生≥2级血液学毒性、白细胞降低均无影响;化疗与放疗间隔时间越大($P=0.038$)、ki-67阳性率越高($P=0.007$)越易发生≥2级中性粒细胞降低(Table 5)。经过 Logistic 回归进一步分析高 ki-67可增加≥2级中性粒细胞降低($P=0.016$);经过 ROC 曲线分析得出 ki-67 曲线下面积为 0.805($P=0.006$),计算出 cutoff 值为 48%,ki-67≥48%与<48%相比发生≥2级中性粒细胞降低分别为(55% vs 5%, $P<0.001$)。

2.5 影响胸骨 V_{30} 、 V_{40} 的临床因素

研究年龄、身高、体重、体表面积、BMI、胸廓左右径、前后径、胸廓比对胸骨 V_{30} 、 V_{40} 的影响。胸廓比、BMI 与 V_{40} 呈负相关($P=0.019$ 、 $P=0.45$),与 V_{30} 呈负相关趋势($P=0.087$ 、 $P=0.072$)(Table 6)。

Table 6 Influencing factors of V_{30} and V_{40}

Parameters	V_{30}		V_{40}	
	Coefficient	P	Coefficient	P
Age	0.049	0.720	0.118	0.386
Height	0.232	0.085	0.120	0.377
Weight	-0.087	0.524	-0.184	0.175
BSA	-0.029	0.833	-0.137	0.314
BMI	-0.242	0.072	-0.258	0.045
LRSD	-0.101	0.457	-0.225	0.095
APSD	0.085	0.535	0.180	0.185
TR	-0.231	0.087	-0.313	0.019

Notes:LRSD:left and right sternum diameter;APSD:anteroposterior sternum diameter;TR:thoracic ratio

3 讨论

骨髓对放射线十分敏感,淋巴细胞对放疗最为敏感,可以在放疗照射数小时内开始降低;粒细胞和血小板对放疗中度敏感,照射后 2~5 周达到最低点;

血红蛋白可能在放疗后 8~12 周也不会出现最低值^[5]。本研究中发现淋巴细胞在放疗 1 周内即出现降低,此后随着放疗剂量的累积呈持续下降趋势,在放疗结束末期达到最低点;WBC 和 ANC、PLT 最低点均出现在放疗的第 4 周;RBC 和 HGB 在 12d 时出现一个低峰值,之后又呈稍回升趋势,考虑和既往多周期化疗引起的延迟效应相关,但是 76%的患者 HGB 最低值仍为正常。

在盆腔肿瘤中,如宫颈癌、结直肠癌、肛门癌、前列腺癌等同步放化疗中,降低骨髓受照射剂量及体积均可降低急性血液学毒性的发生。此类研究较多,如:Mell 等^[6-8]表明在宫颈癌、肛管癌患者中增加骨盆 V_5 、 V_{10} 、 V_{15} 、 V_{20} 、 V_{30} 可使 WBC 显著减少。Rose 等^[9]研究表明增加骨髓 V_{10} 、 V_{20} 剂量,≥3 级 WBC、急性血液学毒性的发生率可提高 3 倍。Albuquerque^[10]证明骨髓 $V_{20}>80\%$ 是≥2 级 WBC 毒性的危险因素。在胸部肿瘤放疗中,Matthew 等^[11]研究证明在局部晚期非小细胞肺癌患者中胸椎 V_{20} 和 V_{30} 分别是影响白细胞减少的独立危险因素。综上,表明减少骨髓低剂量体积的照射可明显降低血液学毒性的发生。本研究有类似结果: V_{30} 为≥2 级的急性血液学毒性发生的独立危险因素, $V_{30} \geq 24.38\text{cm}^3$ 组患者≥2 级急性血液学毒性明显升高。本研究还发现胸骨 V_{40} 为≥2 级 WBC 降低独立危险因素, $V_{40} \geq 6.48\text{cm}^3$ 组患者的≥2 级白细胞降低明显升高。这与以往大多数研究中低剂量体积参数与血液学毒性具有相关性的结论不同,可能是因为研究中 $V_{10} \leq 90\%$ 的病例数较少^[12]。早期 Mauch^[5]等研究表明当较大的骨髓体积受到超过 30~40Gy 照射后,即开始出现血细胞的减少。以

此也证明了高剂量骨髓体积的同样可造成骨髓抑制的发生。

放疗对胸骨影响的研究目前较少:国内学者^[13]探索研究在食管癌术前同期放化疗中,胸骨 V_{20} 、 V_{25} 、 V_{30} 、 V_{35} 增加 2 级以上血液学毒性的发生率情况。另一项^[14]有关食管癌单纯放疗的研究表明胸骨 D_{mean} 、 V_{20} 、 V_{30} 对是否发生骨髓抑制有影响。而 Deek 等^[15]研究局部晚期非小细胞肺癌时发现胸骨、肋骨及锁骨受照剂量与急性血液学毒性的发生无关,这可能是因为此研究中分析的是骨髓受量与 ≥ 3 级血液学毒性的关系,而本研究分析了胸骨受量与 ≥ 2 级血液学毒性的关系。本研究还得出胸骨 V_{20} 、 V_{30} 与白细胞最低值存在负向相关; V_{20} 与中性粒细胞最低值存在明显的负性相关。Deek 等^[15]、Mell 等^[16-8]也有类似结果。

我们又进一步探讨了影响胸骨剂量的因素,包括身高、体重、BMI、胸廓比例等。本研究得出胸廓比、BMI 与 V_{40} 呈负性相关,未查阅到直接支持此结论的相关文献,原因推测如下:人体胸廓外形及胸壁组织的不规则性,体重、BMI 等均可影响靶区及周围组织剂量的适形度及均匀度。相关研究表明^[16],BMI、胸廓横径与内乳淋巴区剂量呈负相关,而内乳淋巴结又称胸骨旁淋巴结(胸骨外缘 1cm 范围内)紧邻胸骨,可推测胸骨与内乳淋巴结区在某些区域有相似剂量分布,进一步推测 BMI、胸廓横径(本研究为胸廓比、胸廓横径与纵径之比)与胸骨受照剂量 V_{40} 可能呈负相关。以上结果为小样本回顾性研究得出,仍需大量前瞻性试验进一步证实。

尽管本研究未得出胸骨剂量参数与 ≥ 2 级中性粒细胞降低有关系,但是可以发现与中性粒细胞减少相关的临床因素:①高 ki-67 可增加 ≥ 2 级中性粒细胞毒性的发生可能。笔者分析原因可能为:ki-67 越高肿瘤恶性程度越高^[17],肿瘤增殖越活跃,对放射线越敏感。而相关研究^[18]表明外周血中性粒细胞与肿瘤细胞有一定的基因同源性及相似的遗传多态性。进而推测中性粒细胞可能有与肿瘤细胞类似的放射线敏感性,中性粒细胞与高度恶性的肿瘤细胞类似,对放射线更敏感,但是此结论仍需进一步开展研究加以证明。Ki-67 $\geq 48\%$ 发生 ≥ 2 级中性粒细胞降低的比例明显升高。②本研究中化疗与放疗的间隔时间在 ≥ 2 级中性粒细胞降低和 < 2 级中性粒

胞降低患者中分别为 20d 和 12d,乳腺癌术后辅助化疗与放疗间隔时间没有具体标准,本研究可为临床上选择更合适的放疗时机提供参考。但以上均为小样本回顾性研究,结论有待考证。

本研究观察到在放疗期间淋巴细胞计数出现较为严重的减少,所有患者均出现淋巴细胞毒性,Ⅲ级及以上为 34 例(60.7%)。淋巴细胞降低同样需引起我们的重视,因为淋巴细胞是机体重要的免疫细胞,与肿瘤的发生发展密切相关。淋巴细胞占免疫微环境的 70%~80%,其通过特异性免疫,在机体抗肿瘤中发挥主要作用。T 淋巴细胞通过细胞免疫直接靶向杀伤细胞及释放各种细胞因子扩大和增强免疫效应。B 淋巴细胞通过产生抗体与肿瘤抗原结合发挥体液免疫作用^[19]。分子免疫治疗的 PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein 1/ligand 1)抑制剂就是通过解除肿瘤细胞对 T 细胞的抑制,从而发挥淋巴细胞强大的抗肿瘤作用。由此可见 T 细胞在抗肿瘤及分子免疫治疗中作用巨大,研究表明,T 细胞在肿瘤周围浸润的数量与免疫治疗的疗效成正相关^[20]。另外中粒细胞、单核细胞中的巨噬细胞均可通过非特异性免疫发挥抗肿瘤作用,是免疫微环境中不可或缺的一部分^[21-23]。综上,胸骨受照射后机体免疫细胞的减少,会使机体免疫抗肿瘤能力下降,从而不利于肿瘤的控制。本研究重点为探讨胸骨放射剂量学与急性血液学毒性的关系,与免疫功能的具体关联有待开展进一步研究。

综上所述,对于乳腺癌术后辅助放疗的患者,降低胸骨受照剂量可减少 2 级及以上急性血液学毒性的发生率,可以为临床医师勾画靶区时提供一定参考。同时患者的临床因素也在一定程度上影响急性血液学毒性的发生,在较低 BMI、较小胸廓比、高 ki-67、放化疗时间间隔较短时,要更加关注患者放疗期间的血液学指标变化。本研究尚存在不足之处:①本研究为小样本回顾性分析,会存在选择偏倚;②本文仅研究了胸骨剂量参数与 ≥ 2 级血液学毒性发生率的关系,可能增加了两者之间的关联强度;③本文中采用胸骨外轮廓定义骨髓,无意间增大了骨髓的体积,同时勾画靶区时在 CT 上无法区分胸骨区造血的红骨髓和非造血的黄骨髓,这些都会在一定程度上影响结果。目前此类研究尚有限,仍然需要大样本的回顾性及前瞻性研究。

参考文献:

- [1] Global cancer statistics 2018: incidence and death of breast cancer [J]. Chinese Journal of Mammary Diseases (Electronic Version), 2018, 12 (6): 375-375. [2018 年全球癌症统计: 乳腺癌发病和死亡人数统计[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(6): 375-375.]
- [2] Dvm A J, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 65(2): 87-108.
- [3] Xu YW, Huang CQ. Comparison of dosimetry between conventional conformal radiotherapy and three-dimensional intensity-modulated radiotherapy for breast cancer [J]. Advances in Biomedical Engineering, 2012, 33 (3): 176-178. [徐宜武, 黄传钱. 乳腺癌传统适形放疗与三维调强放疗剂量学比较[J]. 生物医学工程学进展, 2012, 33(3): 176-178.]
- [4] Wang J, Shi M, Ling R, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial [J]. Radiother Oncol, 2011, 100(2): 200-204.
- [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.
- [6] Mell LK, Schomas DA, Salama JK, 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(5): 1431-1437.
- [7] Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC, 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.
- [8] Mell LK, Tiriyaki H, Ahn KH, 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(5): 1504-1510.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Deek MP, Benenati B, Kim S, et al. Thoracic vertebral body irradiation contributes to acute hematologic toxicity during chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 94(1): 147-154.
- [12] 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.
- [13] Ge XK, Song YZ, Zhen CJ, et al. Relationship between bone marrow exposure dose parameters and hematological toxicity in locally advanced esophageal and gastric junction adenocarcinoma [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2017, 44(12): 804-810. [葛雪珂, 宋玉芝, 甄婵军, 等. 局部进展期食管胃结合部腺癌术前放化疗骨髓受照剂量参数与血液学毒性的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(12): 804-810.]
- [14] Zhu YY, Chen J, Cheng HH, et al. Relationship between sternal radiation dose and bone marrow suppression in radiotherapy for esophageal cancer [J]. Modern Oncology, 2013, 21(3): 555-556. [朱云云, 陈杰, 程惠华, 等. 食管癌放疗胸骨受照射剂量与骨髓抑制的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(3): 555-556.]
- [15] Deek MP, Benenati B, Kim S, et al. Thoracic vertebral body irradiation contributes to acute hematologic toxicity during chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 94(1): 147-154.
- [16] Wang W, Meng YT, Sun T, et al. Study on the influence factors of unplanned exposure dose in patients with breast cancer after mastectomy and radiotherapy [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2018, 27 (8): 744-748. [王伟, 孟英涛, 孙涛, 等. 乳腺癌乳房切除术后放疗患者内乳淋巴引流区非计划性受照剂量影响因素探讨[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(8): 744-748.]
- [17] Yuan L, Zhou WH, Zhao WW, et al. Expression of Ki67 in breast cancer tissues and its clinical significance [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38 (11), 1464-1467. [袁琳, 周文辉, 赵卫卫, 等. Ki67 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(11), 1464-1467.]
- [18] Zhou YJ, Lu XW. Effect of chemotherapy-induced neutropenia on prognosis in triple negative breast cancer patients [J]. Journal of Medical Research, 2016, 45(12): 125-129. [周彦君, 陆肖玮. 三阴性乳腺癌患者化疗诱发中性粒细胞减少症对预后的影响 [J]. 医学研究杂志, 2016, 45(12): 125-129, 96.]
- [19] Liu T, Zhang QY. Advances in immunotherapy for breast cancer [J]. China Cancer, 2016, 25(10): 799-804. [刘涛, 张清媛. 乳腺癌免疫治疗研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2016, 25(10): 799-804.]
- [20] Wang WJ, Chen DL, Zhao YH, et al. Research progress of tumor infiltrating lymphocytes in the microenvironment of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2019, 35 (2): 122-128. [王文佳, 陈东来, 赵裕欢, 等. 食管鳞癌微环境中肿瘤浸润淋巴细胞的研究进展 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2019, 35(2): 122-128.]
- [21] Chen Y, Liao ZJ, Xu R. Role of tumor-related macrophages in tumor invasion and metastasis [J]. Labeled Immunossays and Clinical Medicine, 2019, 5: 897-900. [陈勇, 廖子君, 徐瑞. 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤浸润转移过程中的作用 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 5: 897-900.]
- [22] Chi JQ, Li QW, Hu KW. Research progress on the relationship between immune microenvironment and prognosis of non-small cell lung cancer [J]. China Cancer, 2017, 26 (9): 714-720. [迟佳琦, 李泉旺, 胡凯文. 免疫微环境与非小细胞肺癌预后关系的研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2017, 26(9): 714-720.]
- [23] Tan LY, Wang Y, Zhong WJ, et al. Immune microenvironment of breast cancer and its application in clinical immunotherapy [J]. Chinese Journal of Mammary Diseases (Electronic Edition), 2018, 12(3): 43-49. [谭璐媛, 王妍, 钟文静, 等. 乳腺肿瘤免疫微环境及其在临床免疫治疗中的应用 [J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(3): 43-49.]