

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2022.04.007

盆腔肿瘤放化疗与骨髓抑制相关性的研究进展

汤婷^{1,2}, 肖泽民^{1,2}, 田伟², 黄大元¹, 杜阳峰²

(1. 吉首大学医学院, 湖南吉首 416000; 2. 常德市第一人民医院 肿瘤科, 湖南常德 415000)

【摘要】 局部进展期和中晚期直肠癌、宫颈癌患者的主要治疗手段为同步放化疗。骨盆是全身造血骨髓分布比例最大的区域,也是盆腔肿瘤患者放疗时无法避免的区域。同步放化疗在提高疗效的同时也增加了血液毒性的发生率,一旦出现严重骨髓抑制,会导致治疗中断,延长治疗时间,最终可能影响疗效。骨髓抑制风险识别是肿瘤放化疗治疗中亟须解决的一个重要问题。该文从放疗技术、放疗剂量学参数和化疗方案等方面对国内外肿瘤放化疗与骨髓抑制相关性的研究现状进行综述,为构建我国骨髓抑制预测模型提供参考,以便早期识别高危人群,进行针对性的预防和治疗。

【关键词】 盆腔肿瘤; 放化疗; 骨髓抑制

【中图分类号】 R14, R73

【文献标志码】 A

文章编号: 1674-1242(2022)04-0238-08

Research Progress of the Correlation Between Radiotherapy and Chemotherapy and Bone Marrow Suppression in Pelvic Tumors

TANG Ting^{1,2}, XIAO Zemin^{1,2}, TIAN Wei², HUANG Dayuan¹, DU Yangfeng²

(1. Jishou University of Medicine, Jishou, Hunan, China 416000; 2. Department of Medical Oncology, The First People's Hospital of Changde City, Changde, Hunan 415000, China)

【Abstract】 Concurrent radiotherapy and chemotherapy is the main treatment for patients with rectal cancer and cervical cancer during locally advanced and middle to advanced. The pelvis is the largest proportion of hematopoietic bone marrow in the whole body, and it is an unavoidable area of radiotherapy for pelvic tumor patients. Concurrent radiotherapy and chemotherapy can improve the curative effect, but also increase the incidence of hematologic toxicity. Once severe bone marrow suppression occurs in concurrent radiotherapy and chemotherapy, the treatment will be interrupted, the time of treatment will be prolonged, and ultimately affect the curative effect. Bone marrow suppression risk identification are the important issues that need to be solved in the tumor radiation and chemotherapy treatment. This paper reviewed the research status of the correlation between radiotherapy and chemotherapy and bone marrow suppression in pelvic tumors at home and abroad from the aspects of radiotherapy technology, radiotherapy dosimetry parameters, chemotherapy regimens and so on. We aimed to provide reference for the construction of a prediction model of bone marrow suppression in our country, in order to identify high-risk groups early, formulate prevention and treatment.

【Key words】 Pelvic Tumor; Radiotherapy and Chemotherapy; Bone Marrow Suppression

1 引言

盆腔肿瘤(如直肠癌、宫颈癌等)是常见的

恶性肿瘤。2020年,直肠癌的发病率在恶性肿瘤中居第8位,死亡率居第9位;宫颈癌的发病率

收稿日期: 2022-11-22

基金项目: 湖南省科技创新计划项目(2020SSK50204), 常德市科学技术局技术与开发资金项目(2019S165)

作者简介: 汤婷(1996—), 女, 湖南省常德市人, 硕士研究生在读, 从事肿瘤学研究, E-mail: tt192012@163.com

通信作者: 杜阳峰, 男, 副主任医师, 硕士研究生, 从事肿瘤学研究

在恶性肿瘤中居第9位，死亡率居第10位，居全球女性生殖道恶性肿瘤之首^[1]。近年来，恶性肿瘤发病率和死亡率呈持续上升趋势，已成为严重威胁人群健康的主要公共卫生问题之一。化学药物治疗和放射治疗是肿瘤治疗的两大基石，骨髓抑制是肿瘤放化疗常见的不良反应，放化疗在提高盆腔肿瘤患者总生存率、局部控制率和改善肿瘤预后的同时，也增加了骨髓抑制的发生率。骨髓抑制的发生往往会干扰肿瘤治疗计划，影响患者预后。因此，找到在肿瘤放化疗中与骨髓抑制有关的临床因素或物理因素，早期对肿瘤放化疗患者进行骨髓抑制评估，并根据骨髓抑制发生风险进行预防和治疗，对提高治疗疗效、提高生存质量和降低死亡率具有重要意义。本文对国内外盆腔肿瘤放化疗与骨髓抑制相关性的研究现状进行综述，旨在为骨髓抑制预测模型的构建及临床应用提供参考。

2 肿瘤放化疗所致骨髓抑制的特点

骨髓是人体主要的造血器官，包括造血细胞和造血微环境两大部分。造血过程是指各类造血细胞发育和成熟的过程，一般可分为三个阶段，即造血干细胞、造血祖细胞和前体细胞。造血微环境又称“造血干细胞龛”，由骨髓中造血干细胞周围的支持细胞组成，参与造血干细胞的维持、自我更新和定向分化。在正常生理情况下，造血祖细胞的增殖分化可以满足机体正常需求，然而，造血祖细胞的自我更新能力有限，一旦机体需要，造血干细胞就可以通过自我更新、增殖分化促进造血祖细胞恢复骨髓造血功能。骨髓窦状内皮细胞通过分泌因子调节造血干细胞的自我更新和增殖分化，常见的调节因子有血管内皮生长因子受体(VEGFR-2)、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF2)、E-选择素(E-selectin)、胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP2)、血管生成素1(Ang1)等。骨髓组织中大量的窦状血管为窦状内皮细胞和造血干细胞的相互作用提供了场所。有研究表明^[2]，骨髓造血组织对肿瘤放化疗高度敏感，同步放化疗造成毛细血管通透性增加、窦状内皮细胞肿胀，造血干细胞可通过快速增殖修复、恢复骨髓造血功能，然而高剂量放化疗会严重损伤造血干细胞，降低造血干细胞的增殖和自我更新能力，使其数量减少，并通过BCL-2和p53/ASPP1启动早期凋亡过程，

诱导造血干细胞衰老、凋亡。高剂量放化疗也会干扰造血微环境，造成活性氧(ROS)的异常堆积并干扰DNA和蛋白质的结构和功能，最终引起细胞损伤或死亡，同时也会严重损伤骨髓血管和血窦，脂肪细胞浸润，逐渐导致骨髓纤维化，正常造血干细胞不能迁入受照区，最终导致整个造血系统的造血功能完全丧失。

3 盆腔肿瘤放疗导致的骨髓抑制风险

3.1 放疗技术对骨髓抑制风险的影响

随着放射物理学及计算机的高速发展，三维适形放疗(3D-CRT)、立体定向放疗(SBRT)、适形调强放疗(IMRT)、容积弧形调强放疗(VAMT)和图像引导放疗(IGRT)等放疗技术已广泛应用于临床。3D-CRT利用CT图像重建肿瘤靶区三维结构，通过设置不同的照射野，并采用多叶光栅技术使照射野与靶区投影的形状相一致，降低周围正常组织的受量。IMRT通过对不同入射方向照射野内的剂量率进行调整，从而以非均匀剂量率的射野对肿瘤靶区进行照射，它比3D-CRT靶区剂量分布得更均匀。而VMAT技术能够使加速器在剂量率、机架角度、多叶准直器角度和旋转速度连续动态变化的情况下对靶区进行照射。国内外研究学者^[3-4]发现，IMRT和VMAT在靶区剂量适形度和保护危及器官方面较3D-CRT具有一定优势。国内一项研究^[5]发现，与IMRT相比，VMAT不仅可以减少放射性骨髓抑制，而且照射时间短，受到低剂量辐射的危及器官体积小，可降低放射并发症发生率，受到中高剂量的计划靶区体积大，可提高肿瘤局部控制率。然而，另一项研究^[6]发现，IMRT相比VMAT对危及器官具有更好的保护作用。质子调强放疗(IMPT)提供了具有快速剂量衰减的适形剂量分布，在射程的末端会出现布拉格峰，但没有出口剂量。与光子治疗相比，质子治疗具有更高的放射生物学有效剂量，能进一步提高患者肿瘤局控率和生活质量。国外一项研究^[7]发现，IMPT和VMAT分别有99%和98%的计划靶区体积达到95%的处方剂量。IMPT组平均骨髓剂量为17.42 Gy，VMAT组平均骨髓剂量为30.76 Gy。研究发现，与VAMT相比，IMPT降低了整体骨髓剂量和危及器官剂量。另一项国外研究^[8]也发现，与VAMT相比，IMPT在

全骨髓照射治疗时显著降低了大多数危及器官的平均剂量。与光子治疗相比,质子治疗能提供更好的靶区剂量覆盖,增加对危及器官的保护。这些研究样本量较小,需要大规模研究进一步验证。

3.2 骨盆骨髓靶区勾画方式对骨髓抑制风险的影响

骨盆是全身造血骨髓分布比例最大的区域,约占50%,也是盆腔肿瘤患者放疗时无法避免的区域。骨髓分为有造血功能的红骨髓和含大量脂肪组织的黄骨髓。CT可以区分骨髓腔,但不能很好地区分功能性骨髓与非功能性骨髓。目前有几种常见的影像学方法[如磁共振成像(MRI)、¹⁸F-氟脱氧胸苷或脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描计算机断层显像(¹⁸F-FLT/ FDG PET/CT)和单光子发射计算机断层扫描(SPECT)等]可用于识别功能性骨髓。在MRI的T1WI脂肪抑脂序列中,骨髓腔内脂肪含量越高的部位信号强度越低,即黄骨髓呈低信号,红骨髓呈高信号。PET/CT使用的¹⁸F-FLT/ FDG在骨髓中生理性聚集,能被代谢活跃的功能性骨髓吸收。¹⁸F- FDG PET/CT通常通过不同的SUV值来区分功能性骨髓与非功能性骨髓,即通过PET/CT勾画盆腔骨髓并计算盆腔总骨髓平均SUV值,骨盆骨髓中大于或等于盆腔总骨髓平均SUV值的区域被定义为功能性骨髓。SEPECT使用的⁹⁹Tcm标记物能被功能性骨髓有效摄取,而不能被非功能性骨髓有效摄取。David等^[9]通过¹⁸F- FDG-PET/CT识别盆腔功能性骨髓,分析了盆腔肿瘤患者同步放化疗期间的骨髓抑制与盆腔功能性骨髓的相关性,发现同步放化疗前后盆腔功能性骨髓显著降低。Franco等^[10]研究发现功能性骨髓可以预测血细胞计数的最低点。功能性骨盆骨髓的平均剂量与白细胞、中性粒细胞和血小板计数最低点显著相关。尽管PET/CT识别功能性骨髓的特异性、敏感性较高,但我国大部分基层医院缺少相应设备,并且PET/CT费用昂贵,患者经济负担较重,所以在大部分地市级医院难以开展。骨盆骨髓(TBM)可分为以下三个子区域。腰骶骨髓(LSBM):包括椎骨(一般为L5)和整个骶骨;髂骨骨髓(IBM):从髂嵴延伸到股骨头上端;骨盆下部骨髓(LPBM):由坐骨、髌臼、双侧股骨头及股骨上端组成。Rose等^[11]研究发现,TBM、LSBM和IBM所受到的辐射剂量与血液毒性相关,提示了仅保留部分盆腔骨髓不能降

低骨髓抑制发生率。目前,关于选择盆腔骨性轮廓还是选择盆腔骨内低密度区域的骨髓腔代表骨盆造血骨髓进行骨盆骨髓靶区勾画尚存在争议。选择盆腔骨性轮廓相比于选择盆腔骨内低密度区域的骨髓腔代表骨盆造血骨髓,更具有靶区勾画简单易操作、重复性高的优点。

3.3 不同放疗剂量学参数对骨髓抑制风险的影响

一项系统性回顾分析^[12]了将BM定义为整个骨盆骨性轮廓的14项研究发现,BM-V10、BM-V20和BM-V40与急性血液学毒性(HT)显著相关,而将BM定义为低密度骨髓腔或功能性骨髓仅发现骨盆骨髓所受辐射剂量与HT相关。Xiang等^[13]通过多因素回归分析发现,BM-V20是发生3级HT的独立危险因素,而且如果保持BM-V20 < 71%,则可显著降低宫颈癌同步放化疗患者发生3级及以上HT的概率。国外一项研究^[14]也发现,将BM-V20限制在70%~75%以下有利于降低血液毒性。另一项国外研究^[15]发现,BM-V20 > 71.75%、BM-V30 > 49.75%和BM-V40 > 22.85%与HT显著相关。国内学者的回顾性分析研究发现,在直肠癌同步放化疗患者中,TBM-V30与急性骨髓抑制显著相关;在宫颈癌同步放化疗患者中,BM-V10是急性期骨髓抑制发生的独立危险因素。一项国外研究^[16]发现,在特定的骨盆亚区中,LSBM-V40对发生3级及以上HT有较强的预测作用。一项国内研究^[17]发现,与发生2级以下白细胞减少患者相比,发生2级及以上患者的IBM-V20、V25、V35、LPBM-V20、V25、V30和LSBM-V15、PBM-V15、V20明显升高。其中,IBM-V20和LSBM-V15是发生2级及以上白细胞减少的独立危险因素,IBM-V20、LSBM-V15和PBM-V20可作为急性骨髓抑制的预测因子。然而,因上述临床研究样本量较少,而且存在放射物理学参数划分不统一的问题,故对研究结果的可信度造成了影响。此外, Lee等^[18]发现,较小的盆腔骨髓体积更容易造成白细胞和中性粒细胞严重减少。当骨盆骨髓在接受大于等于30 Gy剂量时,骨盆体积大于等于750 cc的肛管癌患者在第3周时不会出现3级及以上白细胞减少或中性粒细胞减少,即当骨盆体积小于750 cc且避免30 Gy或更高剂量照射时,可以降低血液学毒性风险。受遗传和环境等因素的影响,不同

地区、不同人种的体型也不相同。国外临床研究发现盆腔肿瘤放疗患者与骨髓抑制相关的放疗剂量学参数不一定适合我国人群,但具有参考价值。限定骨髓剂量的调强放疗(BMS-IMRT)是为了在不影响计划靶区放射剂量覆盖率的情况下有效减少正常危及器官的辐射剂量,有研究^[19-20]表明,与BMS-IMRT相比,IMRT降低了骨髓在高剂量范围内的受照体积,降低了患者急性骨髓抑制的发生率。国际一项多中心前瞻性临床研究^[21-22]发现,PET/CT引导的BMS-IMRT与IMRT相比,可显著降低3级及以上中性粒细胞减少的发生率。

4 盆腔肿瘤化疗导致的骨髓抑制风险

4.1 化疗方案对骨髓抑制风险的影响

目前,我国专家共识及指南表明肿瘤化疗相关的骨髓抑制发生风险与化疗方案显著相关。根据美国国立综合癌症网络(NCCN)、中国临床肿瘤学会(CSCO)和国际妇产科联盟(FIGO)相关指南推荐,中晚期直肠癌、宫颈癌患者同步放化疗为其主要治疗手段。对于中晚期直肠癌患者,主要推荐以氟尿嘧啶为基础的化疗,包括卡培他滨或氟尿嘧啶或伊立替康联合卡培他滨周方案化疗。研究表明^[23],在进行局部晚期直肠癌新辅助同步放化疗时,卡培他滨与氟尿嘧啶在不良反应方面无明显差异。FOWARC研究^[24]的最终结果表明,在以氟尿嘧啶为基础的新辅助放化疗中加入奥沙利铂可以提高病理完全缓解(pCR)和降期率,但未改善远3年无进展生存期(DFS)或减少局部复发,反而增加了血液毒性。卡培他滨联合伊立替康同步放化疗的化疗剂量调整是基于UGT1A1基因分型,卡培他滨联合伊立替康与单用卡培他滨相比,3级及以上白细胞减少、中性粒细胞减少的发生率明显增加^[25]。一项长达14年的随访研究^[26]发现,在局部中晚期宫颈癌患者中,同步放化疗与单纯放疗相比能显著延长DFS和总生存期(OS)。对于中晚期宫颈癌患者,主要推荐以铂类为基础的化疗,顺铂的剂量限制毒性主要是肾毒性,卡铂的剂量限制毒性主要是骨髓抑制,卡铂的骨髓抑制比顺铂严重且血小板减少的不良反应发生率更高^[27]。亚洲妇科肿瘤学会(AGOG)的一项研究^[28]发现,顺铂联合吉西他滨同步放化疗组与单药顺铂同步放化疗组在3年OS和无进展生存期

(PFS)方面无明显差异,但顺铂联合吉西他滨同步放化疗更容易发生2级及以上的骨髓抑制,特别是2级及以上的中性粒细胞减少和血小板减少。国外学者^[29]对17篇文献进行Meta分析发现,含铂双药同步放化疗较含铂单药同步放化疗能明显改善局部晚期宫颈癌患者的OS和PFS,同时含铂双药同步放化疗的血液毒性相对增加。在精准医疗时代,我们需要结合患者自身情况,详细地评估其对治疗的耐受性,综合制订治疗方案。

4.2 生物标志物对骨髓抑制风险的影响

细胞因子可调节造血细胞的增殖分化,造血正向调控的细胞因子有促红细胞生成素(EPO)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、促血小板生成素(TPO)、白介素-11(IL-11)、干细胞因子(SCF)、FMS样酪氨酸激酶(FLT3)等;造血负向调控的细胞因子有肿瘤坏死因子(TNF- α 、TNF- β)、转化生长因子(TGF- β)、干扰素(IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ)、巨噬细胞炎症蛋白(MIP-1 α)等。G-CSF是临床最常用的一类预防和治疗实体瘤大剂量放化疗后所致骨髓抑制的细胞因子。G-CSF通过与细胞表面的G-CSFR结合,活化细胞内多条信号通路,刺激造血干祖细胞增殖分化,缩短细胞周期,增加外周血成熟粒细胞的释放,但G-CSF对放化疗后所致贫血和血小板减少无明显效果。血液制品输注是严重骨髓抑制治疗的基础,但存在严重不良反应,如过敏性休克、溶血反应和传播疾病等风险。国外学者^[30]讨论了通过阻断TGF- β 途径促进化疗后骨髓抑制的造血重建。国外学者Yashavardhan等^[31]通过建立动物辐射模型发现,经过电离辐射照射的小鼠与未经过电离辐射照射的小鼠相比,第1天的IL-6、G-CSF、GM-CSF、TNF- α 、IFN- γ 和IL-1 α 值显著升高。经过电离辐射照射的小鼠的CD34和干细胞抗原-1(Sca-1)值升高。临床上常用的炎性指标主要包括C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白介素6(IL-6)和血清淀粉样蛋白A(SAA)等。Blakely等^[32]通过建立动物辐射模型,研究了血液生物标志物(如细胞因子和炎性指标)与急性辐射综合征造血异常的相关性。该研究建立了三个模型:模型1包括CRP、IL-13和PCT;模型2包括FLT3-L、CD27、SAA和IL-6;模型3包括CD27、SAA、CD117和EPO。这三个模型预测急性辐射综合征

造血异常严重程度的置信度分别为 0.73、0.82 和 0.75，支持血液生物标志物可用来预测急性辐射综合征造血异常严重程度这一结论。Velardi 等^[33]研究发现，LHRH（促黄体生成素释放激素）拮抗剂可通过阻止早期造血祖细胞进入细胞周期来维持造血干细胞池的稳定，从而保护造血干细胞免受放疗的损害。

随着基因检测技术的进步，肿瘤诊治进入精准医疗时代，研究人员发现 SLC15A1、GSTP1 和 NUDT15 等基因的遗传多态性与肿瘤患者化疗后发生骨髓抑制相关，并可能成为预测骨髓抑制发生的基因生物标志物。Ren 等^[34]对中国汉族患者接受多西他赛诱导化疗后发生骨髓抑制的潜在生物标志物进行了系统研究，发现 SLC15A1、SLCO1A2、CYP2D6、FMO3、UGT1A1、NAT2、SULT2A1、PXR 和 HNF4 α 这些基因的单核苷酸多态性 (SNPs) 与多西他赛诱导化疗后发生骨髓抑制相关。其中，SLC15A1 rs2297322、PXR rs3732359 和 FMO3 rs2266782 可作为预测多西他赛诱导化疗后发生骨髓抑制的生物标志物。Lv 等^[35]通过 Meta 分析评价铂类药物引起的中性粒细胞减少症和血小板减少症与 GSTP1 rs1695 基因多态性之间的关系，发现 GSTP1 rs1695 基因多态性与铂类药物引起的中性粒细胞减少症显著相关，而与血小板减少症无关。国内学者^[36]探讨硫唑嘌呤代谢酶的遗传多态性与骨髓抑制不良反应的相关性时发现，NUDT15 多态性与硫唑嘌呤诱导的骨髓抑制不良反应相关。一项探讨直肠癌术后同步放化疗不良反应与凋亡通路相关基因的遗传变异的关系的研究^[37]发现，FAS rs1468063、APAF1 rs11296996 和 BAX rs4645904 与 2 级及以上骨髓抑制风险相关，凋亡通路相关基因 FAS、APAF1、BAX 的遗传变异可能成为预测直肠癌骨髓抑制发生的基因生物标志物。然而这些基因的遗传多态性与化疗后骨髓抑制的具体机制尚不明确，需要做进一步研究。

5 其他临床因素导致的骨髓抑制风险

国内外研究发现，年龄、性别、体表面积、肝肾功能，以及化疗前血红蛋白、白细胞、中性粒细胞及血小板水平等因素是导致骨髓抑制的危险因素。Lee 等^[18]发现，绝对单核细胞计数 (AMC) 最低点与绝对白细胞计数 (WBC) 最低点和绝对

中性粒细胞计数 (ANC) 最低点呈正相关。AMC 在 ANC 和 WBC 前呈下降和上升趋势。AMC 的变化趋势可作为 ANC/WBC 低谷发生的时间和严重程度及预防性 G-CSF 给药的有效预测指标。德国 CAO/ARO/AIO-94 III 期临床研究^[38]发现，654 例接受同步放疗的直肠癌患者中，女性患者的整体血液学毒性（包括白细胞减少、贫血和血小板减少）明显更高，特别是一过性白细胞减少和轻度贫血患者，而严重的白细胞减少仅限于男性。杨利等^[39]研究宫颈癌患者同期放化疗期间，发生严重骨髓抑制出现的时间一般为治疗开始后第 3 周，最低值出现的平均时间为治疗开始后第 6 周。国外研究^[18]发现，肛管癌放疗患者的白细胞、中性粒细胞和血小板在治疗的第 3 周达到最低点。治疗前的血红蛋白及血小板水平与治疗期间的骨髓抑制相关。国内研究学者^[40]发现，晚期非小细胞肺癌同步放化疗后，中性粒细胞减少症的危险因素包括年龄、白蛋白和体表面积；白细胞减少症的危险因素包括体力状态和骨转移；血小板减少症的危险因素包括年龄、性别和血清肌酐浓度。Nan Jiang 等^[40]研究了肾功能与骨髓抑制的相关性，通过多因素 logistic 回归分析发现尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、尿蛋白与肾功能相关，并建立了骨髓抑制预测模型。研究发现，随着 Cr 和尿蛋白水平的升高，发生化疗后骨髓抑制的风险相应增加。化疗药物几乎全部通过肾脏或肝脏代谢后排出体外。肾功能受损时，肾脏清除率减少，化疗药物消除减少，增加了体内化疗药物暴露时间，从而增加了血液毒性，即肾功能不全是发生化疗后骨髓抑制的危险因素。Lyman 等^[42]建立了化疗后中性粒细胞减少的预测模型，该研究发现，中性粒细胞减少与既往化疗史、化疗药物种类、化疗相对剂量强度、肝肾功能、白细胞计数、是否预防性使用 G-CSF 和是否使用免疫抑制剂相关。国内学者建立了卵巢癌化疗后发生骨髓抑制预测模型，该预测模型与是否复发、化疗周期、铂的相对剂量强度、前白蛋白、化疗前血红蛋白计数、既往发生骨髓抑制分度和是否使用 G-CSF 相关，在外部验证中，该预测模型具有较好的区分度，但对高风险人群存在预测过度的问题^[43-44]。

6 结论

白细胞作为机体固有免疫的重要组成部分，

其严重减少时患者易并发各种感染,若不及时治疗,感染可能迅速进展、恶化甚至致患者死亡。血小板参与凝血过程,血小板减少会增加出血风险,延长患者住院时间,增加治疗费用,降低放疗效果和影响预后。骨髓抑制是盆腔肿瘤放疗常见的不良反应之一。对此,我们可以整合国内外文献,对肿瘤放化疗所致骨髓抑制的危险因素进行比较分析,提取共性因素,为构建适合我国人群肿瘤放化疗所致骨髓抑制发生风险的预测模型奠定基础。在研究过程中,我们要充分考虑纳入的实验室指标是否具有实用性、特异性,是否简单易获取,以便在不增加患者经济负担的基础上,能有效筛选出肿瘤放化疗后发生骨髓抑制高风险人群。同时,在对放疗所致骨髓抑制的研究中,存在放射物理学参数划分不统一、骨盆靶区勾画方式不统一的问题,出现了不同研究的结论有所差异的情况,因此在研究过程中我们需要统一标准。

伴随着智能时代的到来,人工智能与大数据的结合无疑是未来预测模型发展的热门方向之一。肿瘤放化疗与骨髓抑制相关性的研究需要大规模的医疗数据支持,构建盆腔肿瘤放化疗骨髓抑制的预测模型,不仅为患者和家属提供了客观的数据指标,也为医护人员早期识别高危人群并进行针对性的预防和治疗提供了依据。然而,国内医疗信息大数据平台相对较少,所以我们要完善医疗信息化系统,加强与医疗大数据平台合作,进一步形成适合我国人群的骨髓抑制风险预测模型。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. **CA: a cancer journal for clinicians**, 2021,71(3): 209-249.
- [2] 方连英,王彦,徐畅,等. 电离辐射诱导造血干细胞损伤的分子机制研究进展 [J]. **基础医学与临床**, 2017,37(2):256-260. FANG Lianying, WANG Yan, XU Chang, *et al.* Research progress in molecular mechanism of hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation [J]. **Basic & Clinical Medicine**, 2017, 37(2):256-260.
- [3] GUY J B, FALK A T, AUBERDIAC P, *et al.* Dosimetric study of volumetric arc modulation with RapidArc and intensity-modulated radiotherapy in patients with cervical cancer and comparison with 3-dimensional conformal technique for definitive radiotherapy in patients with cervical cancer [J]. **Med Dosim**, 2016,41(1):9-14.
- [4] 杨东明,卢庆刚.“半野”三维适形放疗、固定野静态调强放疗和容积旋转调强放疗在中晚期宫颈癌治疗上的剂量学比较 [J]. **实用肿瘤学杂志**, 2020,34(3):244-248. YANG Dongming, LU Qinggang. Dosimetric comparison of “Half-field” three-dimensional conformal radiotherapy, static field IMRT and volume rotation IMRT in the treatment of advanced cervical cancer [J]. **Practical Oncology Journal**, 2020,34(3):244-248.
- [5] 刘路,王皓,杨瑞杰,等. 直肠癌术前固定野容积旋转调强放疗剂量学比较 [J]. **中华肿瘤防治杂志**, 2017,24(13):921-925+929. LIU Lu, WANG Hao, YANG Ruijie, *et al.* Dose comparison between fix-field IMRT and VMAT in pre-operation rectum cancer radiation therapy [J]. **Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment**, 2017,24(13):921-925+929.
- [6] 杨东明,卢庆刚. 直肠癌术前在无均整块器模式下容积弧形调强与固定野调强放疗计划的剂量学比较 [J]. **实用肿瘤学杂志**, 2020,34(2):181-184. YANG Dongming, LU Qinggang. Dosimetry comparison of volume-modulated intensity-modulated IMRT and fixed-field VMAT plans preoperative rectal cancer in the uniform monolithic mode [J]. **Practical Oncology Journal**, 2020,34(2):181-184.
- [7] MEIER T, MASCIA A, WOLF E, *et al.* Dosimetric Comparison of Intensity-Modulated Proton Therapy and Volumetric-Modulated Arc Therapy in Anal Cancer Patients and the Ability to Spare Bone Marrow [J]. **Int J Part Ther**, 2017,4(2):11-17.
- [8] ZURO D M, VIDAL G, CANTRELL J N, *et al.* Treatment planning of total marrow irradiation with intensity-modulated spot-scanning proton therapy [J]. **Front Oncol**, 2022,12:955004.
- [9] DAVID J M, YUE Y, BLAS K, *et al.* 18F-FDG PET Predicts Hematologic Toxicity in Patients with Locally Advanced Anal Cancer Treated with Chemoradiation [J]. **Adv Radiat Oncol**, 2019, 4(4):613-622.
- [10] FRANCO P, ARCADIPANE F, RAGONA R, *et al.* Dose to Pelvic Bone Marrow Defined with FDG-PET Predicts for Hematologic Nadirs in Anal Cancer Patients Treated with Concurrent Chemo-radiation [J]. **Cancer Invest**, 2018, 36(5):279-288.
- [11] ROSE B, MITRA D, HONG T S, *et al.* Irradiation of anatomically defined pelvic subsites and acute hematologic toxicity in anal cancer patients undergoing chemoradiation [J]. **Pract Radiat Oncol**, 2017,7(5):291-297.
- [12] 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.
- [13] XIANG X, DING Z, ZENG Q, *et al.* Dosimetric parameters

- and absolute monocyte count can predict the prognosis of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing concurrent chemotherapy and volumetric-modulated arc therapy [J] . **Radiat Oncol**, 2022, 17(1):48.
- [14] HARA JHL, JUTZY JMS, ARYA R, *et al.* Predictors of Acute Hematologic Toxicity in Women Receiving Extended-Field Chemoradiation for Cervical Cancer: Do Known Pelvic Radiation Bone Marrow Constraints Apply? [J] . **Adv Radiat Oncol**, 2022, 7(6):100998.
- [15] SINGAREDDY R, BAJWA HK, REDDY MM, *et al.* Dosimetric predictors of acute bone marrow toxicity in carcinoma cervix - experience from a tertiary cancer centre in India [J] . **Rep Pract Oncol Radiother**, 2021,26(2):259-265.
- [16] FRANCO P, RAGONA R, ARCADIPANE F, *et al.* Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity during concurrent intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for anal cancer [J] . **Clin Transl Oncol**, 2017,19(1):67-75.
- [17] LI N, LIU X, ZHAI F, *et al.* Association between dose-volume parameters and acute bone marrow suppression in rectal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy [J] . **Oncotarget**, 2017, 8(54):92904-92913.
- [18] LEE AY, GOLDEN DW, BAZAN JG, *et al.* Hematologic Nadirs During Chemoradiation for Anal Cancer: Temporal Characterization and Dosimetric Predictors [J] . **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 2017, 97(2):306-312.
- [19] 冯静, 林建海, 廖绍光, 等. 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 [J] . **国际放射医学核医学杂志**, 2020,44(3):143-150.
FENG Jing, LIN Jianhai, LIAO Shaoguang, *et al.* The relationship between bone marrow suppression and dose volume of bone marrow irradiation for the postoperative cervical cancer patients received intensity modulated radiotherapy [J] . **International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine**, 2020,44(3):143-150.
- [20] HUANG W, DANG J, LI Y, *et al.* Effect of Pelvic Bone Marrow Sparing Intensity Modulated Radiation Therapy on Acute Hematologic Toxicity in Rectal Cancer Patients Undergoing Chemo-Radiotherapy [J] . **Front Oncol**, 2021,11:646211.
- [21] MELL LK, SIRÁK I, WEI L, *et al.* Bone Marrow-sparing Intensity Modulated Radiation Therapy with Concurrent Cisplatin for Stage IB-IVA Cervical Cancer: An International Multicenter Phase II Clinical Trial (INTERTECC-2) [J] . **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 2017, 97(3):536-545.
- [22] WILLIAMSON CW, SIRÁK I, XU R, *et al.* Positron Emission Tomography-Guided Bone Marrow-Sparing Radiation Therapy for Locoregionally Advanced Cervix Cancer: Final Results From the INTERTECC Phase II/III Trial [J] . **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 2022, 112(1):169-178.
- [23] ZHU J, ZENG W, GE L, *et al.* Capecitabine versus 5-fluorouracil in neoadjuvant chemoradiotherapy of locally advanced rectal cancer: A meta-analysis [J] . **Medicine (Baltimore)**, 2019,98(17):e15241.
- [24] DENG Y, CHI P, LAN P, *et al.* Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial [J] . **J Clin Oncol**, 2019, 37(34):3223-3233.
- [25] ZHU J, LIU A, SUN X, *et al.* Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Neoadjuvant Chemoradiation with Capecitabine and Irinotecan Guided by UGT1A1 Status in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer [J] . **J Clin Oncol**, 2020, 38(36):4231-4239.
- [26] FACHINI AMD, ZULIANI AC, SARIAN LO, *et al.* Long-term outcomes of concomitant cisplatin plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage IIIB squamous cervical cancer: A randomized controlled trial [J] . **Gynecol Oncol**, 2021, 160(2):379-383.
- [27] OUN R, MOUSSA YE, WHEATE NJ. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists [J] . **Dalton Trans**, 2018, 47(19):6645-6653.
- [28] WANG CC, CHOU HH, YANG LY, *et al.* A randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with single-agent cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in patients with advanced cervical cancer: An Asian Gynecologic Oncology Group Study [J] . **Gynecol Oncol**, 2015, 137(3):462-467.
- [29] DENG T, GU S, WU J, YU Y. Comparison of platinum monotherapy with concurrent chemoradiation therapy versus platinum-based dual drug therapy with concurrent chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . **Infect Agent Cancer**, 2022, 17(1):18.
- [30] BRENET F, SCANDURA JM. Cutting the brakes on hematopoietic regeneration by blocking TGF β to limit chemotherapy-induced myelosuppression [J] . **Mol Cell Oncol**, 2015, 2(3):e978703.
- [31] YASHAVARDDHAN MH, SHARMA AK, CHAUDHARY P, *et al.* Development of hematopoietic syndrome mice model for localized radiation Exposure [J] . **Sci Rep**, 2021, 11(1):89.
- [32] BLAKELY WF, BOLDOC DL, DEBAD J, *et al.* Use of Proteomic and Hematology Biomarkers for Prediction of Hematopoietic Acute Radiation Syndrome Severity in Baboon Radiation Models [J] . **Health Phys**, 2018, 115(1):29-36.
- [33] VELARDI E, TSAI JJ, RADTKE S, *et al.* Suppression of luteinizing hormone enhances HSC recovery after hematopoietic

- Injury [J]. *Nat Med*, 2018,24(2):239-246.
- [34] REN W, ZHOU C, LIU Y, et al. Genetic associations of docetaxel-based chemotherapy-induced myelosuppression in Chinese Han population [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020,45(2):354-364.
- [35] LV F, MA Y, ZHANG Y, et al. Relationship between GSTP1 rs1695 gene polymorphism and myelosuppression induced by platinum-based drugs: a meta-analysis [J]. *Int J Biol Markers*, 2018,33(4):364-371.
- [36] CHEN ZY, ZHU YH, ZHOU LY, et al. Association Between Genetic Polymorphisms of Metabolic Enzymes and Azathioprine-Induced Myelosuppression in 1419 Chinese Patients: A Retrospective Study [J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:672769.
- [37] 尹露茜, 杨洁, 冯燕茹, 等. 凋亡通路基因的遗传变异与直肠癌患者术后同步放化疗不良反应有关 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020,42(5):376-382.
- YIN Luqian, YANG Jie, FENG Yanru, et al. Genetic variations in apoptosis genes are associated with acute adverse events in postoperative rectal cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2020,42(5):376-382.
- [38] HENDRIK ANDREAS WOLFF, LENA-CHRISTIN CONRADI, TIM BEISSBARTH, et al. Gender affects acute organ toxicity during radiochemotherapy for rectal cancer: Long-term results of the German CAO/ARO/AIO-94 phase III trial [J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2013,108(1): 48-54.
- [39] 杨利, 王骞, 陈仙, 等. 宫颈癌同步放化疗期间骨髓抑制的特点及影响因素分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019,27(23):4259-4263.
- YANG Li, WANG Qian, CHEN Xian, et al. The characteristics and influencing factors of bone marrow suppression during concurrent chemoradiotherapy for patients with cervical carcinoma [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2019,27(23):4259-4263.
- [40] NAN JIANG, XIAO-CEN CHEN, YUE ZHAO. Analysis of the risk factors for myelosuppression after concurrent chemoradiotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2013,21(3): 785-791.
- [41] ZHENG Z, ZHANG Q, HAN Y, et al. Predictive Model of Chemotherapy-Induced Myelosuppression for Patients with Esophageal Cancer [J]. *Cancer Control*, 2022,29:10732748221126929.
- [42] LYMAN GH, KUDERER NM, CRAWFORD J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy [J]. *Cancer*, 2011,117(9):1917-27.
- [43] 展静静. 卵巢癌紫杉醇联合铂化疗后骨髓抑制预测模型的建立 [D]. 云南: 昆明医科大学, 2019.
- ZHAN Jingjing. Predicting model of myelosuppression in ovarian cancer patients receiving paclitaxel plus platinum chemotherapy [D]. Yunnan: Kunming medical University, 2019.
- [44] 柏科春. 卵巢癌 TC 方化疗后骨髓抑制预测模型的外部验证 [D]. 云南: 昆明医科大学, 2021.
- BAI Kechun. External validation of predictive model of myelosuppression by paclitaxel plus platinum chemotherapy in ovarian cancer [D]. Yunnan: Kunming medical University, 2021.