

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.016

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221024.1325.012.html>(2022-10-24)食管癌根治性放化疗中致血小板严重减少的危险因素及预测指标^{*}唐罗勇¹, 黄珍珍¹, 张 炎¹, 滕 芸¹, 廖 燕¹, 杨 洋², 胡望远^{1△}

(1. 温州医科大学附属金华医院放疗科, 浙江金华 321015; 2. 浙江省肿瘤医院胸部放疗科, 杭州 310005)

[摘要] **目的** 研究食管癌根治性放化疗中致血小板严重减少的危险因素及预测指标。**方法** 采用回顾性分析, 选取浙江省肿瘤医院 2013 年 1 月至 2018 年 6 月行根治性放化疗的食管癌患者 359 例作为研究对象。在放化疗过程中出现严重血小板减少的 37 例纳入观察组, 没有发生血小板减少的 202 例纳入对照组, 其他 120 例不纳入研究。记录患者的一般资料及放疗前实验室检查结果。采用单因素、多因素及受试者工作特征(ROC)曲线进行统计分析。**结果** 食管癌患者行根治性放化疗治疗, 严重血小板减少发生率为 10.3%(37/359)。观察组患者表现出低年龄段、高糖尿病发病率、化疗疗程长的特点。观察组患者血小板计数、清蛋白水平均明显低于对照组($P<0.05$)。单因素分析显示, 年龄、糖尿病、诱导化疗周期、血小板计数、清蛋白是血小板严重减少的影响因素($P<0.05$)。多因素分析显示, 年龄较低、合并糖尿病、低血小板计数、低清蛋白、长诱导化疗周期均为血小板严重减少的独立危险因素($P<0.01$)。ROC 分析, 血小板计数、清蛋白、年龄、诱导化疗周期、糖尿病联合检测曲线下面积(AUC)为 0.87, 敏感度和特异度分别为 83.8%和 79.7%。**结论** 放化疗致血小板减少与多方面因素密切相关, 而通过危险因素联合判断, 能够实现对疾病的早期预测, 对指导临床血小板减少预防和控制均有较高应用价值。

[关键词] 食管癌; 血小板减少; 根治性放化疗; 危险因素; 预测指标**[中图分类号]** R735.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)03-0393-05Risk factors and predictors of severe thrombocytopenia during radical chemoradiotherapy for esophageal cancer^{*}TANG Luoyong¹, HUANG Zhenzhen¹, ZHANG Yan¹, TENG Yun¹,LIAO Yan¹, YANG Yang², HU Wangyuan^{1△}

(1. Department of Radiotherapy, Jinhua Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Jinhua, Zhejiang 321015, China; 2. Department of Thoracic Radiotherapy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310005, China)

[Abstract] **Objective** To study the risk factors and predictors of severe thrombocytopenia during radical chemoradiotherapy for esophageal cancer. **Methods** This was a retrospective study. A total of 359 patients with esophageal cancer who underwent radical chemoradiotherapy in Zhejiang Cancer Hospital from January 2013 to June 2018 were selected as the research subjects. A total of 37 patients with severe thrombocytopenia during chemoradiotherapy were included in the observation group, and 202 patients without thrombocytopenia were included in the control group, the other 120 were excluded from the study. The general information of the patients and the results of laboratory tests before radiotherapy were recorded. Univariate, multivariate, and receiver operating characteristic (ROC) curve were used for statistical analysis. **Results** In patients with esophageal cancer treated with radical chemoradiotherapy, the incidence of severe thrombocytopenia was 10.3%(37/359). The patients in the observation group showed the characteristics of a younger age group, a higher incidence of diabetes, and a long course of chemotherapy. The platelet count and albumin in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Univariate analysis showed that age, diabetes, cycles of induction chemotherapy, platelet count, and albumin were risk factors for severe thrombocytopenia ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that age, diabetes, low platelet count, low albumin, and long induction

^{*} 基金项目: 浙江省金华市科技局重点项目(2021-3-122)。 作者简介: 唐罗勇(1991—), 主治医师, 硕士, 主要从事肿瘤放射治疗的研究。[△] 通信作者, E-mail: 908445809@qq.com。

chemotherapy cycles were independent risk factors for severe thrombocytopenia ($P < 0.01$). The ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of platelet count, albumin, age, induction chemotherapy cycle, and diabetes combined detection was 0.87, the sensitivity and specificity were 83.8% and 79.7%. **Conclusion** Thrombocytopenia induced by chemoradiotherapy is closely related to many factors, and the combined judgment of risk factors can realize early prediction of the disease, and has high application value in guiding the prevention and control of clinical thrombocytopenia.

[Key words] esophageal cancer; thrombocytopenia; radical chemoradiotherapy; risk factors

食管癌是我国五大恶性肿瘤之一,其发病率和致死率在所有恶性肿瘤中分别排名第 6 位和第 4 位^[1]。对于拒绝手术或不能手术切除的食管癌患者,根治性放化疗是标准的治疗方法^[2-3]。骨髓抑制是肿瘤放化疗过程中最常见的并发症^[4-5]。严重的血液毒性反应是放化疗延迟的主要原因,血小板减少就是其中较常见的一种血液毒性反应。有研究报道^[6],同期放化疗较单纯放疗的急性反应明显增加。美国国家癌症研究所通用毒性标准对化疗诱发的血小板减少的定义为:在抗肿瘤过程中,出现 2 级及以上血小板减少,随着血小板计数的减少,出血风险随之增加;出现 3 级血小板减少时,患者皮肤、黏膜有出血风险;出现 4 级血小板减少时,有自发性出血风险。一般认为,当肿瘤患者血小板计数 $> 80 \times 10^9/L$ 时,才能接受放化疗;放化疗过程中出现 4 度血液学毒性、出血等严重并发症时,必须调整或停止放化疗^[7]。为此,血小板减少的出现必然会导致化疗计划方案的实施及临床效果受到影响,加强早期预警判断对调整化疗方案、提高治疗效果、降低患者不良反应有着积极意义。本研究结合浙江省肿瘤医院食管癌根治性放化疗中致血小

板严重减少患者的相关情况,对其危险因素进行分析,并基于此构建起预测指标,旨在充分掌握食管癌根治性放化疗中致血小板严重减少患者的特点,并建立起长期预后预测指标,为临床提供客观指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月至 2018 年 6 月在浙江省肿瘤医院接受根治性放化疗的食管癌患者 359 例作为研究对象。将食管癌根治性放化疗过程中出现血小板计数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的患者纳入观察组($n=37$);选取没有发生血小板减少、血小板计数 $> 100 \times 10^9/L$ 的患者纳入对照组($n=202$);其他 120 例不纳入研究。与对照组比较,观察组的年龄较低,患糖尿病的比例更高,行诱导化疗的周期数更多。同时,因观察组患者血小板严重减少,放疗持续时间延长。两组一般资料比较,见表 1。纳入标准:(1)经病理证实为食管癌;(2)患者接受根治性放化疗。排除标准:(1)远处转移性疾病患者;(2)体力状况(PS)评分 ≥ 2 分者;(3)未能完成治疗者;(4)病历资料不完整者。患者的所有资料通过电子病历系统收集。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	观察组($n=37$)	对照组($n=202$)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.6 \pm 8.4	68.7 \pm 8.8	3.885	< 0.001
性别[$n(\%)$]			0.619	0.473
男	33(89.2)	170(84.2)		
女	4(10.8)	32(15.8)		
体重指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.6 \pm 2.8	21.1 \pm 2.9	-0.966	0.325
体表面积($\bar{x} \pm s$, m ²)	1.6 \pm 0.2	1.6 \pm 0.1	-0.923	0.357
临床分期[$n(\%)$]			3.322	0.099
I ~ II 期	5(13.5)	56(27.7)		
III ~ IV 期	32(86.5)	146(72.3)		
PS[$n(\%)$]			0.745	0.622
0	0	4(2.0)		
1	37(100.0)	198(98.0)		
糖尿病[$n(\%)$]			6.621	0.024
有	5(13.5)	7(3.5)		
无	32(86.5)	195(96.5)		
肿瘤位置[$n(\%)$]			0.271	0.968
颈段	3(8.1)	13(6.4)		
胸上段	13(35.1)	68(33.7)		

续表 1 两组患者一般资料比较

项目	观察组(<i>n</i> =37)	对照组(<i>n</i> =202)	χ^2/t	<i>P</i>
胸中段	14(37.8)	77(38.1)		
胸下段	7(18.9)	44(21.8)		
病变长度($\bar{x}\pm s$,cm)	5.2±2.5	5.0±2.3	-0.599	0.550
诱导化疗周期[<i>n</i> (%)]			25.206	0.001
0 个	16(43.2)	165(81.7)		
1 个	15(40.5)	27(13.4)		
2 个	4(10.8)	7(3.5)		
3 个	2(5.4)	3(1.5)		
营养管[<i>n</i> (%)]			1.685	0.270
有	2(5.4)	26(12.9)		
无	35(94.6)	176(87.1)		
放疗剂量($\bar{x}\pm s$,Gy)	56.4±4.2	55.3±4.2	-1.532	0.127
放疗持续时间($\bar{x}\pm s$,d)	45.9±5.1	43.3±5.9	-2.334	0.020

1.2 方法

详细记录患者的一般信息,包括年龄、性别、身高、体重、PS 评分、临床分期、糖尿病、肿瘤位置、病变长度、诱导化疗周期、营养管、放疗剂量、放疗持续时间;并记录放疗前的实验室检查,包括白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、清蛋白、前清蛋白、C 反应蛋白(CRP)。通过单因素和多因素分析,探讨影响食管癌根治性放化疗中致血小板严重减少的危险因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线评估这些危险因素和联合因子的预测价值。

1.3 判断标准

美国国家癌症研究所通用毒性标准对化疗诱发的血小板减少的定义,严重血小板减少为 3 级血小板减少与 4 级血小板减少;3 级血小板减少为患者皮肤、

黏膜有出血风险,4 级血小板减少为自发性出血风险。

1.4 统计学处理

所有统计分析采用 SPSS 26.0 和 MedCalc 19.3 完成。对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,非正态分布的以 *M*(*Q*1,*Q*3)表示,采用非参数秩和检验。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二元 logistic 回归进行单因素和多因素分析,找出影响预后的因素。ROC 曲线用于评价各预测因素的预测价值和选取最佳截断值。*P*<0.05 为差异有统计学意义,均为双侧。

2 结 果

2.1 患者放疗前实验室检查

2 组患者的血小板计数、清蛋白水平比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 患者放疗前实验室检查

项目	观察组(<i>n</i> =37)	对照组(<i>n</i> =202)	<i>t/Z</i>	<i>P</i>
白细胞计数($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	6.4±2.4	6.7±2.0	0.768	0.443
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	134.3±16.0	136.6±16.0	0.820	0.413
淋巴细胞计数($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	1.6±0.7	1.7±0.6	0.523	0.602
中性粒细胞计数($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	4.1±1.9	4.3±1.8	0.674	0.501
单核细胞计数($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	0.7±0.3	0.7±0.3	0.109	0.913
血小板计数($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	173.0±80.0	235.4±71.6	4.790	<0.001
清蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	39.4±4.6	41.2±4.3	2.186	0.030
前清蛋白($\bar{x}\pm s$,mg/L)	210.4±65.4	210.8±59.6	0.038	0.969
CRP[<i>M</i> (<i>Q</i> 1, <i>Q</i> 3),mg/L]	2.6(0.9,7.6)	3.5(1.7,9.1)	-0.449	0.653

2.2 单因素分析

为探讨食管癌患者根治性放化疗中致血小板严重减少的危险因素,以观察组和对照组为因变量(分

别定义为 1 和 0),一般信息和放疗前实验室检查为协变量进行单因素分析。结果显示,年龄、糖尿病、诱导化疗周期、血小板计数、清蛋白是血小板严重减少的

影响因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 单因素分析

项目	OR(95%CI)	P
年龄	0.924(0.885~0.964)	<0.001
糖尿病	4.353(1.302~14.553)	0.017
诱导化疗周期	2.517(1.609~3.939)	<0.001
血小板计数	0.985(0.978~0.992)	<0.001
清蛋白	0.914(0.842~0.992)	0.031

95%CI:95%置信区间。

2.3 多因素分析

将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素分析,结果显示,年龄($OR=0.897,95\%CI=0.848\sim0.948,P<0.001$)、有无糖尿病($OR=7.527,95\%CI=1.319\sim42.937,P=0.023$)、血小板计数($OR=0.982,95\%CI=0.975\sim0.990,P<0.001$)、清蛋白($OR=0.863,95\%CI=0.780\sim0.955,P=0.004$)、诱导化疗周期($OR=2.081,95\%CI=1.223\sim3.542,P=0.007$)均为血小板严重减少的独立危险因素,见表 4。

表 4 多因素分析

项目	B	标准误差	Wald	自由度	P	OR(95%CI)
年龄	-0.109	0.028	14.677	1	<0.001	0.897(0.848~0.948)
糖尿病	2.018	0.888	5.162	1	0.023	7.527(1.319~42.937)
血小板计数	-0.018	0.004	20.751	1	<0.001	0.982(0.975~0.990)
清蛋白	-0.147	0.052	8.121	1	0.004	0.863(0.780~0.955)
诱导化疗周期	0.733	0.271	7.304	1	0.007	2.081(1.223~3.542)
常量	14.621	3.402	18.467	1	<0.001	>100

2.4 ROC 分析

将各个独立危险因素纳入回归方程($Y=14.621-0.109\times\text{年龄}+2.018\times\text{糖尿病}-0.018\times\text{血小板}-0.147\times\text{清蛋白}+0.733\times\text{诱导化疗周期}$),得到联合因子。为了评估各危险因素对血小板严重减少的预测价值,绘制 ROC 曲线。联合因子的曲线下面积($AUC=0.87(P<0.001)$),敏感度和特异度分别为 83.8%和 79.7%,截断值 >-1.886 ,与其他单独的危险因素比较,具有更好的预测价值,见表 5、图 1。

表 5 联合因子与各危险因素 ROC 曲线比较

项目	面积差值	标准差	95%CI	Z	P
清蛋白	0.270	0.058	0.156~0.384	4.635	<0.001
血小板计数	0.144	0.039	0.068~0.219	3.727	<0.001
年龄	0.196	0.047	0.103~0.288	4.153	<0.001
糖尿病	0.320	0.039	0.244~0.396	8.270	<0.001
诱导化疗周期	0.177	0.046	0.086~0.268	3.828	<0.001

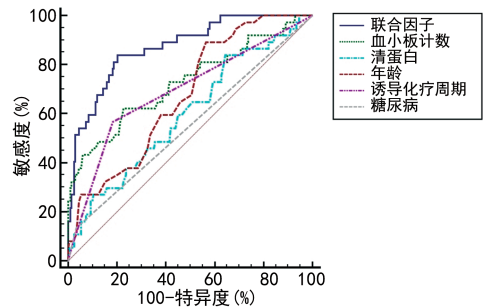


图 1 联合因子与各危险因素 ROC 曲线比较

3 讨 论

血小板减少会影响放化疗的进展,甚至影响疗效、降低生存率,增加患者的出血风险^[4,8-9]。有研究报道,中国每年新发肿瘤约 350 万,而实体瘤血小板减少症的发生率为 10%~36%^[1]。在本研究中有 10.3%的患者在放化疗过程中出现血小板严重减少,因此而导致的放疗持续时间平均延长约 2 d(45.9 d vs. 43.3 d, $P=0.02$)。随着促血小板药物的研发使用,预防血小板减少的模式已得到广泛认可^[9-10]。但预防给药的时机目前没有统一的标准,对于食管癌放化疗过程中可能会出现血小板严重减少的患者,目前也没有较好的办法进行筛选。

血小板减少的原因较多,是临床常见病。除了血液系统相关性疾病可引起血小板减少外,还有很多非血液疾病同样能引起血小板减少,如肝脏疾病、脾功能亢进、感染、风湿性疾病、甲状腺功能减退,以及放疗、药物等。在肿瘤科,最常见的原因是放化疗所致的骨髓抑制。骨髓抑制表现为外周红细胞、白细胞、血小板等降低,从而出现贫血、出血、免疫机制下降等现象^[11]。多项研究^[12-13]报道,肺部及盆腔病灶的放疗容易引起骨髓抑制。成人的造血功能主要集中于胸骨、盆腔,这些部位的放射治疗会引起骨髓抑制^[14]。

本研究将食管癌同期放化疗中血小板严重减少和血小板正常的患者进行对照,收集患者临床基本资料、初诊时及放疗前实验室检查资料进行分析。单因素分析、多因素分析结果显示,年龄较小、有糖尿病、低血小板计数、低清蛋白水平、长诱导化疗周期均为血小板严重减少的独立危险因素($P<0.05$)。ROC

曲线分析证实,对联合各项指标进行检测,敏感度和特异度分别为 83.8% 和 79.7%,截断值 > -1.886 ,与其他单独的危险因素比较,具有更好的预测价值。老年人机体各脏腑功能都处于衰退时期,机体免疫功能也一样,对疾病的抵抗力降低^[15-16]。伴糖尿病的患者表现出较为突出的化疗后血小板减少,主要是由于糖尿病会导致机体脏器受损,引发肺炎、足并坏疽等,而坏死物质入血会抑制骨髓,导致白细胞、中性粒细胞及血小板减少。血小板计数的变化与血栓等密切相关,当血液中血小板计数超过了正常范围,就可能引发调节机制,导致血小板过少,甚至有造血功能障碍。清蛋白减少是机体贫血的表现,意味着骨髓中白血病细胞大量增长,正常造血功能遭到破坏,在接受化疗时极易导致血小板减少。诱导化疗周期越长,对机体的损伤越严重,故控制周期非常有必要。为此,对于联合预测因子预测食管癌同步放化疗中致血小板严重下降的高风险患者,为了预防出现严重的血小板减少而影响放化疗进程,可选择放疗同步靶向治疗^[17]。

综上所述,食管癌根治性放化疗中致血小板严重减少的发生、发展与年龄、合并糖尿病、低血小板计数、低清蛋白、长诱导化疗周期均有关,临床中可加强对多项指标的联合筛查诊断,以便制订更为客观科学的化疗方案,从而实现对血小板严重减少的预防和控制。

参考文献

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J, 2021, 134(7): 783-791.
- [2] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国食管癌放射治疗指南(2021 年版)[J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(1): 12-25.
- [3] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, Version 2. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(7): 855-883.
- [4] 王博昊, 易志杰, 黄雨馨, 等. 发热伴血小板减少综合征患者病情严重程度关联因素分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2021, 56(5): 640-644.
- [5] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019 版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(1): 51-58.
- [6] 黄月华, 张苗苗, 李利红, 等. 艾曲泊帕在实体肿瘤化疗所致血小板减少症治疗中的应用[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(9): 652-654.
- [7] 许美凤, 彭太芳, 廖修用, 等. 重组人白介素-11 用于化疗后血小板减少症糖尿病患者水肿的发生情况观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(2): 208-210.
- [8] LEADER A, HOFSTETTER L, SPECTRE G. Challenges and advances in managing thrombocytopenic cancer patients[J]. J Clin Med, 2021, 10(6): 1169.
- [9] 徐瑞华, 石远凯, 冯继锋, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019 版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(1): 51-58.
- [10] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟, 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗白血病联盟. 淋巴瘤化疗所致血小板减少症防治中国专家共识[J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29(2): 65-72.
- [11] AKIN S, HAZNEDAROGLU I C. Clinical variations between three different causes of thrombocytopenia[J]. Niger J Clin Pract, 2021, 24(1): 17-20.
- [12] 王建祥, 张奉春, 刘晓清, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(7): 498-510.
- [13] 周兴芹, 常仁安. 重组人促血小板生成素对化疗所致血小板减少症的防治效果[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(5): 96-97.
- [14] 徐烨, 阎明, 李中峰, 等. 胃癌患者 SOX 方案化疗前后血小板计数变化与临床疗效的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(1): 55-58.
- [15] 刘彦鑫, 刘婷婷, 魏歌, 等. 利奈唑胺相关血小板减少症的危险因素分析及其风险预测模型的建立[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(8): 777-782.
- [16] UDROIU I, SGURA A. Growing and aging of hematopoietic stem cells[J]. World J Stem Cells, 2021, 13(6): 594-604.
- [17] 宾琼, 王丹, 喻娟娟, 等. 骨髓淋巴细胞比例对免疫性血小板减少症预后的预测价值[J]. 中国患儿血液与肿瘤杂志, 2021, 26(2): 75-79.