食管癌调强放疗118例患者急性中性粒细胞减少影响因素分析

顾　敏，鞠永健，王小博，李克新
（南通大学第二附属医院，江苏 南通 226001）

摘　要：［目的］分析引起食管癌调强放疗患者急性中性粒细胞减少的临床和剂量学因素，为急性中性粒细胞减少预防和治疗提供参考依据。［方法］选取2020年1月至2021年6月期间在南通大学第二附属医院行食管癌调强放疗患者118例，采集放疗前和放疗期间每周1次的外周血，根据美国肿瘤放射治疗协作组织（RTOG）急性血液学毒性进行急性中性粒细胞减少分级，比较急性中性粒细胞减少<Ⅱ度和≥Ⅱ度两组的临床和剂量学差异。多因素分析采用Logistic回归分析。［结果］118例患者中急性中性粒细胞减少症0度、Ⅰ度、Ⅱ度、Ⅲ度分别为70.33%、16.10%、12.71%、13.56%。急性中性粒细胞减少<Ⅱ度和≥Ⅱ度两组患者的病理分期（χ^2=15.545，P=0.001）、是否化疗（χ^2=19.279，P<0.001）等临床因素差异有统计学意义。两组患者的PTV平均剂量（t=5.677，P=0.019）、肋骨V20（t=6.209，P=0.014）、胸骨V20（t=5.992，P=0.016）等剂量学差异有统计学意义。多因素Logistic回归分析结果显示，化疗与≥Ⅱ度急性中性粒细胞减少显著性相关（OR=0.088，95%CI：0.016~0.476）（P<0.05）。［结论］食管癌调强患者急性中性粒细胞减少发生率较高，临床中应密切关注临床分期晚、同步化疗的患者；同时计划设计时应关注肋骨V20和胸骨V20受量。

主题词：食管癌；调强放疗；中性粒细胞；剂量学
中图分类号：R735.1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1671-170X(2022)11-0941-05
doi：10.11735/j.issn.1671-170X.2022.11.B009

Influencing Factors of Acute Neutropenia in 118 Esophageal Cancer Patients with Intensity Modulated Radiotherapy

GU Min, JU Yong-jian, WANG Xiao-bo, LI Ke-xin
(*The Second Affiliated Hospital of Nantong University*, *Nantong* 226001, *China*)

Abstract: [Objective] To analyze the influencing factors of acute neutropenia in esophageal cancer patients with intensity modulated radiotherapy (IMRT). [Methods] A total of 118 esophageal cancer patients who underwent IMRT in Nantong First People's Hospital from January 2020 to June 2021 were enrolled. Peripheral blood samples were collected once a week before and during radiotherapy. The acute neutropenia was graded according to the acute hematological toxicity standards of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Patients were divided into neutropenia < Ⅱ degree and ≥ Ⅱ degree groups. The factors influencing acute neutropenia were analyzed with multivariate Logistic regression analysis. [Results] Among 118 patients, there were 83(70.33%), 19(16.10%), 15(12.71%) and 16(13.56%) cases with acute neutropenia degree 0, Ⅰ, Ⅱ and Ⅲ, respectively. There were significant differences in pathological stage (χ^2=15.545, P=0.001), having chemotherapy (χ^2=19.279, P<0.001), the average dose of PTV (t=5.677, P=0.019), rib V20 (t=6.209, P=0.014), sternal V20 (t=5.992, P=0.016) in dosimetry factors between patients with neutropenia < degree Ⅱ and ≥ degree Ⅱ. Multivariate Logistic regression analysis showed that chemotherapy was significantly associated with ≥ grade Ⅱ acute neutropenia(OR=0.088, 95%CI: 0.016~0.476)(P<0.05). [Conclusion] The incidence of acute neutropenia is high in esophageal cancer patients with IMRT, and patients with late clinical stage and simultaneous chemotherapy are likely to develop neutropenia, also the dosemetric parameters of rib V20 and sternal V20 must be considered during the treatment plan design.

Subject words: esophageal cancer; intensity modulated radiotherapy; neutrophils; dosimetry

调强放射治疗（intensity-modulated radiation therapy，IMRT）已广泛应用于食管癌患者术后辅助放疗及根治性放疗，尤其对于不宜手术患者更是其主要的治疗手段，疗效确切[1-2]。由于大部分食管癌

通信作者：鞠永健，E-mail：juyongjian@aliyun.com
收稿日期：2022-08-12；**修回日期**：2022-09-27

患者手术或已经历过多周期的化疗，一般营养状况较差，导致放疗期间患者急性血液学毒性发生率较高，其中以白细胞和中性粒细胞损伤为主[3-4]，从而导致放射治疗中断，并影响疗效及预后。相关研究表明中性粒细胞作为血液循环中最丰富的白细胞，参与肿瘤的先天性和适应性免疫，同时与放疗密切相关，可作为生物标志物来预测疗效[5-7]。因此，对食管癌患者 IMRT 疗程中急性中性粒细胞减少的临床和剂量学影响因素分析可以为临床早期干预提供参考，提高放疗效果和改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2020 年 1 月至 2021 年 6 月在南通大学第二附属医院放疗科行 IMRT 的食管癌患者 118 例临床资料，其中男性 84 例，女性 34 例，放疗前血常规正常，57 例合并其他内科疾病，22 例手术治疗，48 例同步化疗；年龄 47~89 岁，中位年龄 73 岁；病理分期Ⅰ期 19 例、Ⅱ期 52 例、Ⅲ期 40 例、Ⅳ期 7 例；体质指数（BMI）<18.5 kg/m^2 21 例，≥18.5 kg/m^2 97 例；卡式功能状态（KPS）评分<80 分 102 例，≥80 分 16 例。

1.2 放疗定位、计划设计及治疗实施

根据患者拟放疗部位和个人身体状况选择合适的体位固定装置进行体位固定，用大孔径定位 CT（飞利浦，bigBore CT）进行平静呼吸下 CT 扫描，扫描范围上界至颈 1 上缘，下界至肝脏下缘，扫描层厚 3 mm。将扫描图像导入瓦里安 Eclipse8.6 放射治疗计划系统，由放疗医师进行靶区和危及器官勾画，其中根治性放疗靶区范围包括：肿瘤靶区（gross tumor volume，GTV）为食管癌原发病灶和转移淋巴结；临床靶区（clinical target volume，CTV）包括 GTV 和 GTVnd+相应淋巴引流区；计划靶区（planning target volume，PTV）为 CTV 基础上外放 0.5 cm。处方剂量：PTV 45~54 Gy，分次数 25~30 次；PGTV 为 GTV 基础上外放 0.5~0.8 cm，处方剂量 PGTV 60~64 Gy，分次数 30~32 次。术后辅助放疗靶区范围包括 CTV 为原发病变的长度+病变上下各外放 5 cm+相应淋巴引流区；PTV 为 CTV 基础上外放 0.5 cm。处方剂量 PTV 50~60 Gy，分次数 25~30 次。危及器官包括肺、心脏、脊髓、肝脏，并由同一医师勾画肋骨、胸骨、肩胛骨和椎体。以上靶区、危及器官及处方剂量经上级医师审核后由物理师采用 5~7 个射野在治疗计划系统上进行计划设计，放疗计划经过上级医师和上级物理师确认满足临床要求并进行剂量验证后在瓦里安Ⅸ-5008 直线加速器实施治疗。

1.3 观察指标

根据 RTOG 急性血液学毒性中性粒细胞减少分级标准（0 度：≥2.0×10^9/L，Ⅰ度：（1.5~1.9）×10^9/L，Ⅱ度：（1.0~1.4）×10^9/L，Ⅲ度：（0.5~0.9）×10^9/L，Ⅳ度：<0.5×10^9/L，对患者放疗前和放疗期间每周检查 1 次血常规，以最低数值进行分级。由于放疗临床实践中明确中性粒细胞减少达到Ⅱ度时就需要采取干预措施，因此本研究将患者分为<Ⅱ度和≥Ⅱ度两组，分析两组患者的临床因素（性别、年龄、BMI、KPS 评分、临床分期、是否手术、是否化疗、是否合并内科疾病等）及靶区和危及器官的剂量学参数[MU、PTV 体积、PTV 平均剂量、肺平均剂量，脊髓 D_{max}、脊髓平均剂量，以及肋骨、胸骨、肩胛骨和椎体的 V5、V10、V20、V30、V40（剂量体积百分比）和 D_{mean}]。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析，计量资料统计描述以均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。临床影响因素均为定性资料，采用卡方检验；剂量学因素均为定量资料，符合正态分布，采用非配对 t 检验；多因素分析采用 Logistic 回归分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 急性中性粒细胞减少发生情况

118 例食管癌 IMRT 患者中，急性中性粒细胞减少 0 度、Ⅰ度、Ⅱ度、Ⅲ度分别为 83 例、19 例、15 例、1 例，其中<Ⅱ度为 102 例，≥Ⅱ度为 16 例。

急性中性粒细胞减少<Ⅱ度和≥Ⅱ度两组患者的病理分期（χ^2=15.545，P=0.001）及是否同步化疗（χ^2=19.279，P<0.001）两个因素的差异有统计学意义（Table 1）。

2.2 两组患者的剂量学因素比较

两组患者的剂量学因素 PTV 平均剂量（t=5.677，P=0.019）、肋骨 V20（t=6.209，P=0.014）及胸骨

Table 1 Comparison of clinical factor between 118 esophageal cancer patients with after intensity-modulated radiotherapy

Clinical factor		Acute neutropenia		χ^2	*P*
		<Ⅱ	≥Ⅱ		
Gender	Male	70	14	2.410	0.123
	Female	32	2		
Age(years old)	<80	82	14	0.455	0.501
	≥80	20	2		
Clinical stage	Ⅰ	19	0	15.545	0.001
	Ⅱ	47	5		
	Ⅲ	33	7		
	Ⅳ	3	4		
Body mass index(kg/m^2)	<18.5	86	13	0.095	0.759
	≥18.5	16	3		
KPS score	<80	89	13	0.420	0.343
	≥80	13	3		
Surgery	No	81	15	1.873	0.174
	Yes	21	1		
Chemotherapy	No	68	2	19.279	<0.001
	Yes	34	14		
Medical diseases	No	53	8	0.021	0.885
	Yes	49	8		

V20(*t*=5.992,*P*=0.016)差异有统计学意义(*P*<0.05)(Table 2)。

2.3 急性中性粒细胞减少的影响因素分析

多因素回归分析表明:是否化疗与≥Ⅱ度急性中性粒细胞减少显著性相关(OR=0.088,95%CI:0.016~0.476,*P*<0.05)(Table 3)。

3 讨 论

放疗作为食管癌的重要治疗手段之一,在抑制和杀伤癌细胞的同时,也会损害正常细胞。一般来说,当照射剂量达到 10~20 Gy 时即可出现不同程度的骨髓抑制,主要表现为白细胞及中性粒细胞减少。本研究中,中性粒细胞在放疗后第 1 周明显减少,第 4、5 周后趋于稳定,这与 Deek 等[8]研究结果一致。白细胞及中性粒细胞减少可造成免疫力下降、感染等危害,严重时可导致放疗的中断。相关研究发现部分放疗患者甚至在放疗结束后 10 年仍然存在白细胞计数无法回升至基线水平的情况[9]。因此,保护骨髓造血功能和减轻放疗对造血系统的损伤是保证放疗顺利进行的关键。

影响食管癌调强放疗患者急性中性粒细胞减少的临床因素较多,Li 等[10]对接受 IMRT 的 1 089 例食管癌患者进行回顾性分析发现,同步放化疗组急性骨髓抑制的发生率高于单纯放疗组(*P*<0.05);许涛等[11]对 71 例食管癌患者研究发现,同步化疗组Ⅱ度以上骨髓抑制比单纯放疗组高。本研究结果显示,病理分期和同步放化疗是急性中性粒细胞减少的影响因素,多因素回归分析表明化疗与≥Ⅱ度急性中性粒细胞减少显著性相关,是急性中性粒细胞减少的主要影响因素,具体为 48 例行同步放化疗患者出现严重骨髓抑制有 14 例(29.17%),而单纯放疗组仅有 2 例(2.86%)出现严重骨髓抑制。原因可能有以下几个方面:首先,食管癌患者通常伴有进食障碍从而导致营养不良,尤其是中晚期患者营养状况情况更差,这会导致患者造血功能降低;其次,大多数中晚期食管癌患者伴有区域淋巴结转移,会导致放疗靶区体积较大,从而造成正常组织的受照体积和剂量较大,导致放射损伤增加[12];再次,同步放化疗也会导致血液毒性增加[13]。

关于剂量学因素,由于成年人的活性骨髓大多在骨盆、胸骨、脊柱等部位,而且骨髓中的造血干细胞对射线高度敏感,因此,骨受照剂量是骨髓抑制发生及严重程度的重要影响因素之一。食管癌患者调强放疗主要涉及胸骨、肋骨、椎体和肩胛骨。对于胸骨和肋骨,其受照剂量值对骨髓抑制影响较大,Wang 等[14]对 72 例乳腺癌调强放疗患者研究表明,肋骨 V20 和平均剂量是骨髓抑制的重要影响因素;关春文等[15]对 200 例食管癌调强放疗患者研究表明,骨髓抑制组的胸骨 V20、V30、V40 值及平均剂量均明显偏高,这与本研究结果一致。对于椎体,李丛等[16]对 38 例食管癌术后调强放疗患者研究发现,Ⅱ度以上骨髓抑制组椎体骨 V5 、V10 、V20 均高于Ⅱ度以下骨髓抑制组;而 Chin 等[17]对 60 例接受同步放化疗食管癌放疗患者研究发现,急性血液学毒性与椎体剂量学参数无显著性相关。本研究中两组间结果无统计学差异可能原因:一是中性粒细胞减少主要存在同步放化疗组,化疗为主要驱动因素;二是计划设计时布野主要以 7 野为主,低剂量区域范围较大而差异不明显。对于肩胛骨的研究不多,其距离靶区较远且受量较低,对中性粒细胞影响较少。另外,随

Table 2 Comparison of dosimetric factor between 118 esophageal cancer patients after intensity-modulated radiotherapy

Dosimetric factor		Acute neutropenia		*t*	*P*
		< Ⅱ degree	≥ Ⅱ degree		
MU		753±223	840±200	2.145	0.146
PTV volume(cm^3)		323±123	361±139	1.351	0.248
PTV average dose(cGy)		5052±167	5158±147	5.677	0.019
Average dose of both lungs(cGy)		1048±250	993±316	0.638	0.426
Spinal cord Dmax(cGy)		3232±573	3357±544	0.670	0.415
Spinal cord Dmean(cGy)		1040±315	1054±267	0.031	0.860
Ribs	Volume(cm^3)	266±102	242±82	0.808	0.371
	D_{mean}(cGy)	1247±280	1324±266	1.047	0.308
	V5(%)	78.54±10.49	76.94±13.27	0.297	0.587
	V10(%)	52.02±10.48	54.10±11.14	0.534	0.467
	V20(%)	18.06±9.64	24.40±8.25	6.209	0.014
	V30(%)	5.34±6.61	6.95±4.60	0.887	0.348
	V40(%)	1.45±3.28	1.46±2.25	0.000	0.988
Vertebral body	Volume(cm^3)	270±84	257±52	0.329	0.567
	D_{mean}(cGy)	2768±404	2910±346	1.788	0.184
	V5(%)	99.42±2.35	99.84±0.31	0.531	0.468
	V10(%)	95.57±6.52	97.31±3.74	1.072	0.303
	V20(%)	75.21±16.29	81.38±11.46	2.122	0.148
	V30(%)	35.24±12.76	40.68±13.17	2.188	0.117
	V40(%)	15.99±6.95	16.92±7.61	0.239	0.626
Sternum	Volume(cm^3)	55±21	57±15	0.111	0.740
	D_{mean}(cGy)	2192±612	2404±700	1.605	0.208
	V5(%)	95.63±8.16	95.25±12.99	0.024	0.877
	V10(%)	87.79±13.82	87.36±14.37	0.012	0.912
	V20(%)	53.50±30.23	72.59±20.66	5.992	0.016
	V30(%)	20.07±21.56	27.56±21.56	1.849	0.177
	V40(%)	3.91±7.26	4.11±5.95	0.011	0.917
Scapula	Volume(cm^3)	142±75	163±70	1.165	0.283
	D_{mean}(cGy)	828±238	788±366	0.313	0.577
	V5(%)	65.81±14.40	57.56±25.78	3.539	0.062
	V10(%)	33.14±13.59	30.23±16.91	0.592	0.443
	V20(%)	2.92±6.82	4.43±4.87	0.720	0.398
	V30(%)	0.53±4.28	1.09±2.27	0.268	0.606
	V40(%)	0.01±0.05	0.00±0.00	0.328	0.568

Table 3 Multivariate regression analysis of acute neutropenia ≥ Ⅱ degree

Variable	β	SE	Walfs	*P*	OR	95%CI
Clinical stage Ⅰ			3.474	0.324		
Clinical stage Ⅱ	−20.276	8013.030	0.000	0.998	0.000	
Clinical stage Ⅲ	−1.734	1.077	2.592	0.107	0.177	0.021~1.458
Clinical stage Ⅳ	−1.899	1.038	3.347	0.067	0.150	0.020~1.145
Chemotherapy	−2.431	0.862	7.956	0.05	0.088	0.016~0.476
PTV average dose	0.004	0.002	2.805	0.094	1.004	0.999~1.008
Ribs V20	0.015	0.037	0.171	0.679	1.015	0.945~1.091
Sternum V20	0.019	0.016	1.387	0.239	1.019	0.998~1.015

着 PTV 平均剂量的增大可能带来 MU 增加、单次剂量增大，从而导致周围正常组织，如心脏、肺等受量增加，进一步造成中性粒细胞显著性减少，Anderson 等[18]对 46 例食管癌放化疗患者研究表明心肺平均剂量与中性粒细胞最低值显著性相关。

综上，对于食管癌 IMRT 患者急性中性粒细胞减少，应密切关注临床分期晚、同步化疗的患者，同时，计划设计时应关注肋骨 V20 和胸骨 V20 受量。

参考文献：

[1] Zhang W,Xie Q,Zhu B,et al. Intensity-modulated radiotherapy with more than 60 Gy improved the survival of inoperable patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a population-based real-world study[J]. Medicine, 2022,101(16):e29166.

[2] Jiang N,Ge XL,Zhang ZY,et al. Prognostic factors for patients with esophageal cancer receiving definitive radiotherapy alone: a retrospective analysis[J]. Cancer Manag Res, 2021,13:3229-3234.

[3] Ippolito E,Greco C,Silipigni S,et al. Concurrent radiotherapy with palbociclib or ribociclib for metastatic breast cancer patients: preliminary assessment of toxicity[J]. Breast,2019, 46:70-74.

[4] Jameus A,Kennedy AE,Thome C. Hematological changes following low dose radiation therapy and comparison to current standard of care cancer treatments[J]. Dose Response,2021, 19(4):15593258211056196.

[5] Cai G,Yu J,Meng X. Predicting prognosis and adverse events by hematologic markers in patients with

locally advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 8497–8507.

[6] Wang C, Tong J, Tang M, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic factors and reference markers of treatment options for locally advanced squamous cell carcinoma located in the middle and upper esophagus[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 1075–1085.

[7] Wang C, Zhao K, Hu S, et al. A predictive model for treatment response in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma after concurrent chemoradiotherapy: based on SUVmean and NLR [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 1–11.

[8] 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.

[9] Rotstein S, Blomgren H, Petrini B, et al. Long term effects on the immune system following local radiation therapy for breast cancer. I. Cellular composition of the peripheral blood lymphocyte population[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985, 11(5): 921–925.

[10] Li C, Tan L, Liu X, et al. Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma in the era of intensity modulated radiotherapy: a propensity score-matched analysis[J]. Thoracic cancer, 2021, 12(12): 1831–1840.

[11] 许涛, 景红霞, 曹风军, 等. 调强放疗联合替吉奥同步治疗非手术老年食管癌的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1090–1093.
Xu T, Jing HX, Cao FJ, et al. Clinical efficacy of intensity-modulated radiotherapy(IMRT) combined with tegor in the treatment of non-operative esophageal cancer in elderly patients[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2018, 38(5): 1090–1093.

[12] Wang J, Yu J, Wang J, et al. Thalidomide combined with chemoradiotherapy for treating esophageal cancer: a randomized controlled study[J]. Oncol Lett, 2019, 18(1): 804–813.

[13] Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01)[J]. JAMA, 1999, 281(17): 1623–1627.

[14] Wang Q, Ye T, Chen HL, et al. Correlation between intensity modulated radiotherapy and bone marrow suppression in breast cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(1): 75–81.

[15] 关春文, 于青, 张科. 探讨食管癌放疗胸骨受照射剂量对骨髓抑制发生的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(7): 827–829.
Guan CW, Yu Q, Zhang K, et al. Effect of sternal irradiation dose on the bone marrow suppression in radiotherapy for esophageal cancer[J]. Journal of Qiqihar Medical University, 2019, 40(7): 827–829.

[16] 李丛, 张欣, 吴府容, 等. 食管癌术后放疗骨照射剂量与骨髓抑制相关性[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(1): 25–29.
Li C, Zhang X, Wu FR, et al. Relation between bone irradiation and bone marrow suppression during postoperativeradiotherapy for esophageal carcinoma[J]. Journal of Cancer Control and Treatment, 2019, 32(1): 25–29.

[17] Chin AL, Aggarwal S, Pradhan P, et al. The role of bone marrow and spleen irradiation in the development of acute hematologic toxicity during chemoradiation for esophageal cancer[J]. Adv Radiat Oncol, 2018, 3(3): 297–304.

[18] Anderson JL, Newman NB, Anderson C, et al. Mean cardiopulmonary dose and vertebral marrow dose differentially predict lineage-specific leukopenia kinetics during radiotherapy for esophageal cancer[J]. Radiother Oncol, 2020, 152: 169–176.