

# 食管鳞癌适形调强放疗相关血液毒性的影响因素分析

施珊珊, 闵旭红

(安徽省胸科医院肿瘤放疗科, 安徽 合肥 230022)

**摘要:目的** 探讨食管鳞癌病人适形调强放疗相关血液毒性的影响因素。**方法** 回顾性分析 66 例食管鳞癌病人接受放疗后的血常规变化情况, 根据美国国立癌症研究所毒性标准将骨髓抑制程度分为正常(0 度)、轻度(I 度和 II 度)和重度(III 度和 IV 度), 研究性别、年龄、血清白蛋白、体质量指数、胸骨受量、是否手术、是否同步化疗等因素对血液毒性的影响。**结果** 白细胞、血红蛋白和血小板下降的发生率分别为 87.9% (58/66)、28.8% (19/66)、57.6% (38/66), 其中重度骨髓抑制白细胞、血红蛋白、血小板下降的发生率分别为 25.8% (17/66)、1.5% (1/66)、15.1% (10/66)。分析显示性别、年龄、血清白蛋白水平、是否手术对骨髓抑制的影响差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 体质量指数、胸骨受量、是否同步化疗对骨髓抑制的影响差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 食管鳞癌病人放疗过程中出现急性血液毒性比例较高, 体质量指数低、胸骨受量高、接受同步化疗增加重度血液毒性发生的概率, 合理评估病人状况、优化放疗方案、动态监测血常规可以降低和及时处理重度血液毒性。

**关键词:** 食管鳞癌; 适形调强放疗; 骨髓抑制; 影响因素

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.018

## The analysis of hematologic toxicity in intensity modulated radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma

SHI Shanshan, MIN Xuhong

(Department of Tumor Radiotherapy, Anhui Chest Hospital, Hefei, Anhui 230022, China)

**Abstract: Objective** To explore the influence factors of hematologic toxicity in intensity modulated radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** We retrospectively compared the blood-routine changes in 66 cases of esophageal squamous cell carcinoma underwent intensity modulated radiation therapy. Patients were divided into normal group, middle suppression group and severe suppression group according to toxicity standards of National Cancer Institute. Factors such as gender, age, serum albumin, body mass index, sternal irradiated dose, operation and chemotherapy were analyzed. **Results** The incidence of hematologic toxicity in leucopenia, hemoglobin and thrombocytopenia were 87.9% (58/66), 28.8% (19/66), 57.6% (38/66) respectively. Severe suppression of them were 25.8% (17/66), 1.5% (1/66), 15.1% (10/66). Body mass index, sternal irradiated dose and chemotherapy were correlated with hematologic toxicity. **Conclusion** Hematologic toxicity is normal in intensity modulated radiation therapy for esophageal squamous cell. Lower body mass index, high sternal irradiated dose and synchronous chemotherapy can increase hematologic toxicity. Severe suppression of hematologic toxicity can be decreased by reasonable accessing patients' condition and optimizing radiotherapy treatment.

**Key words:** Esophageal squamous cell carcinoma; Intensity modulated radiation therapy; Intensity modulated radiation therapy; Factors

放疗是治疗食管癌的主要手段之一, 在食管癌的综合治疗中占据重要位置<sup>[1]</sup>。但是在放疗过程中, 部分病人会发生不同程度的骨髓抑制, 这将会影响治疗效果, 导致部分病人放疗中断, 甚至严重骨髓抑制会导致病人感染、出血从而危及生命。笔者回顾了采用适形调强精确放疗治疗的 66 例发生不同程度急性血液毒性的食管鳞癌病人临床资料, 分析其中可能与放疗相关血液毒性的影响因素, 为降低食管鳞癌放疗血液毒性提供参考。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择安徽省胸科医院 2013 年 1 月—2016 年 5 月 66 例接受放疗的食管鳞癌病人纳入本研究, 其中男性 57 例, 女性 9 例, 平均年龄 ( $65.6 \pm 8.3$ ) 岁; 其中术后病人 40 例(包括术后复发病病人 20 例), 未手术病人 26 例。所有病例均经病理确诊为食管鳞癌, 放疗前评估所有病人均无放疗禁忌。按照世界卫生组织西太平洋地区肥胖特别工作组制定的亚洲成人标准进行体质量指数 (BMI) 分组,  $18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2} \leq \text{BMI} < 23.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  为正常组,  $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  为低体质量组,  $23.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2} \leq \text{BMI} < 25.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  为超重组,  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}$

·  $m^{-2}$  为肥胖组。本研究经安徽省胸科医院医学伦理委员会批准,病人均签署知情同意书。

**1.2 方法** 术后复发和未手术病人采用 CT 进行模拟定位,参考 CT 扫描图像及常规的食管钡餐透视影像,勾画大体肿瘤靶区(GTV),包括 CT 上可见的管壁增厚、管腔狭窄和向管腔外生长的肿瘤组织及纵隔淋巴结等。在 GTV 基础上前后左右外放 0.8 cm、上下 3 cm 勾画出临床靶区(CTV)。术后病人直接勾画 CTV。计划靶区一般在 CTV 基础上再外放 0.5 cm,总剂量为 54~60 GY/27~30 f,每次 2 GY,每周 5 次。记录病人放疗期间出现的骨髓抑制情况。

**1.3 毒性标准** 依据美国国立癌症研究所常用的毒性标准(CTC AE3.0 版)<sup>[2]</sup>评价骨髓抑制程度,分为正常(0 度)、轻度(I 度和 II 度)和重度(III 度和 IV 度)。胸骨受照射剂量测定方法:放疗医师勾画胸骨,范围包括胸骨柄、胸骨体、剑突三部分,放疗物理师利用 TPS 的计量体积直方图(DVH),测定胸骨受照射剂量中的平均剂量(Dmean)。

**1.4 统计学方法** 使用 SPSS19.0 统计学软件分析各项数据。病人年龄、白蛋白水平、BMI 和胸骨受量等计量资料均转化为分类资料:年龄以 70 岁为界值,白蛋白水平以正常值  $35 g \cdot L^{-1}$  为界值,BMI 以  $23.0 kg \cdot m^{-2}$  为临界值,胸骨受量以 5 000 cGy 为界值。单因素分析为秩和检验,多因素分析为非条件 Logistic 回归。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 骨髓抑制发生情况** 66 例病人白细胞、血红蛋白和血小板下降的发生率分别为 87.9% (58/66)、28.8% (19/66)、57.6% (38/66),其中重度骨髓抑制白细胞、血红蛋白、血小板下降的发生率分别为 25.8% (17/66)、1.5% (1/66)、15.1% (10/66),见表 1。病人骨髓抑制一般发生在放疗后 3 周内。4 例中断放疗,24 例经处理后完成治疗,无治疗相关死亡病人,8 例(12.1%)病人在放疗期间血常规完全正常。

表 1 66 例病人骨髓抑制发生情况/例(%)

项目	正常(0 度)	轻度		重度	
		I 度	II 度	III 度	IV 度
白细胞	8(12.1)	12(18.2)	29(43.9)	14(21.2)	3(4.6)
血红蛋白	47(71.2)	12(18.2)	6(9.1)	1(1.5)	0(0.0)
血小板	28(42.4)	19(28.9)	9(13.6)	9(13.6)	1(1.5)

## 2.2 各临床因素对骨髓抑制程度的单因素分析

根据临床实践,针对病人的骨髓抑制程度,共筛选出 7 个可能的影响因素,分别是性别、年龄、白蛋白水平、BMI、胸骨受量、手术与否、有无同步化疗。而骨髓抑制也体现为 3 个指标:白细胞抑制程度、血红蛋白抑制程度、血小板抑制程度。下面分别列示每个指标对其可能的影响因素的单因素分析结果。

**2.2.1 对白细胞抑制程度的分析** 以性别等 7 个指标作为可能影响的变量/因素,对病人白细胞抑制程度分别进行单因素分析。分析显示 BMI、胸骨受量及是否同步化疗对白细胞抑制程度的影响差异有统计学意义( $P < 0.05$ );性别、年龄、血清白蛋白水平及是否手术对白细胞抑制程度的影响差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但手术与否因素  $P$  值较小( $P = 0.094$ ),见表 2。

**2.2.2 对血红蛋白抑制程度的分析** 仿照“2.2.1”项进行单因素分析。结果显示 BMI、胸骨受量及是否同步化疗对血红蛋白抑制程度的影响差异有或接近统计学意义( $P < 0.05$  或  $P \approx 0.05$ );性别、年龄、血清白蛋白水平及是否手术对血红蛋白抑制程度的影响差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

**2.2.3 对血小板抑制程度的分析** 仿照“2.2.1”项进行单因素分析。结果显示 BMI、胸骨受量及是否同步化疗对血小板抑制程度的影响差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而性别、年龄、血清白蛋白水平及是否手术对血小板抑制程度的影响差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

## 2.3 各临床因素对骨髓抑制程度的多因素综合分析

骨髓抑制程度包括白细胞、血红蛋白及血小板抑制程度等 3 个指标。其中任一指标异常均可体现骨髓抑制,故将 66 例病人资料进行综合变换,设计应变量为是否有骨髓抑制,赋值 1 = 有骨髓抑制(3 个指标任一个异常),0 = 无(3 个指标均正常),进行多因素非条件 Logistic 分析。自变量为前述单因素分析中  $P < 0.05$  或接近 0.05 的各个临床因素/指标,分别为 BMI、胸骨受量、有无同步化疗等 3 个指标。此外,白细胞抑制单因素分析中,是否手术也出现较小的  $P$  值( $P = 0.094$ ),故也一并纳入。这些自变量经专业认定均无共线性。各赋值见表 5。回归采用向前法逐步添加和剔除变量。回归结果显示: BMI(下降)、胸骨受量(上升)、同步化疗(有)等 3 个指标/因素为诱发或影响骨髓抑制的独立危险因素( $P < 0.05$ ),其 OR 值均在 1.6 以上。而手术因素则在回归过程中因不显著而被剔除。

表2 各临床因素对白细胞抑制程度影响的单因素分析/例

项目	例数	白细胞抑制程度					Uc 值	P 值
		0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度		
性别							0.106	0.745
男	57	6	11	25	13	2		
女	9	2	1	4	1	1		
年龄/岁							0.007	0.933
<70	44	6	8	18	10	2		
≥70	22	2	4	11	4	1		
白蛋白/g·L <sup>-1</sup>							1.231	0.218
<35	18	1	3	8	4	2		
≥35	48	7	9	21	10	1		
BMI/kg·m <sup>-2</sup>							6.711	0.010
<23.0	37	4	3	16	12	2		
≥23.0	29	4	9	13	2	1		
胸骨受量 Dmean/cGy							10.356	0.001
<5 000	21	5	7	7	2	0		
≥5 000	45	3	5	22	12	3		
手术							2.808	0.094
是	40	2	6	21	10	1		
否	26	6	6	8	4	2		
同步化疗							9.803	0.002
是	19	1	1	7	8	2		
否	47	7	11	22	6	1		

表3 各临床因素对血红蛋白抑制程度影响的单因素分析/例

项目	例数	血红蛋白抑制程度					Uc 值	P 值
		0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度		
性别							0.080	0.777
男	57	41	10	5	1	0		
女	9	6	2	1	0	0		
年龄/岁							0.057	0.811
<70	44	31	8	4	1	0		
≥70	22	16	4	2	0	0		
白蛋白/g·L <sup>-1</sup>							0.437	0.509
<35	18	12	3	2	1	0		
≥35	48	35	9	4	0	0		
BMI/kg·m <sup>-2</sup>							8.365	0.004
<23.0	37	21	10	5	1	0		
≥23.0	29	26	2	1	0	0		
胸骨受量 Dmean/cGy							8.663	0.003
<5 000	21	20	1	0	0	0		
≥5 000	45	27	11	6	1	0		
手术							0.654	0.419
是	40	30	6	4	0	0		
否	26	17	6	2	1	0		
同步化疗							3.431	0.064
是	19	11	3	4	1	0		
否	47	36	9	2	0	0		

表4 各临床因素对血小板抑制程度影响的单因素分析/例

项目	例数	血小板抑制程度					Uc 值	P 值
		0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度		
性别							0.624	0.430
男	57	23	17	8	8	1		
女	9	5	2	1	1	0		
年龄/岁							0.151	0.900
<70	44	19	12	5	7	1		
≥70	22	4	2	1	2	0		
白蛋白/g·L <sup>-1</sup>							0.245	0.621
<35	18	7	5	3	2	1		
≥35	48	21	14	6	7	0		
BMI/kg·m <sup>-2</sup>							8.864	0.003
<23.0	37	11	10	7	8	1		
≥23.0	29	17	9	2	1	0		
胸骨受量 Dmean/cGy							9.075	0.003
<5 000	21	15	3	2	1	0		
≥5 000	45	13	16	7	8	1		
手术							0.647	0.421
是	40	18	12	5	5	0		
否	26	10	7	4	4	1		
同步化疗							11.145	0.001
是	19	3	6	3	6	1		
否	47	25	13	6	3	0		

表5 各临床因素对骨髓抑制程度的多因素 Logistic 分析结果

因素	赋值	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR	OR 95% 置信区间
BMI	1 = <23.0, 0 = ≥23.0	0.561	0.282	3.958	0.047	1.752	1.008 ~ 3.046
胸骨受量	1 = ≥5 000, 0 = <5 000	0.492	0.203	5.874	0.015	1.636	1.099 ~ 2.435
同步化疗	1 = 有, 0 = 无	0.925	0.426	4.715	0.030	2.522	1.094 ~ 5.812

### 3 讨论

肿瘤病人行放化疗经常会出现骨髓抑制,包括急性骨髓抑制和潜在骨髓损伤两种类型<sup>[3]</sup>,急性骨髓抑制一般发生在放化疗结束后很短时间内,通常可以通过应用造血生长因子(HGFs)来促进骨髓造血功能的恢复。然而,少数急性骨髓抑制的病人由于造血干细胞储备减少、造血功能损伤则会进展为潜在的骨髓损伤<sup>[4]</sup>。食管癌放疗中发生的急性骨髓抑制常常影响病人的治疗效果和生活质量。研究显示<sup>[5-7]</sup>,三维适形放疗(3DCRT)和适形调强放

疗(IMRT)在确保肿瘤靶区足够放疗剂量的同时,降低周围重要脏器(如心脏、肺、脊髓)接受照射的剂量和容积,以便保护这些重要脏器,本组病例均采用IMRT。

髂骨和胸骨均含有大量的骨髓组织,研究已经证实盆腔肿瘤在接受放疗过程中,髂骨骨髓受到辐射损伤后会产生明显的骨髓抑制<sup>[8]</sup>。同样胸骨骨髓受到一定程度辐射损伤后,也会发生骨髓抑制,从而增加食管癌放疗病人血液毒性的发生<sup>[9]</sup>。在本研究中,我们发现骨髓抑制程度与胸骨受量明显

相关,胸骨受量  $D_{\text{mean}} < 5\ 000\ \text{cGy}$  组发生严重骨髓抑制比例较胸骨受量  $D_{\text{mean}} \geq 5\ 000\ \text{cGy}$  组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明胸骨受到的高剂量( $D_{\text{mean}} \geq 5\ 000\ \text{cGy}$ )照射是引起急性骨髓抑制的重要因素。减少胸骨受照射剂量可以降低骨髓抑制发生概率,笔者认为在食管癌 IMRT 中,应该将胸骨进行限量保护。由于本研究入组的病例数偏少,未能提供确切的胸骨限量保护数值,有待今后进一步的前瞻性对照研究。

在食管癌放疗前、放疗中,及时有效的营养支持和干预可以改善病人的营养状态,提高病人对治疗的依从性及耐受性,减少毒副反应,对于保证病人治疗的完整性,提高病人的生活质量和改善生存期都具有积极意义<sup>[10]</sup>。BMI 是目前国际上常用的衡量人体营养状况以及是否健康的一个重要标准,是反映蛋白质能量型营养不良以及肥胖症的可靠指标,它的主要优点在于判断超重和体质量过低时减少了身高对体质量的影响。BMI 高低与多种肿瘤的进展相关<sup>[11-12]</sup>。本研究中单因素分析结果显示 BMI  $< 23.0\ \text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$  组严重血液毒性发生率高于 BMI  $\geq 23.0\ \text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$  组,这说明在食管癌放化疗病人中进行营养的干预,维持适当的 BMI 对于降低血液毒性、完成治疗疗程非常有益。

目前,食管癌术后同步放化疗的单臂研究结果表明术后同步放化疗较既往单纯手术有一定的生存获益<sup>[13-14]</sup>。同时,文献[15]研究结果证实同步放化疗已经视为非手术治疗的局部晚期食管癌的标准治疗方案。同步放化疗相关不良反应主要为白细胞降低及贫血,本研究中共有 19 例行同步放化疗,其中术后放化疗 8 例,单纯放化疗 11 例,出现严重骨髓抑制 10 例,与单纯放疗病人(7 例出现严重骨髓抑制)比较血液毒性明显增加。虽然同步放化疗增加急性血液毒性,但经积极对症和支持治疗后一般均能耐受。

综上所述,食管鳞癌病人放疗过程中出现急性血液毒性比例较高,增加重度血液毒性发生概率的关键因素包括低 BMI、高胸骨受量和接受同步化疗,因此需合理评估病人状况、优化放疗方案、动态监测血常规,尽量降低重度血液毒性并及时治疗。

### 参考文献

[1] KIM KH, CHANG JS, CHA JH, et al. Optimal Adjuvant Treatment for Curatively Resected Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Radiotherapy Perspective[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(1):168-177.

- [2] YOSHIDA K, YAMAZAKI H, NAKAMARA S, et al. Comparison of common terminology criteria for adverse events v3.0 and radiation therapy oncology group toxicity score system after high-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for prostate cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(4):2015-2018.
- [3] WANG Y, PROBIN V, ZHOU D. Cancer therapy-induced residual bone marrow injury-Mechanisms of induction and implication for therapy[J]. *Curr Cancer Ther Rev*, 2006, 2(3):271-279.
- [4] SHAO L, WANG Y, CHANG J, et al. Hematopoietic stem cell senescence and cancer therapy-induced long-term bone marrow injury[J]. *Transl Cancer Res*, 2013, 2(5):397-411.
- [5] WAN J, LIU K, LI K, et al. Can dosimetric parameters predict acute hematologic toxicity in rectal cancer patients treated with intensity-modulated pelvic radiotherapy [J]. *Radiation Oncology*, 2015, 10:162.
- [6] RATTAN R, KAPOOR R, BAHL A, et al. Comparison of bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy (IMRT) and three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) in carcinoma of anal canal: a prospective study [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(4):70.
- [7] ZHANG W, LIU X, XIAO Z, et al. Efficacy of intensity-modulated radiotherapy for resected thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(5):597-604.
- [8] 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.
- [9] 高飞, 贾霖, 杜小波, 等. 食管癌术后放疗胸骨保护与骨髓抑制的关系 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2015, 27(7):461-464.
- [10] BO Y, WANG K, LIU Y, et al. The Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Survival in Elderly Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients with Radiotherapy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0155903.
- [11] GENNARI A, AMADORI D, SCARPI E, et al. Impact of body mass index (BMI) on the prognosis of high-risk early breast cancer (EBC) patients treated with adjuvant chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 159(1):79-86.
- [12] BILLINGSLEY CC, CANSINO C, O'MALLEY DM, et al. Survival outcomes of obese patients in type II endometrial cancer: Defining the prognostic impact of increasing BMI [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(3):405-408.
- [13] ADELSTEIN DJ, RICE TW, RYBICKI LA, et al. Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(10):1264-1269.
- [14] DAIKO H, HAYASHI R, SAKURABA M, et al. A pilot study of post-operative radiotherapy with concurrent chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the cervical esophagus [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(4):508-513.
- [15] YAMASHITA H, NAKAGAWA K, TAGO M, et al. The intergroup/RTOG 85-01 concurrent chemoradiation regimen for Japanese esophageal cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2006, 53(72):863-868.