

直肠癌放射治疗髂骨剂量学参数与血液学毒性的相关性研究

杨云英, 潘新路, 包勇, 牛绍清, 黎扬婵*

中山大学附属第一医院 放射治疗科, 广东 广州 510080

【摘要】 目的 探讨 I~III 期直肠癌患者在接受新辅助或根治性放射治疗(简称放疗)过程中, 髂骨剂量学参数对血液学毒性的影响, 为临床优化放疗计划提供参考。**方法** 回顾性收集 2016 年 1 月至 2024 年 12 月在中山大学附属第一医院接受新辅助或根治性放疗的 175 例 I~III 期直肠癌患者临床资料, 记录放疗期间各类型血液学毒性的分级和发生率。提取髂骨骨髓 (iliac bone marrow, IBM) 平均剂量 (IBM-Dmean)、IBM-V15 (髂骨体积中接受 ≥ 15 Gy 剂量照射的比例) 及 IBM-V40 (髂骨体积中接受 ≥ 40 Gy 剂量照射的比例) 等剂量学参数, 采用单因素和多因素二元 Logistic 回归分析探讨患者临床特征和剂量学参数对 ≥ 2 级血液学毒性发生的影响。**结果** 175 例直肠癌患者放疗期间, ≥ 2 级白细胞减少、中性粒细胞减少、血红蛋白降低及血小板减少的发生率分别为 31.4%、19.4%、13.7% 及 10.3%。单因素分析结果显示, 发生 ≥ 2 级白细胞减少的患者中女性占比 ($P < 0.001$)、IBM-Dmean ($P = 0.037$) 和 IBM-V40 ($P = 0.005$) 较未发生者高。多因素二元 Logistic 回归分析结果表明, 女性是发生 ≥ 2 级白细胞减少的独立危险因素 ($OR = 7.310$, 95% CI 3.445~15.510, $P < 0.001$)。**结论** 在 I~III 期接受放疗的直肠癌患者中, 女性更容易出现 ≥ 2 级白细胞减少, 应作为血液学毒性的重点防护人群。而髂骨 Dmean 和高剂量区受照体积 (V40) 的控制也可作为临床优化放疗计划、降低血液学毒性风险提供一定参考。

【关键词】 直肠癌; 放射治疗; 髂骨; 血液学毒性; 剂量学参数

Correlation between iliac bone marrow dosimetric parameters and hematologic toxicity in rectal cancer patients undergoing radiotherapy

Yang Yunying, Pan Xinlu, Bao Yong, Niu Shaoqing, Li Yangchan*

Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China.

*Corresponding author: Li Yangchan, E-mail: liych83@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the impact of iliac bone marrow dosimetric parameters on hematologic toxicity in patients with stage I-III rectal cancer undergoing neoadjuvant or definitive radiotherapy, and to provide evidence for optimizing treatment planning. **Method** Clinical data of 175 stage I-III rectal cancer patients treated at the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2016 to December 2024 were retrospectively analyzed. Hematologic toxicity grading and incidence during radiotherapy were collected. Dosimetric parameters of the iliac bone marrow (IBM), including mean dose (IBM-Dmean), IBM-V15 (percentage of iliac bone volume receiving ≥ 15 Gy irradiation), and IBM-V40 (percentage of iliac bone volume receiving ≥ 40 Gy irradiation), were extracted. Univariate and multivariate binary Logistic regression analyses were performed to evaluate the influencing factors of grade ≥ 2 hematologic toxicity. **Result** During radiotherapy, the incidences of grade ≥ 2 leukopenia, neutropenia, anemia, and thrombocytopenia

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82400183); 广东省科技厅区域联合基金青年基金项目 (2023A1515110903); 广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金面上项目 (2023A1515011600)

*通信作者: 黎扬婵, E-mail: liych83@mail.sysu.edu.cn

were 31.4%, 19.4%, 13.7%, and 10.3%, respectively. Univariate analysis revealed that the proportion of females ($P<0.001$), IBM-Dmean($P=0.037$), and IBM-V40($P=0.005$) were higher in patients with grade ≥ 2 leukopenia than in those without it. Multivariate binary Logistic regression analysis identified female sex as an independent risk factor for grade ≥ 2 leukopenia ($OR=7.310$, 95% CI 3.445–15.510, $P<0.001$). **Conclusion** In patients with stage I – III rectal cancer undergoing radiotherapy, female patients are more prone to developing grade ≥ 2 leukopenia and should be considered a key population for hematologic toxicity prevention. In addition, controlling the Dmean and high-dose volume exposure (V40) of the iliac bone marrow can provide certain references for optimizing radiotherapy plans and reducing the risk of hematologic toxicity.

[Key words] Rectal cancer; Radiotherapy; Iliac bone marrow; Hematologic toxicity; Dosimetric parameters

结直肠癌是全球第三大常见恶性肿瘤,也是第二大肿瘤相关死亡原因^[1],其发病率和死亡率持续上升,严重威胁人类健康。放射治疗(简称放疗)在局部晚期直肠癌的综合治疗中发挥着关键作用。新辅助放化疗后行全直肠系膜切除术或全程新辅助放化疗后采用“等待观察”策略已成为国际公认的标准模式^[2-4]。对于因肿瘤位置低、合并严重内科疾病或强烈要求保肛而无法手术的患者,放疗可作为根治性治疗手段^[5]。

然而,盆腔放疗常导致显著的血液学毒性,进而引起化学治疗(简称化疗)中断或剂量降低,最终影响疗效^[6]。其根本原因在于照射范围内包含约50%的全身活跃骨髓,而造血骨髓对放射线极为敏感^[7]。近年来,盆腔骨髓保护放疗(pelvic bone marrow sparing radiotherapy, PBM-sparing RT)通过调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)、容积旋转调强放射治疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)等先进技术限制骨髓受照剂量,在保证靶区覆盖的同时减少造血组织损伤^[8]。相关研究显示,该策略可显著降低白细胞减少、贫血和血小板减少的发生率,从而提高患者治疗依从性与生活质量^[9]。目前,PBM-sparing RT已在宫颈癌、直肠癌、肛管癌和前列腺癌等多种盆腔肿瘤中得到探索^[10-13],但具体的剂量学约束标准尚未统一,仍需更多大样本临床研究加以验证。

髂骨作为盆腔内体积最大、功能最重要的造血单元,是临床放疗计划中进行骨髓保护的主要靶区。本研究旨在基于真实世界人群,探讨I~III期直肠癌放疗中髂骨剂量学参数与血液学毒性的相关性,以期为髂骨剂量学限制提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2016年1月至2024年12月在中山大学附属第一医院接受新辅助或根治性放疗的直肠癌患者,共175例。纳入标准:①年龄18~75岁;②病理确诊为直肠腺癌;③根据国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会第8版TNM分期为I~III期;④美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分0~1分;⑤血液学资料完整。排除标准:①以姑息治疗为目的者;②合并其他恶性肿瘤;③既往有恶性肿瘤病史;④妊娠或哺乳期患者;⑤存在严重心、肝、肾功能障碍者;⑥未完成放疗;⑦临床资料不完整。本研究经中山大学附属第一医院伦理委员会批准(伦理号:[2024]797)。

1.2 放疗方法

所有患者均取俯卧位,使用真空袋固定体位,采用Philips Brilliance Big Bore 计算机断层扫描(computed tomography, CT)进行模拟定位扫描。扫描范围自第12胸椎下缘至股骨中段,层厚5 mm。为减少小肠受照,患者在扫描前饮水500 ml以保持膀胱充盈,并口服造影剂以利于勾画小肠。放疗采用长程方案,部分患者同时接受同步化疗。所有患者均接受VMAT。大体肿瘤靶区(gross target volume, GTV)包括原发肿瘤(GTVp)及阳性淋巴结(GTVn);临床靶区(clinical target volume, CTV)在GTV基础上沿肠道方向外扩2 cm,同时包括直肠系膜、骶前区及髂内淋巴结引流区,T₄期患者需包括髂外淋巴结。当存在腹股沟阳性淋巴结或肛管、肛周皮肤受累时,需行腹股沟淋巴结预防性照射。

计划靶区(planning target volume, PTV)由 GTV_p、GTV_n 和 CTV 外扩 8~10 mm 形成 PTV_p、PTV_n 和 PTV-CTV。PTV_p 和 PTV_n 处方剂量在新辅助放疗中为 50~55 Gy, 在根治性放疗中则为 60~64 Gy; PTV-CTV 剂量为 45~46 Gy, 均分 25 次完成。放疗均采用 6 MV 直线加速器光子束实施, 计划设计使用 Monaco (Elekta AB) 或 Eclipse (Varian Medical Systems, Inc) 系统进行剂量计算。

1.3 同步化疗方案

同步化疗方案如下。①卡培他滨单药:825 mg/m², 口服, 每日 2 次, 每周 5 d, 共 5 周。②CAPOX: 奥沙利铂 130 mg/m² 第 1 天静脉滴注, 联合卡培他滨 1000 mg/m² 口服, 每日 2 次, 连续 14 d, 每 3 周为 1 个周期, 与放疗重叠 1~2 个周期。③mFOLFOX: 奥沙利铂 85 mg/m² 第 1 天静脉滴注, 左亚叶酸钙 200 mg/m² 第 1 天静脉滴注, 5-氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注后, 再以 1200 mg/(m²·d) 持续静脉泵入 2 d(46~48 h), 每 2 周为 1 个周期, 与放疗重叠 2~3 个周期。经评估不适合行同步化疗者则仅接受放疗。

1.4 髂骨勾画与剂量学分析

髂骨勾画范围为髂嵴至股骨头上线(图 1)。髂骨骨髓(iliac bone marrow, IBM)剂量学参数包括平均剂量(IBM-Dmean)、IBM-V15(髂骨体积中接受 ≥15 Gy 剂量照射的比例)及 IBM-V40(髂骨体积中接受 ≥40 Gy 剂量照射的比例)。

1.5 血液学毒性评估与治疗调整

治疗前及治疗期间每周监测血常规。血液学毒性分级依据《不良事件通用术语标准》(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)5.0 版^[14], 记录白细胞、中性粒细胞、血红蛋白及血小板变化。

当出现 1~2 级血液学毒性时, 如患者能耐受则继续治疗, 同时给予对症支持; 若出现 3~4 级毒性, 则暂停全部治疗, 待毒性降至 1~2 级或相关指标恢复正常后再恢复治疗, 且化疗剂量需减至原剂量的 75%。当血红蛋白水平 ≤60 g/L 时予以输注红细胞; 血小板计数 ≤20×10⁹/L 时行血小板输注; 白细胞计数 ≤3.0×10⁹/L 时予升白细胞药物(如粒细胞刺激因子)。

1.6 统计学方法

主要研究终点为基线至放疗结束时 ≥2 级血液学毒性的发生率。使用 SPSS 25.0 进行统计分析。连续变量先采用 Kolmogorov-Smirnov 进行正态性检验, 若符合正态分布, 则以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验; 若不符合正态分布, 则以 *M*(*P*₂₅, *P*₇₅)表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量以频数或率或构成比(%)表示, 组间比较采用卡方检验、Fisher 确切概率法或 Fisher-Freeman-Halton 检验。通过单因素及多因素二元 Logistic 回归分析探讨放疗期间发生 ≥2 级血液学毒性的影响因素。采用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)分析确定 IBM-Dmean 和 IBM-V40 的最佳截断点, 以约登指数最大值作为截断点。双侧 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

本研究纳入的 175 例患者中, 男性 122 例(69.7%), 女性 53 例(30.3%); 年龄 ≥60 岁者 70 例(40.0%)。临床分期以 III 期为主(165 例, 94.3%), II 期 6 例(3.4%), I 期 4 例(2.3%)。肿瘤部位以低位直肠癌最常见(106 例, 60.6%), 中位 63 例

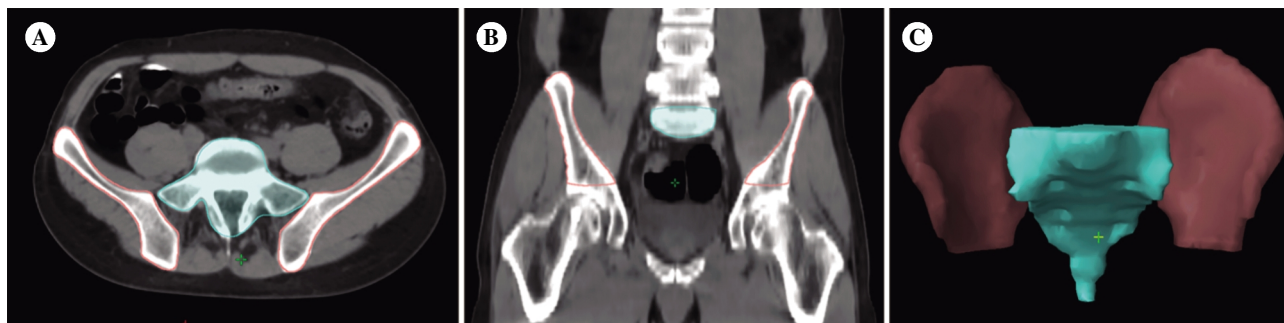


图 1 基于计算机断层扫描的髂骨勾画方法

注: A, 轴位显示髂骨(红线)与骶骨(蓝线); B, 冠状位显示髂骨(红线)和骶骨(蓝线); C, 三维图像模拟髂骨(红色)与骶骨(蓝色)的勾画效果。

(36.0%)和高位 6 例(3.4%)。环周切缘阳性率为 59.4%(104/175),壁外血管侵犯阳性率 48.6%(85/175),腹膜反折受累 27 例(15.4%)。治疗前外周血白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白水平和血小板计数的中位值分别为 $6.19 \times 10^9/L$ 、 $3.55 \times 10^9/L$ 、131 g/L 和 $240 \times 10^9/L$ 。同步化疗方案以卡培他滨单药最常见(108 例,61.7%),其次为 CAPOX 或 mFOLFOX 方案(60 例,34.3%),另有 7 例(4.0%)未行同步化疗。放疗剂量以 50~55 Gy 为主(132 例,75.4%),其余 43 例(24.6%)>55 Gy(表 1)。

2.2 放疗期间血液学毒性

放疗过程中患者普遍出现不同程度的血液学毒性。白细胞减少发生率最高(68.0%,119/175),包括 1 级 64 例(36.6%)和 ≥ 2 级 55 例(31.4%),仅 56 例(32.0%)维持正常。血红蛋白降低也较常见(62.3%,109/175),包括 1 级 85 例(48.6%)和 ≥ 2 级 24 例(13.7%),正常为 66 例(37.7%)。中性粒细胞减少发生率为 32.0%(56/175),包括 1 级 22 例(12.6%)和 ≥ 2 级 34 例(19.4%),正常为 119 例(68.0%)。血小板减少发生率相对较低(26.3%,46/175),包括 1 级 28 例(16.0%)和 ≥ 2 级 18 例(10.3%),正常为 129 例(73.7%)。未见 5 级(死亡)事件(表 2)。

2.3 胫骨骨髓剂量学分析

全组患者的 IBM-Dmean 为 (2607.6 ± 343.1) cGy,范围 1790.4~3738.3 cGy;IBM-V15 为 78.6%(69.2%,85.3%),范围 47.5%~100.0%;IBM-V40 为 17.8%(13.6%,23.4%),范围 6.9%~46.0%。

2.4 单因素与多因素 Logistic 回归分析

单因素分析结果显示,与未发生 ≥ 2 级白细胞减少的患者相比,发生该血液学毒性的患者中女性占比更高($P < 0.001$),且 IBM-Dmean ($P = 0.037$)和 IBM-V40 ($P = 0.005$)也更高。此外,发生 ≥ 2 级中性粒细胞减少和血红蛋白降低的患者中女性占比也较未发生者高(均 $P < 0.05$)。发生不同类型 ≥ 2 级血液学毒性患者的年龄、临床 TNM 分期、放疗剂量、同期化疗方案及 IBM-V15 与未发生者的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 3)。

对于 ≥ 2 级白细胞减少,将单因素分析中有统计学意义的变量(性别、IBM-Dmean、IBM-V40)纳入多因素二元 Logistic 回归分析。其中,根据 ROC 曲线分析得到发生 ≥ 2 级白细胞减少的 IBM-Dmean 和 IBM-V40 的截断点分别为 2692.75 cGy

表 1 175 例直肠癌患者的基线临床特征和放化疗方案

项目	数据
年龄[例(%)]	
≥60 岁	70(40.0)
<60 岁	105(60.0)
性别[例(%)]	
男	122(69.7)
女	53(30.3)
临床 TNM 分期[例(%)]	
I 期	4(2.3)
II 期	6(3.4)
III 期	165(94.3)
肿瘤位置[例(%)]	
高位	6(3.4)
中位	63(36.0)
低位	106(60.6)
环周切缘[例(%)]	
阳性	104(59.4)
阴性	59(33.7)
未报告	12(6.9)
壁外血管侵犯[例(%)]	
阳性	85(48.6)
阴性	71(40.6)
未报告	19(10.8)
腹膜反折[例(%)]	
未受累	137(78.3)
受累	27(15.4)
未报告	11(6.3)
治疗前外周血细胞水平	
白细胞计数[$\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.19(4.79, 7.30)
中性粒细胞计数[$\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.55(2.62, 4.37)
血红蛋白水平[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	131(116, 140)
血小板计数[$\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	240(183, 293)
放疗同期化疗方案[例(%)]	
卡培他滨	108(61.7)
CAPOX/mFOLFOX	60(34.3)
无	7(4.0)
放疗剂量[例(%)]	
50~55 Gy	132(75.4)
>55 Gy	43(24.6)

和 20.75%,以此为界将 IBM-Dmean 和 IBM-V40 转换为二分类变量。多因素二元 Logistic 回归分析结果显示,女性是发生 ≥ 2 级白细胞减少($OR = 7.310$,95%CI 3.445~15.510, $P < 0.001$)的独立危险因素,其风险是男性的 7.310 倍,IBM-Dmean 和 IBM-V40 对 ≥ 2 级白细胞减少发生的影响无统计学意义(均 $P > 0.05$)。对于 ≥ 2 级中性粒细胞减少

表 2 175 例直肠癌患者放疗期间血液学毒性统计结果
[例(%)]

类型	放疗期间血液学毒性分级				
	正常	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞减少	56(32.0)	64(36.6)	51(29.1)	4(2.3)	0(0)
中性粒细胞减少	119(68.0)	22(12.6)	28(16.0)	5(2.8)	1(0.6)
血红蛋白降低	66(37.7)	85(48.6)	20(11.4)	3(1.7)	1(0.6)
血小板减少	129(73.7)	28(16.0)	13(7.4)	4(2.3)	1(0.6)

及血红蛋白降低,将性别纳入单因素二元 Logistic 回归分析,结果显示,相较于男性,女性发生这两种血液学毒性的风险分别提高 3.407 倍($OR=3.407$, $95\%CI\ 1.571\sim7.390$, $P=0.002$)及 4.956 倍($OR=4.956$, $95\%CI\ 2.006\sim12.244$, $P<0.001$,表 4)。

3 讨论

本研究回顾性分析了 175 例接受新辅助或根治性放疗的直肠癌患者发生血液学毒性的情况,结果显示放疗过程中白细胞减少最为常见。单因素分析提示发生 ≥ 2 级白细胞减少的患者中女性占比、IBM-Dmean、IBM-V40 均较未发生者更高;多因素 Logistic 回归分析表明女性是发生 ≥ 2 级白细胞减少的独立危险因素,其风险是男性的 7.310 倍,而 IBM-Dmean 及 IBM-V40 未达到统计学意义。这一结果提示,在直肠癌患者放疗期间,性别在骨髓抑制的发生中起关键作用,而 IBM-Dmean 及 IBM-V40 对白细胞减少的影响尚需更大样本量研究加以验证。

近年来,盆腔放疗相关血液学毒性的剂量学预测因素得到广泛关注^[15-17]。Corbeau 等^[15]的系统综述纳入了 17 项研究,发现当盆腔骨髓 V10>75%~95%、V20>65%~80%、V40>28%~37% 时,患者发生 ≥ 2 级或 ≥ 3 级血液学毒性的风险显著增加。RTOG 0418 前瞻性 II 期研究纳入了 40 例术后宫颈癌患者,结果显示盆腔骨髓 V40>37%者发生 ≥ 2 级血液学毒性的比例为 75%,而 V40 $\leq$ 37%的患者仅有 40%发生 ≥ 2 级血液学毒性($P=0.025$);同时,当骨髓 Dmean>34.2 Gy 时, ≥ 2 级血液学毒性发生率为 74%,而 Dmean $\leq$ 34.2 Gy 时,发生率仅为 43%($P=0.049$)^[16]。Yang 等^[17]报道的 120 例直肠癌患者,大多数接受持续输注 5-氟尿嘧啶,新辅助放化疗期间 ≥ 2 级白细胞减少和中性粒细胞减少的发生率仅为 11.7%和 4.2%, ≥ 3

级血液学毒性罕见。该研究还发现三维适形放射治疗较 IMRT 更易诱发血液学毒性,并提示髌骨 V45 升高与白细胞减少、中性粒细胞减少及血红蛋白下降相关,建议髌骨 V45<13%、骶骨 V45<51%作为计划学参考。Huang 等^[13]在一项前瞻性研究中比较了盆腔骨髓保护 IMRT 与常规 IMRT,结果显示盆腔骨髓保护 IMRT 可显著降低盆腔骨髓 V5~V45 及 Dmean,并在不影响 PTV 覆盖的前提下,将 ≥ 3 级血液学毒性发生率由 15.4%降至 1.7%($P=0.008$)。与上述结果一致,本研究的单因素分析发现发生 ≥ 2 级白细胞减少的患者较未发生者的 IBM-V40 更高,低剂量体积 IBM-V15 差异则无统计学意义,提示在直肠癌放疗计划中需注意控制髌骨高剂量区的受照体积,但髌骨剂量学参数对 ≥ 2 级白细胞减少的独立影响效应仍有待未来通过前瞻性、大样本研究进行验证。

性别差异同样值得关注。本研究发现女性患者发生 ≥ 2 级白细胞减少、中性粒细胞减少及血红蛋白降低的风险较男性更高,与既往研究结果一致^[18-20]。其机制可能涉及药代动力学与药效学差异^[21-22]。研究显示,女性放射敏感性相关基因数量是男性的 1.12~1.87 倍,提示其在遗传学层面可能对放疗更为敏感^[23]。此外,女性的 5-氟尿嘧啶清除率较低,导致药物血浆暴露水平升高,更易出现药物相关毒性^[24-25]。剂量学分析亦提示,在相同靶区覆盖下,女性骨髓高剂量体积(如 V40)往往高于男性(约 24%比 20%)^[26]。这些结果提示,性别不仅通过药物代谢途径影响骨髓抑制,还可能与骨髓储备不足及剂量分布差异相关,因此女性应作为盆腔放化疗中血液学毒性的重点防护人群。

在本研究中,发生 ≥ 2 级血液学毒性患者的放疗总剂量和同步化疗方案差异无统计学意义。FOWARC 研究显示,FOLFOX 联合放疗组 ≥ 2 级血液学毒性发生率为 65.7%,高于 5-氟尿嘧啶联合放疗组的 37.9%($P<0.001$)^[27-28]。部分研究提示含奥沙利铂方案可能增加血小板减少风险^[29],但本研究未观察到差异有统计学意义,可能与样本量、研究设计及基线特征差异有关。未来仍需大样本前瞻性研究明确化疗方案与骨髓抑制的关系。

本研究存在一些局限性。作为单中心回顾性研究,可能存在选择偏倚。髌骨勾画仅基于解剖学边界,未结合正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)

表 3 175 例直肠癌患者放疗期间发生 ≥2 级血液学毒性的单因素分析结果

影响因素	≥2 级白细胞减少		$\chi^2/t/Z$ 值	P 值	≥2 级中性粒细胞减少		$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
	否 (n=120)	是 (n=55)			否 (n=141)	是 (n=34)		
年龄[例(%)]			0.994	0.319			0.055	0.815
<60 岁	69 (57.5)	36 (65.5)			84 (59.6)	21 (61.8)		
≥60 岁	51 (42.5)	19 (34.5)			57 (40.4)	13 (38.2)		
性别[例(%)]			37.773	<0.001			10.529	0.001
男	101 (84.2)	21 (38.2)			106 (75.2)	16 (47.1)		
女	19 (15.8)	34 (61.8)			35 (24.8)	18 (52.9)		
临床 TNM 分期[例(%)]			—	0.727*			—	0.689*
I ~ II 期	8 (6.7)	2 (3.6)			9 (6.4)	1 (2.9)		
III 期	112 (93.3)	53 (96.4)			132 (93.6)	33 (97.1)		
同期化疗方案[例(%)]			0.845	0.706**			0.443	0.801
无	6 (5.0)	1 (1.8)			5 (3.5)	2 (5.9)		
单药	74 (61.7)	34 (61.8)			88 (62.4)	20 (58.8)		
双药	40 (33.3)	20 (36.4)			48 (34.0)	12 (35.3)		
放疗剂量[例(%)]			0.316	0.574			0.082	0.774
50~55 Gy	92 (76.7)	40 (72.7)			107 (75.9)	25 (73.5)		
>55 Gy	28 (23.3)	15 (27.3)			34 (24.1)	9 (26.5)		
IBM=Dmean (cGy, $\bar{x} \pm s$)	2566.7±302.1	2696.8±407.9	-2.115	0.037	2609.5±343.7	2599.6±347.2	0.150	0.881
IBM-V15[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	78.3(69.0, 84.2)	78.7(69.2, 87.8)	-0.935	0.350	78.7(68.5, 86.5)	78.0(71.8, 84.4)	-0.226	0.821
IBM-V40[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	17.1(13.3, 22.0)	21.1(14.6, 26.4)	-2.809	0.005	17.7(13.5, 23.3)	19.3(13.9, 24.3)	-0.505	0.613

影响因素	≥2 级血红蛋白降低		$\chi^2/t/Z$ 值	P 值	≥2 级血小板减少		$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
	否 (n=151)	是 (n=24)			否 (n=117)	是 (n=18)		
年龄[例(%)]			0.032	0.858			2.642	0.104
<60 岁	91 (60.3)	14 (58.3)			91 (58.0)	14 (77.8)		
≥60 岁	60 (39.7)	10 (41.7)			66 (42.0)	4 (22.2)		
性别[例(%)]			13.671	<0.001			3.693	0.055
男	113 (74.8)	9 (37.5)			113 (72.0)	9 (50.0)		
女	38 (25.2)	15 (62.5)			44 (28.0)	9 (50.0)		
临床 TNM 分期[例(%)]			—	0.412*			—	0.602*
I ~ II 期	7 (4.6)	3 (12.5)			10 (6.4)	0 (0)		
III 期	144 (95.4)	21 (87.5)			147 (93.6)	18 (100.0)		
同期化疗方案[例(%)]			5.120	0.077			0.964	0.521**
无	5 (3.3)	2 (8.3)			7 (4.5)	0 (0)		
单药	98 (64.9)	10 (41.7)			98 (62.4)	10 (55.6)		
双药	48 (31.8)	12 (50.0)			52 (33.1)	8 (44.4)		
放疗剂量[例(%)]			2.187	0.139			2.219	0.136
50~55 Gy	111 (73.5)	21 (87.5)			121 (77.1)	11 (61.1)		
>55 Gy	40 (26.5)	3 (12.5)			36 (22.9)	7 (38.9)		
IBM=Dmean (cGy, $\bar{x} \pm s$)	2604.3±346.8	2628.1±325.3	-0.314	0.754	2611.4±335.3	2573.9±414.8	0.438	0.662
IBM-V15[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	78.7(68.1, 86.4)	78.0(72.2, 81.3)	-0.566	0.571	78.6(69.0, 85.2)	76.3(68.4, 86.9)	-0.275	0.783
IBM-V40[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	17.8(13.5, 22.7)	19.0(13.8, 25.8)	-0.753	0.452	18.1(13.8, 23.4)	14.8(12.0, 25.5)	-0.786	0.432

注：* 采用 Fisher 确切概率法；** 采用 Fisher-Freeman-Halton 检验。

或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等功能影像学技术,无法区分造血活跃区与非活跃区,可能影响剂量学参数的精确性。此外,血液学毒性不仅与放疗剂量相关,还可能受患者营养状况、合并疾病及基线血象差异影响,但这些潜在混

杂因素未能完全控制。

综上所述,本研究提示直肠癌患者在放疗过程中较常发生白细胞减少;发生 ≥2 级白细胞减少患者较未发生者的髌骨 Dmean 和 V40 更高;接受放疗的直肠癌女性患者发生 ≥2 级白细胞减

表 4 175 例直肠癌患者放疗期间发生≥2 级血液学毒性的二元 Logistic 回归分析结果

血液学毒性	影响因素	OR 值	95%CI	P 值
≥2 级白细胞减少	性别(男=0,女=1)	7.310	3.445~15.510	< 0.001
	IBM-Dmean(<2692.75 cGy=0, ≥2692.75 cGy=1)	1.486	0.597~3.695	0.394
	IBM-V40(<20.75%=0, ≥20.75%=1)	1.456	0.580~3.655	0.423
≥2 级中性粒细胞减少	性别(男=0,女=1)	3.407	1.571~7.390	0.002
≥2 级血红蛋白降低	性别(男=0,女=1)	4.956	2.006~12.244	< 0.001

少、中性粒细胞减少、血红蛋白降低的风险较男性患者高。未来应开展多中心、大样本的前瞻性研究,结合功能影像学骨髓勾画与骨髓保护放疗技术,明确剂量学约束标准,从而提升直肠癌患者的治疗安全性与依从性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
作者贡献声明 杨云英和潘新路,负责试验设计、试验操作、数据收集和初步分析,并撰写论文的大部分内容;包勇和牛绍清,参与试验设计和数据分析,并撰写论文的部分章节;黎扬婵,负责数据的最终分析和论文的校对工作
人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及图表进行处理

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229–263.

[2] 王林, 裴俊鹏, 赵一鸣, 等. 直肠癌新辅助治疗后等待观察策略中国专家共识(2024 版) [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2024, 16(4): 389–400.

[3] 彭健宏, 王炜锋, 王若蔚, 等. 低位局部进展期直肠癌多学科保肛治疗进展 [J/CD]. 消化肿瘤杂志 (电子版), 2025, 17(2): 168–181.

[4] WILLIAMS H, FOKAS E, DIEFENHARDT M, et al. Survival among patients treated with total mesorectal excision or selective watch –and –wait after total neoadjuvant therapy: a pooled analysis of the CAO/ARO/AIO–12 and OPRA randomized phase II trials[J]. Ann Oncol, 2025, 36(5): 543–547.

[5] JENSEN LH, RISUM S, NIELSEN JD, et al. Curative chemoradiation for low rectal cancer: Primary clinical outcomes from a multicenter phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(17_suppl): LBA3514.

[6] ALBUQUERQUE K, GIANGRECO D, MORRISON C, et al. Radiation –related predictors of hematologic toxicity

after concurrent chemoradiation for cervical cancer and implications for bone marrow –sparing pelvic IMRT [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(4): 1043–1047.

[7] DENG B, KONG W, HAN C, et al. Study of long –term effects of pelvic radiotherapy on the function of bone marrow in recurrent cervical cancer patients [J]. Int J Med Sci, 2024, 21(10): 2000–2010.

[8] HUANG J, GAO J, ZHANG F, et al. Pelvic Bone Marrow Sparing Intensity Modulated Radiation Therapy Reduces the Bone Mineral Density Loss of Patients With Cervical Cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2025, 121(1): 107–117.

[9] HUANG J, GU F, JI T, et al. Pelvic bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy reduces the incidence of the hematologic toxicity of patients with cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy: a single –center prospective randomized controlled trial[J]. Radiat Oncol, 2020, 15(1): 180.

[10] ZHOU P, ZHANG Y, LUO S, et al. Pelvic bone marrow sparing radiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta –analysis [J]. Radiother Oncol, 2021, 165: 103–118.

[11] IORIO GC, SPIELER BO, RICARDI U, et al. The Impact of Pelvic Nodal Radiotherapy on Hematologic Toxicity: A Systematic Review with Focus on Leukopenia, Lymphopenia and Future Perspectives in Prostate Cancer Treatment [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 168: 103497.

[12] 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.

[13] 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.

[14] NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version

- 5.0[Z]. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [15] CORBEAU A, KUIPERS SC, DE BOER SM, 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.
- [16] KLOPP AH, MOUGHAN J, PORTELANCE L, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(1): 83–90.
- [17] YANG T, OH JH, APTE A, et al. Clinical and dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in rectal cancer patients undergoing chemoradiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113(1): 29–34.
- [18] LOMBARDI G, RUMIATO E, BERTORELLE R, et al. Clinical and Genetic Factors Associated With Severe Hematological Toxicity in Glioblastoma Patients During Radiation Plus Temozolomide Treatment: A Prospective Study[J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(5): 514–519.
- [19] 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]. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 162.
- [20] LIM H, KIM SY, LEE E, et al. Sex-Dependent Adverse Drug Reactions to 5-Fluorouracil in Colorectal Cancer [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(4): 594–600.
- [21] KLEMETSDAL B, WIST E, AARBAKKE J. Gender difference in red blood cell thiopurine methyltransferase activity[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1993, 53(7): 747–749.
- [22] SOLDIN OP, MATTISON DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(3): 143–157.
- [23] LI S, LU X, FENG J, et al. Developing Gender-Specific Gene Expression Biodosimetry Using a Panel of Radiation-Responsive Genes for Determining Radiation Dose in Human Peripheral Blood[J]. *Radiat Res*, 2019, 192(4): 399–409.
- [24] RAKSHITH H T, LOHITA S, REBELLO AP, et al. Sex differences in drug effects and/or toxicity in oncology[J]. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*, 2023, 4: 100152.
- [25] BARAIBAR I, ROS J, SAOUDI N, et al. Sex and gender perspectives in colorectal cancer[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(2): 101204.
- [26] LEE JH, DEROUIN J, GRINHAM L, et al. Volume of bone marrow irradiated with common radiation fields[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(1): S558.
- [27] DENG Y, CHI P, LAN P, et al. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3300–3307.
- [28] CHENG Y, MA Y, ZHENG J, et al. Impact of Chemotherapy Regimens on Normal Tissue Complication Probability Models of Acute Hematologic Toxicity in Rectal Cancer Patients Receiving Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy From a Prospective Phase III Clinical Trial [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 244.
- [29] JARDIM DL, RODRIGUES CA, NOVIS YAS, et al. Oxaliplatin-related thrombocytopenia [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8): 1937–1942.

收稿日期:2025-09-11