

## 老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生危险因素及预测效能分析\*

伍亚辉<sup>1,2</sup> 许超<sup>3</sup> 朱世祺<sup>1</sup> 朱锦舟<sup>1△</sup>

**【摘要】目的** 探讨老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生危险因素并进一步分析临床预测效能,旨在为后续临床防治工作提供参考。**方法** 回顾性纳入 2019 年 6 月-2023 年 6 月于我院接受放化疗老年胃癌患者共 317 例,根据是否出现骨髓抑制分组,采用单因素和多因素法分析老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生独立危险因素;描绘 ROC 曲线评估上述独立危险因素用于骨髓抑制发生风险预测效能。**结果** 本研究接受放化疗老年胃癌患者共 317 例,出现骨髓抑制 150 例,发生率为 47.32%。单因素分析结果显示,总照射剂量、是否合并肝硬化及接受同步放化疗均可能与老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生有关( $P<0.05$ );多因素分析结果显示,治疗前血小板计数水平、总照射剂量、合并肝硬化及接受同步放化疗是老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生的独立危险因素( $P<0.05$ );进一步构建的诺谟图模型显示 C-index 指数为 0.910 (95% CI=0.862~0.973),提示该模型能够个体化地快速准确地评估患者骨髓抑制发生的风险,为老年胃癌患者的治疗提供更可靠的参考依据。**结论** 老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生可能与治疗前血小板计数水平、总照射剂量、是否合并肝硬化及接受同步放化疗有关。构建的诺谟图模型表现出较高的预测准确性,表明其在临床实践中进行个性化和快速风险评估的潜力。

**【关键词】** 老年 胃癌 放化疗 骨髓抑制 危险因素 预测

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.03.026

胃癌是消化系统常见恶性肿瘤之一,好发于 50 岁以上人群。对于早期胃癌根治性手术仍然是首选方案,但相当部分患者首次确诊已进展为中晚期,无法接受手术治疗,多需通过放化疗控制病情<sup>[1-2]</sup>。已有研究显示,毒副反应是影响胃癌患者放化疗效果及远期预后的关键。骨髓抑制是老年人群最为常见放化疗相关性毒副反应,可导致患者免疫功能下降,出血风险升高,住院时间延长,无法保证足量足疗程治疗,甚至导致治疗中断及生存时间缩短<sup>[3-4]</sup>。目前对于老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生的危险因素尚存争议,而相关预测效能分析报道亦较少。基于此,本研究回顾性纳入 2019 年 6 月-2023 年 6 月于我院接受放化疗老年胃癌患者共 317 例,探讨老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生危险因素并进一步分析预测效能,旨在为后续临床防治工作提供参考。

## 资料与方法

## 1. 一般资料

纳入标准:①经病理组织学检查确诊原发性胃癌;②年龄 $\geq 60$ 岁;③于我院完成放化疗;④预计生存时间 $\geq 6$ 个月;⑤可配合完成治疗及检查。排除标准:①合并重要脏器功能障碍;②发病前确诊血液系统疾病或合并出血倾向;③认知功能障碍;④无法正常沟通交

流;⑤既往血栓史。本研究最终纳入 2019 年 6 月-2023 年 6 月于我院接受放化疗老年胃癌患者共 317 例。研究方案经医院伦理委员会批准。

## 2. 研究方法

## (1) 分组

入选患者根据是否出现骨髓抑制分为骨髓抑制组和非骨髓抑制组;骨髓抑制评估参考常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版标准<sup>[5]</sup>。

## (2) 资料收集

收集患者年龄、性别、身高、体重、户籍类型、婚姻状态、合并肝硬化情况、合并营养不良情况、合并高血压情况、肿瘤最大径、总照射剂量、实验室指标及治疗方案等资料。

## (3) 实验室指标检测

治疗开始前检测血小板计数和超敏 C 反应蛋白水平;血小板计数检测采用迈瑞 EXC810 型全自动凝血功能分析仪;超敏 C 反应蛋白检测仪器采用罗氏 CobasC4200 型全自动生化分析仪,抽取晨起空腹静脉血 4~5 ml,3000 r/min 离心 15 min,取上清待检。

## (4) 放化疗方案

放疗采用西门子 Primus 型医用直线加速器,扫描上界为 T8/T9 椎体下缘,下界为 L2~L3 椎体下缘,左右侧界分别为 2/3 左侧膈肌,椎体右侧外缘 3~4 cm;化疗采用 SOX 方案,即替吉奥口服 40mg/m<sup>2</sup>,每天 2 次, d1~14;奥沙铂静滴 100mg/m<sup>2</sup>, d2,每 4 周为一个疗程。

## 3. 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件处理数据,单因素分析采用  $t$  检验和  $\chi^2$  检验,多因素分析采用 logistic 回归模型。

\* 基金项目:苏州市科教兴卫项目(KJXW2019001),苏州大学医学部课

外科研项目(2021YXBKWKY050)

1. 苏州大学附属第一医院消化内科(215006)

2. 同济大学附属东方医院儿内科

3. 苏州大学附属第一医院肿瘤放疗科

△通讯作者:朱锦舟, E-mail: jzhu@zju.edu.cn

使用 R 软件<sup>[6]</sup> ggplot2 包中的 geom\_point 函数构建了基础的诺谟图 (Nomogram) 框架, 将多因素分析中找到的危险因素作为 X 轴、Y 轴和填充颜色的变量, 并根据每个因素的不同分类使用 aes 函数将因素映射到小标尺。为了验证构建的诺谟图模型的稳健性和可靠性, 我们使用了 Bootstrap 法<sup>[7]</sup> 进行模型验证, 在原始数据上进行了  $B = 1000$  次自助抽样以确认预测准确性。双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结果

#### 1. 老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生情况分析

本研究接受放化疗老年胃癌患者共 317 例, 其中出现骨髓抑制 150 例, 发生率为 47.32%。

#### 2. 老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生危险因素的单因素分析

单因素分析结果显示, 总照射剂量、是否合并肝硬化及接受同步放化疗均可能与老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生有关 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生危险因素单因素分析

指标	骨髓抑制组 (n = 150)	无骨髓抑制组 (n = 167)	P
年龄(岁)	68.89±5.47	68.51±5.33	0.532
男性(例)	91	88	0.153
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.97±3.24	23.14±3.35	0.647
户籍类型(例)			0.125
农村	91	87	
城市	59	80	
婚姻状态(例)			0.679
已婚	95	102	
离婚/丧偶	55	65	
合并肝硬化(例)	28	13	0.004
合并营养不良(例)	105	101	0.076
合并高血压(例)	61	53	0.098
肿瘤最大径(cm)	5.39±0.97	5.51±1.03	0.288
总照射剂量(Gy)	62.19±3.23	56.97±2.15	<0.001
实验室指标			
治疗前血小板计数( $\times 10^9/L$ )	164.5±37.4	213.3±36.3	<0.001
治疗前超敏 C 反应蛋白(mg/L)	12.09±2.93	12.47±3.09	0.264
治疗方案(例)			<0.001
同步放化疗	139	112	
单纯放疗	7	35	
单纯化疗	4	20	

#### 3. 老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生危险因素的多因素分析

将单因素分析证实有统计学意义的指标纳入 logistic 回归模型, 多因素分析结果显示, 总照射剂量、合并肝硬化及接受同步放化疗是老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生危险因素多因素分析

指标	B	SE	Wald 值	P	OR	95% CI
治疗前血小板计数	-0.028	0.004	62.713	0.016	0.940	0.931~0.949
高总照射剂量	0.151	0.048	35.235	0.001	1.081	1.020~1.141
合并肝硬化	2.723	0.519	43.424	<0.001	3.506	2.901~4.111
同步放化疗	2.540	0.686	27.863	<0.001	2.733	1.560~3.906

#### 4. 老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生风险诺谟图预测模型构建

先前的单因素和多因素分析已确定血小板计数、总照射剂量和肝硬化与骨髓抑制发生之间存在关联, 我们进一步使用 R 软件的 ggplot2 包构建预测骨髓抑制模型并使用诺谟图来可视化这些关联(图 1)。诺谟图将根据每个危险因素的不同分类, 将危险因素映射到小标尺 (points), 每个项目的得分之和即为总标尺 (total points)。从总标尺向下映射即可获得患者发生骨髓抑制的机率; 得分越高, 患者发生骨髓抑制的机率越高。结果显示, 诺谟图 C-index 指数为 0.910 (95% CI = 0.862~0.973), Bootstrap 验证也显示校正曲线间无统计学差异 ( $P = 0.864$ ), 表明该模型具有较高的预测准确性和一致性。

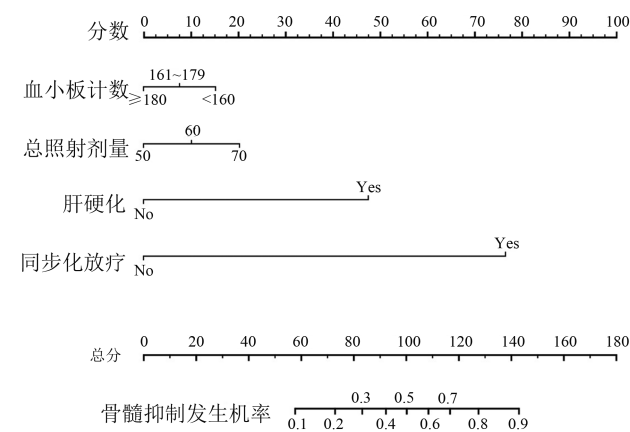


图 1 老年胃癌患者的骨髓抑制发生风险诺谟图

### 讨论

胃癌发病率居消化系统恶性肿瘤首位, 尤以 60 岁以上老年人群最为多见。该病早期缺乏特异性症状, 大部分患者确诊时已进入中晚期<sup>[8]</sup>。同时老年胃癌患者因机体功能及免疫力减退且合并多种基础疾病, 亦使得患者能够接受手术切除比例偏低, 故放化疗仍是临床治疗主要选择。放化疗尽管能够有效抑杀肿瘤细胞, 但对于骨髓巨核细胞及其他造血细胞的破坏可造成明显骨髓抑制, 影响治疗进程及预后<sup>[9-10]</sup>。本研究纳入接受放化疗老年胃癌患者共 317 例, 出现骨髓抑制 150 例, 发生率为 47.32%, 与以往报道结果基本相当<sup>[11]</sup>。单因素和多因素分析结果显示, 治疗前血小板计数、总照射剂量、合并肝硬化及接受同步放化疗均

与老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生独立相关。

血小板在人体内由骨髓造血系统巨核细胞合成,其水平与机体骨髓造血功能关系密切;治疗前血小板计数水平较低患者往往基础骨髓造血功能更差,接受放化疗后损伤更为严重且更难恢复,故骨髓抑制发生风险往往更高<sup>[12-13]</sup>。此外放疗总照射剂量越高则患者治疗面积越大,更易照射至正常组织器官,进而增加医源性损伤,骨髓造血功能受到抑制随之加重<sup>[14]</sup>。建议在治疗前临床医生应当尽可能提高老年胃癌患者血小板水平,更为精确勾画靶区,制定更为优化放疗计划,最大限度减少总照射剂量。

本研究还提示合并肝硬化的老年胃癌患者放化疗后出现骨髓抑制风险更高。合并肝硬化患者因肝功能严重受损及门脉高压问题,导致脾脏病理性亢进,对于血细胞破坏更为严重,如接受放化疗可进一步加重脾脏亢进及血细胞破坏<sup>[15-17]</sup>。对于合并肝硬化老年胃癌患者应给予聚二甘醇干扰素及利巴韦林等治疗方案,必要时通过手术切除缓解患者相关临床症状。

同步放化疗方案尽管较单纯放疗或化疗能够更为有效延长老年胃癌患者生存时间,但随之而来更为严重的骨髓抑制,显著降低治疗耐受性<sup>[18-19]</sup>。因此,对于接受同步放化疗老年胃癌患者应给予更为积极有效的措施以提升机体免疫功能,如丙种球蛋白静注及营养支持等,以最大限度改善骨髓抑制问题。

尽管既往有报道分析老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生的危险因素,但对于相关因素用于风险预测效能研究较少。本研究进一步建构诺谟图,以直观展示血小板计数、总照射剂量、肝硬化与同步化放疗因素对老年胃癌患者发生骨髓抑制风险之间的关系。这种可视化的分析方法使得医生能够更直观地理解患者的危险因素,并准确识别老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生高危人群,有助于他们在临床实践中进行更准确的评估和决策,并根据相关危险因素给予针对性防治措施,从而最大限度降低骨髓抑制发生风险及改善临床预后。同时,诺谟图的构建也为进一步的研究提供了基础,可以深入探索新的预测因子或优化现有的预测模型,从而不断提升对老年胃癌放化疗患者骨髓抑制风险的预测准确性和临床应用的效果。

综上所述,老年胃癌放化疗患者骨髓抑制发生可能与治疗前血小板计数水平、总照射剂量、是否合并肝硬化及接受同步放化疗有关,而进一步建构的诺谟图模型表现出较高的预测准确性,C-index 为 0.910,显示其在临床实践中进行个体化和快速风险评估的潜力。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] 谷俊杰,杨莹,王晨宇,等.70 岁及以上临床晚期胃癌患者化疗相关不良反应的列线图预测模型的构建与验证.中国肿瘤临床,2022,49(10): 507-511.
- [ 2 ] Li C, Shao S, Sun Y, et al. Postoperative Adjuvant Chemoradiotherapy on the Survival of Stage III Gastric Cancer. *Comput Math Methods Med*, 2022, 20(6): 8036763-8036771.
- [ 3 ] 刘海明,崔冬梅,李永颜.雷替曲塞联合奥沙利铂二线治疗晚期胃癌的疗效及安全性.中国肿瘤临床与康复,2020,27(5): 593-595.
- [ 4 ] Schendel J, Jost E, Mah M, et al. Gastric cancer management in elderly patients: a population-based study of treatment patterns and outcomes in gastric cancer patients  $\geq 75$  years from Alberta, Canada. *Am J Surg*, 2021, 221(4): 839-843.
- [ 5 ] Konopka K, Fraczek P, Lubas M, et al. Reduction of Cancer-Induced Thrombocytosis as a Biomarker of Improved Outcomes in Advanced Gastric Cancer. *J Clin Med*, 2022, 11(5): 1213-1219.
- [ 6 ] Li YF, Bai M, Gao YY. Prognostic nomograms for gastric carcinoma after D2 + total gastrectomy to assist decision-making for postoperative treatment: based on Lasso regression. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1): 207.
- [ 7 ] Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*, 2014, 35(29): 1925-1931.
- [ 8 ] Li J, Qin S, Wen L, et al. Safety and efficacy of apatinib in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma after the failure of two or more lines of chemotherapy (AHEAD): a prospective, single-arm, multicenter, phase IV study. *BMC Med*, 2023, 21(1): 173-181.
- [ 9 ] Sugawara K, Kawaguchi Y, Seto Y, et al. Multidisciplinary treatment strategy for locally advanced gastric cancer: A systematic review. *Surg Oncol*, 2021, 38(9): 101599.
- [ 10 ] Kang WZ, Zhong YX, Ma FH, et al. Survival outcomes and prognostic indicators for gastric cancer patients with positive peritoneal wash cytology but no peritoneal metastasis after radical gastrectomy. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(1): 24-36.
- [ 11 ] Wang SB, Qi WX, Chen JY, et al. Identification of Patients With Locally Advanced Gastric Cancer Who May Benefit From Adjuvant Chemoradiotherapy After D2 dissection: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Oncol*, 2021, 11(4): 648978-648985.
- [ 12 ] Zhang J, Wei B, Cui Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus postoperative adjuvant XELOX chemotherapy versus postoperative adjuvant chemotherapy with XELOX regimen for local advanced gastric cancer-A randomized, controlled study. *Br J Radiol*, 2021, 94(1124): 20201088-20201095.
- [ 13 ] 鲍予岷,张辉,董雷,等.局部进展期胃癌术后进行奥沙利铂联合替吉奥辅助治疗的安全性和有效性.中华胃肠外科杂志,2021,24(2): 145-152.
- [ 14 ] Zhu Y, Chen J, Sun X, et al. Survival and complications after neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*, 2023, 13(5): 1177557-1177563.
- [ 15 ] Kim DW, Lee G, Hong TS, et al. Neoadjuvant versus Postoperative Chemoradiotherapy is Associated with Improved Survival for Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(1): 242-252.
- [ 16 ] Fong C, Johnston E, Starling N. Neoadjuvant and Adjuvant Therapy Approaches to Gastric Cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(9): 1247-1268.

(下转第 458 页)