



## 盆腔肿瘤调强与三维适形放疗肠道勾画与剂量-体积限制的研究进展

许碧纯, 郭旗, 钱建军, 徐莹莹, 田野

引用本文:

许碧纯, 郭旗, 钱建军, 等. 盆腔肿瘤调强与三维适形放疗肠道勾画与剂量-体积限制的研究进展[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(4): 315–320.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.04.014>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 3D打印模板辅助CT引导<sup>192</sup>Ir组织间插植治疗复发妇科肿瘤的可行性分析

Feasibility of 3D-printing template-assisted and CT-guided <sup>192</sup>Ir interstitial brachytherapy in the treatment of recurrent gynecologic tumors

中华放射医学与防护杂志. 2021, 41(1): 56–61 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.01.012>

### 非共面与共面模板辅助<sup>125</sup>I粒子植入治疗胰腺癌术前剂量学对比

Preoperative dosimetric comparison between non-coplanar and coplanar template-assisted <sup>125</sup>I seed implantation for pancreatic cancers

中华放射医学与防护杂志. 2021, 41(1): 42–45 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.01.009>

### 导航辅助CT引导放射性粒子治疗盆腔复发恶性肿瘤剂量学研究

Dosimetry evaluation of navigation system-assisted and CT-guided seed implantation in the treatment of recurrent malignant pelvic tumors

中华放射医学与防护杂志. 2021, 41(1): 50–55 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.01.011>

### 食管癌根治切除术后辅助调强放疗胸腔胃照射剂量与急性放射性胸腔胃炎的关系

The relationship between the dose-volume indexes and acute toxicity of intrathoracic stomach in esophageal cancer patients receiving radiotherapy after esophagectomy

中华放射医学与防护杂志. 2020, 40(2): 106–111 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.02.006>

### 宫颈癌术后调强放射治疗的早期不良反应及影响因素

Early side effects and influencing factors of postoperative intensity-modulated radiation therapy for cervical cancer

中华放射医学与防护杂志. 2020, 40(5): 365–371 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.05.007>

## · 综述 ·

## 盆腔肿瘤调强与三维适形放疗肠道勾画与剂量-体积限制的研究进展

许碧纯 郭旗 钱建军 徐莹莹 田野

苏州大学附属第二医院放疗科 215004

通信作者：田野，Email: dryetian@126.com

**【摘要】** 在盆腔肿瘤的放射治疗过程中，肠道损伤是重要的不良反应。随着调强放射治疗 (IMRT) 等精准放疗技术的广泛应用，正常组织器官的受照剂量已大幅下降。然而，肠道的不良反应仍限制了靶区剂量的提高。故在给予病灶足够照射剂量的同时，对肠道等重要危及器官 (OAR) 的保护变得更加重要。目前多数研究采用基于肠管的勾画方法，采用小肠+结肠勾画，对于 2 级急性不良反应，有意义的剂量-体积预测指标包括  $V_{45\text{ Gy}} < 50 \text{ cm}^3$ ,  $V_{50\text{ Gy}} < 13 \text{ cm}^3$ ,  $V_{55\text{ Gy}} < 3 \text{ cm}^3$ ; 采用肠袋勾画，对于 2 级不良反应，有意义的预测指标包括  $V_{40\text{ Gy}} < 170 \text{ cm}^3$ ,  $V_{45\text{ Gy}} < 100 \text{ cm}^3$ ,  $V_{50\text{ Gy}} < 33 \text{ cm}^3$ 。

**【关键词】** 调强放射治疗； 不良反应； 盆腔； 勾画； 剂量-体积限制

**基金项目：**江苏省重点研发计划专项 (BL2018657); 江苏省医学创新团队 A 类项目 (CXDT-37)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.04.014

### Advances in bowel delineation and dose-volume constraint in intensity modulated radiation therapy and 3D conformal radiation therapy for pelvic tumors

Xu Bichun, Guo Qi, Qian Jianjun, Xu Yingying, Tian Ye

Department of Radiotherapy & Oncology, Second Affiliated Hospital of Soochow University, Institute of Radiotherapy & Oncology, Soochow University, Suzhou 215004, China

Corresponding author: Tian Ye, Email: dryetian@126.com

**【Abstract】** Intestinal injury is an important toxic response during radiation therapy of pelvic tumors. With the widespread use of precision radiotherapy techniques such as intensity modulated radiation therapy (IMRT), the dose exposed to normal tissues and organs has been significantly reduced. However, the toxic response of the bowel still limits the increase of the dose to the target volume. Therefore, the protection of important organs at risk (OAR), such as the bowel, becomes more and more important while giving adequate irradiated dose to the target volume. Most current studies used loop to contour bowel. For patients who underwent IMRT, the meaningful dose-volume predictors of grade 2 acute intestinal adverse events using bowel loop (small loop + big bowel) delineation included  $V_{45\text{ Gy}} < 50 \text{ cm}^3$ ,  $V_{50\text{ Gy}} < 13 \text{ cm}^3$ , and  $V_{55\text{ Gy}} < 3 \text{ cm}^3$ , and the corresponding predictors using bowel bag delineation were  $V_{40\text{ Gy}} < 170 \text{ cm}^3$ ,  $V_{45\text{ Gy}} < 100 \text{ cm}^3$ , and  $V_{50\text{ Gy}} < 33 \text{ cm}^3$ .

**【Key words】** Intensity-modulated radiation therapy; Adverse events; Pelvic cavity; Delineation; Dose-volume constraint

**Fund programs:** Jiangsu Provincial Key Project (BL2018657); Jiangsu Medical Innovation Team (CXDT-37)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.04.014

放射治疗在盆腔肿瘤的治疗中起着重要的作用，随着调强放射治疗 (IMRT) 等精准放疗技术的广泛应用，正常组织器官的受照剂量已大幅下降。但是，放射性的肠道损伤，也即放射性肠病 (radiation enteropathy, RE) 发生率仍较高，特别是小肠对射线敏感，耐受剂量低，是重要的限制性危及器官。2017 年美国肿瘤放射治疗协作组

(RTOG) 1203 研究报道接受常规放疗和 IMRT 的妇女各有 51.9% 和 33.7% 报告了急性期频繁或持续的腹泻，严重者常常会导致治疗的中断以致影响放疗疗效<sup>[1]</sup>。2010 年放射治疗器官限量国际指南 (临床正常组织效应定量分析, quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic, QUANTEC) 指出，为使 ≥3 级急性肠道不良反应的发生率

<10%，采用肠管勾画法时， $V_{15\text{ Gy}}$ 应尽可能保持在  $120 \text{ cm}^3$  以下，若勾画了整个腹膜腔，则 $V_{45\text{ Gy}}$ 应 $<195 \text{ cm}^3$ <sup>[2]</sup>。但很多宫颈癌术后的患者由于存在肠道粘连及子宫移除，导致盆腔内肠道体积较大，无法使用 QUANTEC 中的限制条件对患者的不良反应进行预测。目前临床研究中关于肠道的勾画方法有多种，其剂量-体积的限制不同。本文对近年的研究结果进行总结，以期为肠道（小肠+结肠）危及器官的勾画方法，以及剂量-体积限制提供依据。

### 一、肠道体积的勾画方法

肠道在腹腔内是可移动的，移动的原因包括：①由于蠕动引起的肠壁的位移。②由于内容物的变化，以及膀胱充盈带来的位置变化。Kvinnsland 和 Muren<sup>[3]</sup>对 10 例膀胱癌患者进行每周 6~8 次重复 CT 扫描发现，肠道的  $V_{30.8\text{ Gy}}$ 、 $V_{49.5\text{ Gy}}$  和  $V_{53.5\text{ Gy}}$  在整个放疗过程中存在很大的差异，这种变异可导致正常组织并发症发生率的改变。而另一项针对宫颈癌的研究<sup>[4]</sup>也得出类似的结果：他们对 9 例患者进行 45 次 CT 扫描，评估女性肠道位置的变异程度。发现位于盆腔最下方的肠道变异程度最显著 ( $P = 0.002$ )，最大变异中位数为  $2.1 \text{ cm}$  ( $0.9 \sim 4.8 \text{ cm}$ )。因此，许多学者建议使用肠袋或腹腔（其包括肠道的所有潜在位置）勾画代替传统的肠管勾画方法。目前勾画肠道常用的方法有 3 种，见表 1。

表 1 勾画肠道的 3 种常用方法<sup>[5]</sup>

Table 1 Three common methods to contour bowel as an organ at risk (OAR)

勾画部位	勾画范围
肠管	肠（小肠和结肠）在计划靶区（PTV）以上 $3 \text{ cm}$ 的所有切片上勾画。
肠袋	从最下方的小肠或大肠或肛门直肠向上勾画。勾勒出一个连续的结构，包括十二指肠、小肠和大肠；勾勒腹部内容物的轮廓，不包括肌肉和骨骼。减去任何重叠的非胃肠道正常结构。在 PTV 上方和下方至少 $3 \text{ cm}$ 的切片进行勾画。
腹腔	绘制潜在肠腔容积的轮廓，包括 PTV 上缘上方 $2 \text{ cm}$ 。这包括腹部内容物，不包括主要血管、肌肉和骨骼以及其他盆腔器官（如膀胱、前列腺、阴道、子宫）。

勾画肠袋或腹膜腔比单纯勾画肠管更易辨认，也较方便，特别是在缺乏造影剂或大肠与小肠交织的情况下。有学者认为腹膜腔可能更能代表实际的肠道体积，它包括小肠所有可能的运动范围。在一项包含 32 例子宫内膜癌（国际妇产科联盟 FIGO 分期 I<sub>B</sub> ~ IV<sub>A</sub>）患者的研究中，Chi 等<sup>[6]</sup>回顾性分析了肠道照射体积与急性消化道不良反应之间的相关性。采用勾画肠管（separate loops）、有限的肠腔（limited bowel space）或整个腹腔（intestinal cavity）3 种方式。无论怎样定义肠道，在每个剂量水平下，受照剂量的变异性均很大。当肠道被勾画为肠管或有限的肠腔时，情况尤为明显。将肠道仅定义为肠管或有限的肠腔可能是不合适的。Banerjee 等<sup>[7]</sup>回顾分析了 67 例直肠癌新辅助放射

治疗计划，发现无论采取单独勾画肠管还是勾画腹膜腔，肠道剂量与 3 级急性肠道不良反应之间均显著相关，该研究提出腹膜腔是肠管的合理替代物。

但也有研究指出与勾画肠管相比，通过腹膜腔体积预测肠道不良反应的敏感性更低。2010 年一项研究通过分析 96 例前列腺切除术后辅助性或姑息性放疗的患者，采用勾画肠管和腹腔两种方式，结果发现肠管的  $V_{45\text{ Gy}} \sim V_{55\text{ Gy}}$  体积与急性肠道不良反应相关，而腹腔的剂量体积与不良反应无关<sup>[8]</sup>。2016 年一项针对宫颈癌患者的研究表明，与勾画腹膜腔相比，通过勾画肠管可更好地预测胃肠道的不良反应。采用勾画肠管和腹膜腔两种方式，发现仅患者小肠肠管的  $V_{15\text{ Gy}} \sim V_{45\text{ Gy}}$  体积与 2 级以上肠道不良反应发生率的增高相关<sup>[9]</sup>。

虽然越来越多的研究提出腹膜腔勾画可以替代肠管勾画，但是目前大多数研究仍是以勾画肠管为主，目前肠道的剂量-体积限制大多也是基于肠管勾画得出的。因此，仍需更多的研究证明肠袋以及腹膜腔勾画的敏感性，在临床应用中也要采用对应的剂量-体积限制。

### 二、肠道剂量-体积限制的相关研究结果

早在 20 世纪 90 年代，一项针对 80 例直肠癌患者的研究发现，对于发生 3~4 级肠道不良反应的患者，盆腔照射区的小肠平均体积高的患者 [ $(441 \pm 153) \text{ cm}^3$ ] 与平均体积低的患者 [ $(230 \pm 43) \text{ cm}^3$ ] 相比，不良反应显著增加<sup>[10]</sup>。该研究即证明了肠道不良反应具有剂量-体积相关性。但也有部分研究认为没有明确的剂量体积可预测肠道不良反应。Xu 等<sup>[11]</sup>回顾性分析了 63 例进行根治性放疗的直肠癌患者，发现  $V_{5\text{ Gy}} \sim V_{40\text{ Gy}}$  的小肠肠管体积与  $\geq 2$  级的急性肠道不良反应之间差异无统计学意义。一项针对直肠癌肠道不良反应的 Meta 分析显示，若要急性 3 级肠道不良反应发生率低于 20%，小肠应满足以下剂量限制条件： $V_{5\text{ Gy}} < 363 \text{ cm}^3$ ， $V_{10\text{ Gy}} < 240 \text{ cm}^3$ ， $V_{30\text{ Gy}} < 92 \text{ cm}^3$ ， $V_{35\text{ Gy}} < 80 \text{ cm}^3$ ， $V_{40\text{ Gy}} < 69 \text{ cm}^3$ ， $V_{45\text{ Gy}} < 44 \text{ cm}^3$ <sup>[12]</sup>。目前对于肠道的剂量-体积限制的研究结果仍存在较大争议，本文对近 20 年发表的关于盆腔肿瘤肠道急性放射损伤的临床研究进行总结，根据肠道的勾画为剂量-体积限制提供参考，见表 2~4。本文中，将 40 Gy 以下的受照体积定义为低剂量，以上定义为高剂量。大多研究根据美国肿瘤放射治疗协作组 (RTOG) 及欧洲癌症研究与治疗组织 (EORTC) 或通用不良事件术语标准 (CTCAE) 对胃肠道不良反应的严重程度进行分级，少量根据患者自己评估症状进行量表评估<sup>[19,35]</sup>。

1. 低剂量-体积与肠道不良反应的相关性： $V_{15\text{ Gy}}$  是预测盆腔肿瘤放射性肠道反应的重要指标。Gunnlaugsson 等<sup>[15]</sup>对 28 例接受放化疗治疗的直肠癌患者进行分析，同时勾画肠管和整个腹膜腔。结果发现  $\geq 2$  级的急性腹泻与小肠肠管体积显著关联，最显著的指标是小肠肠管的  $V_{15\text{ Gy}}$  体积。当小肠肠管的  $V_{15\text{ Gy}} > 150 \text{ cm}^3$  时，52% 的患者出现腹泻；当肠管的  $V_{15\text{ Gy}} \leq 150 \text{ cm}^3$  时，11% 的患者出现腹泻。

表 2 直肠癌放疗肠道剂量-体积限制相关研究

Table 2 Existing reports of dose - volume and toxicity data for bowel in the radiotherapy of rectal cancer

研究者	放疗技术	放疗剂量 (Gy)	肠道定义	勾画方法	评价终点	发生率 (%)	不良反应评价标准	有预测价值的指标
Beglan 等 <sup>[13]</sup>	3D-CRT	50.4	小肠	肠管	≥3 级	25	CTC v2	$V_{15 \text{ Gy}} < 150 \text{ cm}^3$
Tho 等 <sup>[14]</sup>	3D-CRT	45	小肠	NS	≥2 级	20	CTCAE v3	$V_{5 \text{ Gy}} \sim V_{42.5 \text{ Gy}}$
Gunnlaugsson 等 <sup>[15]</sup>	3D-CRT	50.4~50	小肠	肠管、腹腔	≥2 级	29	CTC v2	$V_{15 \text{ Gy}} \sim V_{45 \text{ Gy}}$
Robertson 等 <sup>[16]</sup>	3D-CRT	45	小肠	NS	≥3 级	21	CTCAE v3	$V_{15 \text{ Gy}} < 150 \text{ cm}^3$
Robertson 等 <sup>[17]</sup>	3D-CRT	45	小肠	NS	≥3 级	21	CTCAE v3	$V_{15 \text{ Gy}} < 130 \text{ cm}^3$
Arbea 等 <sup>[18]</sup>	IMRT	47.5	小肠	NS	≥3 级	9	NS	$V_{10 \text{ Gy}} < 92.6 \text{ cm}^3, V_{15 \text{ Gy}} < 78.8 \text{ cm}^3$ $V_{50 \text{ Gy}} < 4.44 \text{ cm}^3$ $V_{15 \text{ Gy}}$
Chen 等 <sup>[19]</sup>	3D-CRT	50.4	小肠	肠管	患者报告	13	PROM	
Banerjee 等 <sup>[7]</sup>	3D-CRT	50.4	小肠	肠管、腹腔	≥3 级	16	RTOG	肠管: $V_{15 \text{ Gy}} \leq 275 \text{ cm}^3, V_{25 \text{ Gy}} \leq 190 \text{ cm}^3$ 腹腔: $V_{15 \text{ Gy}} \leq 830 \text{ cm}^3, V_{25 \text{ Gy}} \leq 650 \text{ cm}^3$
Reis 等 <sup>[20]</sup>	3D-CRT	50.4	小肠	肠管	2~3 级	29	CTCAE v3	$V_{5 \text{ Gy}} > 291.94 \text{ cm}^3, V_{15 \text{ Gy}} > 125.5 \text{ cm}^3$
Xu 等 <sup>[11]</sup>	IMRT	50	小肠	肠管	≥2 级	35	CTCAE v3	无

注: 3D-CRT. 三维适形放疗; IMRT. 调强放疗; NS. 原文未涉及; CTC. 通用不良反应标准; CTCAE. 通用不良事件术语标准; PROM. 患者报告量表; RTOG. 美国肿瘤放射治疗协作组

表 3 妇科肿瘤放疗肠道剂量-体积限制相关研究

Table 3 Existing reports of dose-volume and toxicity data for bowel in radiotherapy of gynecological cancer

研究者	放疗技术	放疗剂量 (Gy)	肠道定义	勾画方法	评价终点	发生率 (%)	不良反应评价标准	有预测价值的指标
Roeske 等 <sup>[21]</sup>	IMRT	45	小肠	腹腔	≥2 级	28	RTOG	$V_{45 \text{ Gy}}$
Huang 等 <sup>[22]</sup>	3DRT	39.6~45	小肠	NS	≥2 级	40	CTC	$V_{16 \text{ Gy}}, V_{45 \text{ Gy}}$
Simpson 等 <sup>[23]</sup>	IMRT	45~50.4	肠道	腹腔	≥2 级	46	RTOG	$V_{40 \text{ Gy}} \leq 170 \text{ cm}^3, V_{45 \text{ Gy}} \leq 100 \text{ cm}^3$
Ray 等 <sup>[24]</sup>	IMRT、3D-CRT	50.4	肠道	腹腔	≥2 级	46	RTOG、EORTC	$V_{35 \text{ Gy}}, V_{40 \text{ Gy}}, V_{45 \text{ Gy}}, V_{50 \text{ Gy}}$
Poorvu 等 <sup>[25]</sup>	IMRT	41.4~65	小肠	肠管 腹腔	≥3 级	6.5	CTCAE v4	无
Lee 等 <sup>[26]</sup>	3D-CRT	39.6~45	小肠	肠管	≥2 级	38~50	CTC	$V_{16 \text{ Gy}} \approx 290 \text{ cm}^3, V_{40 \text{ Gy}} \approx 75 \text{ cm}^3$
Xu 等 <sup>[27]</sup>	IMRT	55	小肠	腹腔	3 级	4	CTCAE v4	无
Mouttet-Audouard 等 <sup>[28]</sup>	IMRT	50	小肠、结肠	肠袋	1~2 级	30	CTCAE v4	小肠 $V_{10 \text{ Gy}} \sim V_{30 \text{ Gy}}$ , 结肠 $V_{30 \text{ Gy}} \sim V_{40 \text{ Gy}}$
Rajamanickam 等 <sup>[29]</sup>	IMRT、3D-CRT	50	小肠、肠道	肠管、肠袋	≥2 级	49	CTCAE	$V_{15 \text{ BB}} < 1200 \text{ cm}^3$

注: 妇瘤包括子宫内膜癌、宫颈癌及其他妇科恶性肿瘤; 肠道指小肠及结肠; NS. 原文未涉及; IMRT. 调强放疗; 3D-CRT. 三维适形放疗; RTOG. 美国肿瘤放射治疗协作组; CTC. 通用不良反应标准; EORTC. 欧洲癌症研究与治疗组织; CTCAE. 通用不良事件术语标准; BB. 肠袋容积

表 4 前列腺癌放疗中肠道剂量-体积限制相关研究

Table 4 Existing reports of dose - volume and toxicity data for bowel in the radiotherapy of prostate cancer

研究者	放疗技术	放疗剂量 (Gy)	肠道定义	勾画方法	评价终点	发生率 (%)	不良反应评价标准	有预测价值的指标
Fiorino 等 <sup>[30]</sup>	IMRT	50~54	肠道	肠袋	≥2 级	13	RTOG、EORTC	$V_{40 \text{ Gy}} < 170 \text{ cm}^3, V_{45 \text{ Gy}} < 100 \text{ cm}^3$ $V_{50 \text{ Gy}} < 33 \text{ cm}^3$ $V_{15 \text{ Gy}}$
Sanguineti 等 <sup>[31]</sup>	IMRT	50.4~60	肠道	肠袋	≥2 级	30	CTC v2	
Perma 等 <sup>[32]</sup>	IMRT	50.4~77.4	肠道	肠管、肠袋	≥2 级	16	RTOG、EORTC	$V_{45 \text{ TL}} \geq 50 \text{ cm}^3, V_{50 \text{ TL}} \geq 13 \text{ cm}^3$ $V_{55 \text{ TL}} \geq 3 \text{ cm}^3$ $V_{30 \text{ Gy}}$
Guerrero 等 <sup>[33]</sup>	IMRT	50~70	肠道	肠管	≥2 级	48	RTOG	$BV_{50 \text{ Gy}} \geq 13 \text{ cm}^3$
Adkison 等 <sup>[34]</sup>	IMRT	56~70	小肠	NS	≥2 级	32	RTOG、CTC v3	
Sini 等 <sup>[35]</sup>	IMRT	50.4~54	肠道	肠管	恶化	22	IBDQ-B	$V_{20 \text{ Gy}} \leq 470 \text{ cm}^3, V_{30 \text{ Gy}} \leq 245 \text{ cm}^3$ $V_{42 \text{ Gy}} \leq 110 \text{ cm}^3$
						25%		

注: NS. 原文未涉及; IMRT. 调强放疗; 3D-CRT. 三维适形放疗; RTOG. 美国肿瘤放射治疗协作组; CTCAE. 通用不良事件术语标准; EORTC. 欧洲肿瘤治疗与研究会; CTC. 通用不良反应标准; IBDQ-B. 炎症性肠病生存质量问卷-肠道; TL. 整个肠管; BV. 肠道体积

Robertson 等<sup>[16]</sup>的研究证实,  $V_{15\text{ Gy}}$ 、 $V_{20\text{ Gy}}$  和  $V_{25\text{ Gy}}$  小肠受照剂量-体积与直肠癌患者 3 级急性腹泻的发生率具有显著相关性。该作者在另一项研究中提出, 如果小肠  $V_{15\text{ Gy}}$  被限制在  $<130\text{ cm}^3$ , 3 级急性肠道不良反应可以降低到 11% 以下<sup>[17]</sup>。在随后的研究中进一步发现肠道的勾画方法, 是否接受手术或化疗, 均会对研究的结果产生影响。Banerjee 等<sup>[7]</sup>的研究发现对于接受 5-氟尿嘧啶同步放化疗的患者, 采用勾画小肠肠管的方法时, 可以用  $V_{15\text{ Gy}} < 275\text{ cm}^3$  作为肠道不良反应的预测指标, 3 级以上急性肠道不良反应的发生率可以降低到 10%。而当勾画腹膜腔时, 则建议  $<830\text{ cm}^3$ 。在另一项针对 71 例宫颈癌患者的研究中发现该指标同样有效, 若将小肠  $V_{15\text{ Gy}}$  限制在  $<275\text{ cm}^3$ 、大肠  $V_{15\text{ Gy}}$  限制在  $<250\text{ cm}^3$  下, 可以降低 3 级及以上的晚期不良反应发生率, 使其小于 5%<sup>[36]</sup>。这两项研究的体积限制比 Kavanagh 等<sup>[2]</sup>提出的肠道剂量-体积限制要宽松。这种差异可归因于肠道作为危及器官勾画方法存在差异。与 Banerjee 等<sup>[7]</sup>在靶区上方 1.5 cm 处开始勾画肠道不同, 早期的研究仅在骨盆内勾画肠管。此外, 先前研究完全由未手术患者组成, 而有研究发现做过腹部手术的患者发生放射性肠炎的概率更高<sup>[22]</sup>。这些研究同时排除了接受卡培他滨或奥沙利铂治疗的患者, 而这些药物也与较高的腹泻发生率相关<sup>[20]</sup>。而妇科肿瘤与直肠癌由于原发肿瘤不一致, 不良反应发生率也有一定差异。

除  $V_{15\text{ Gy}}$  以外, 也有研究对其他低剂量 (5~35 Gy) 的指标进行研究。如一项针对局部晚期直肠癌的研究<sup>[20]</sup>发现,  $V_{5\text{ Gy}} > 291.94\text{ cm}^3$  的患者比  $V_{5\text{ Gy}} < 291.94\text{ cm}^3$  的患者更易发生 2~3 级腹泻 (82% vs. 29%,  $P < 0.0001$ )。因此, 他们建议 5 Gy 的小肠体积应限制在  $300\text{ cm}^3$  以内。一项针对 53 例高危前列腺癌患者的研究发现<sup>[34]</sup>, 接受超过 30 Gy 照射的肠道体积与急性肠道不良反应相关。Mout-tetaudouard 等<sup>[28]</sup>前瞻性研究 61 例宫颈癌患者调强放疗后正常组织的发病率, 发现 10~30 Gy 之间的小肠体积与较高消化道不良反应相关。

2. 高剂量-体积与肠道不良反应的相关性: 在多项针对前列腺癌的研究中发现肠道高剂量 (40~55 Gy) 体积可以预测肠道不良反应的发生。Fiorino<sup>[30]</sup>等研究了 191 例局限期前列腺癌患者, 采用勾画肠袋的方法勾画小肠+结肠。结果显示, 最具预测性的参数是  $V_{45\text{ Gy}}$  ( $P = 0.002$ ) 和手术 ( $P = 0.05$ )。Perna 等<sup>[32]</sup>通过分析 96 例前列腺患者的资料发现, 整个肠管 (结肠+小肠) 的  $V_{45\text{ Gy}} \sim V_{55\text{ Gy}}$  与急性肠道不良反应相关。当  $V_{50\text{ TL}} \geq 13\text{ cm}^3$  (total loops, TL, 整个肠管), 风险显著增加 (最佳剂量体积预测因子为分别为  $V_{45\text{ TL}} \geq 50\text{ cm}^3$ 、 $V_{50\text{ TL}} \geq 13\text{ cm}^3$ ,  $V_{55\text{ TL}} \geq 3\text{ cm}^3$ )。2017 年一项共 206 例前列腺癌患者前瞻性试验显示, 小肠+结肠较高剂量 ( $V_{40\text{ Gy}} \sim V_{50\text{ Gy}}$ ) 比较低剂量 ( $V_{5\text{ Gy}} \sim V_{30\text{ Gy}}$ ) 更具预测价值<sup>[35]</sup>。该研究建议限制整个肠道 (小肠+结肠) 肠管 ( $V_{20\text{ Gy}} \leq 470\text{ cm}^3$ ,  $V_{30\text{ Gy}} \leq 245\text{ cm}^3$  和  $V_{42\text{ Gy}} \leq 110\text{ cm}^3$ ) 可显著降低风险。

此外, 在一些妇科肿瘤的研究中也发现高剂量体积与肠道不良反应的相关性。一项对 50 例妇科恶性肿瘤的研究显示, 接受 100% 剂量 (即  $V_{45\text{ Gy}}$ ) 的整个肠腔体积应限制在  $<195\text{ cm}^3$ <sup>[21]</sup>。另一项针对 50 例 I~III 期宫颈癌患者同时行 IMRT 和顺铂治疗研究显示, 23 例 (46%) 患者出现 2 级胃肠道不良反应。有无 2 级胃肠道不良反应的患者平均肠道 (小肠+结肠)  $V_{45\text{ Gy}}$  值分别为  $176\text{ cm}^3$  和  $115\text{ cm}^3$ 。 $V_{45\text{ Gy}} > 150\text{ cm}^3$  和  $V_{45\text{ Gy}} \leq 150\text{ cm}^3$  的 2 级胃肠道不良反应占比分别为 65% 和 33% ( $P = 0.03$ )。降低整个肠腔  $V_{45\text{ Gy}}$  可以降低 2 级胃肠道不良反应的风险, 每减少  $100\text{ cm}^3$  肠腔可降低约 50% 急性不良反应发生的可能性<sup>[23]</sup>。有 3 项研究针对妇科肿瘤 (宫颈癌和子宫内膜癌) 患者术后放疗的剂量限制进行讨论, 结果发现  $V_{35\text{ Gy}} \sim V_{50\text{ Gy}}$  的高剂量对 2 级肠道不良反应有预测价值<sup>[22,24,26]</sup>。

肠道剂量-体积限制与 2、3 级急性不良反应的研究结果差别较大。小肠低剂量-体积是预测直肠癌肠道不良反应的重要预测指标, 如  $V_{15\text{ Gy}}$ 。而在前列腺癌和部分宫颈癌的研究中, 显示高剂量-体积与肠道不良反应发生相关。这可能是由于直肠癌患者直肠受照体积较大, 而宫颈癌和前列腺癌会尽量避开直肠。另外, 直肠癌放射治疗的特点是靶区内较少有局部加量, 高剂量体积照射较小, 而宫颈癌和前列腺癌, 由于存在淋巴结和原发灶局部加量的情况, 肠道高剂量体积较直肠癌患者多。

### 三、结论

目前研究结果显示, 肠道勾画方法包括肠管、肠袋或腹腔的勾画方法。多数研究结果是基于肠管勾画得到的。盆腔肿瘤经三维适形治疗后 3 级肠道急性不良反应发生率为 16%~25%, 2 级肠道急性不良反应发生率为 20%~40%, 调强放疗后 3 级肠道急性不良反应发生率为 4%~9%, 2 级肠道急性不良反应发生率为 13%~48%。本研究发现, 对于肠道剂量-体积限制的研究结果差别较大, 主要影响因素包括放疗技术, 是否联合手术或化疗治疗。对于接受调强放疗的患者, 采用肠道 (小肠+结肠) 肠管勾画方法情况下对于 2 级急性肠道不良反应有意义的剂量-体积预测指标包括:  $V_{45\text{ Gy}} < 50\text{ cm}^3$ ,  $V_{50\text{ Gy}} < 13\text{ cm}^3$ ,  $V_{55\text{ Gy}} < 3\text{ cm}^3$ <sup>[32]</sup>; 采用勾画肠袋的方式, 对于 2 级急性肠道不良反应有意义的剂量-体积预测指标包括:  $V_{40\text{ Gy}} < 170\text{ cm}^3$ ,  $V_{45\text{ Gy}} < 100\text{ cm}^3$ ,  $V_{50\text{ Gy}} < 33\text{ cm}^3$ <sup>[23,30]</sup>。

### 利益冲突 无

作者贡献声明 许碧纯负责文献阅读和论文撰写; 郭旗、钱建军、徐莹莹负责文献查找; 田野负责指导论文总体规划修改

### 参 考 文 献

- [1] Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. Patient-reported toxicity during pelvic intensity-modulated radiation therapy: NRG Oncology-RTOG 1203 [J]. J Clin Oncol, 2018, 36 (24):

- 2538-2544. DOI: 10.1200/JCO. 2017.77.4273.
- [2] Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76 (3 Suppl): S101-107. DOI: 10.1016/j.ijrobp. 2009.05.071.
- [3] Kvinnslund Y, Muren LP. The impact of organ motion on intestine doses and complication probabilities in radiotherapy of bladder cancer [J]. Radiother Oncol, 2005, 76 (1): 43-47. DOI: 10.1016/j.radonc. 2005.06.007.
- [4] Dominello MM, Nalichowski A, Paximadis P, et al. Limitations of the bowel bag contouring technique in the definitive treatment of cervical cancer [J]. Pract Radiat Oncol, 2014, 4 (1): e15-20. DOI: 10.1016/j.prro. 2013.04.003.
- [5] Yang H, Mir R, Díez P, et al. Provision of organ at risk contouring guidance in UK radiotherapy clinical trials [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2020, 32 (2): e60-60e66. DOI: 10.1016/j.clon. 2019.09.054.
- [6] Chi A, Nguyen NP, Xu J, et al. Correlation of three different approaches of small bowel delineation and acute lower gastrointestinal toxicity in adjuvant pelvic intensity-modulated radiation therapy for endometrial cancer [J]. Technol Cancer Res Treat, 2012, 11 (4): 353-359. DOI: 10.7785/tcrt. 2012.500283.
- [7] Banerjee R, Chakraborty S, Nygren I, et al. Small bowel dose parameters predicting grade  $\geq 3$  acute toxicity in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation: an independent validation study comparing peritoneal space versus small bowel loop contouring techniques [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85 (5): 1225-1231. DOI: 10.1016/j.ijrobp. 2012.09.036.
- [8] Perna L, Alongi F, Fiorino C, et al. Predictors of acute bowel toxicity in patients treated with IMRT whole pelvis irradiation after prostatectomy [J]. Radiother Oncol, 2010, 97 (1): 71-75. DOI: 10.1016/j.radonc. 2010.02.025.
- [9] Isohashi F, Mabuchi S, Akino Y, et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic gastrointestinal complications in patients with cervical cancer treated with postoperative concurrent chemotherapy and whole-pelvic radiation therapy [J]. J Radiat Res, 2016, 57 (6): 668-676. DOI: 10.1093/jrr/rww037.
- [10] Minsky BD, Conti JA, Huang Y, et al. Relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 1995, 13 (6): 1409-1416. DOI: 10.1200/JCO. 1995.13.6.1409.
- [11] Xu B, Guo Y, Chen Y, et al. Is the irradiated small bowel volume still a predictor for acute lower gastrointestinal toxicity during preoperative concurrent chemo-radiotherapy for rectal cancer when using intensity-modulated radiation therapy? [J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 257. DOI: 10.1186/s13014-015-0566-6.
- [12] DLP H, Partridge M, Hawkins MA. Systematic review and meta-analysis of small bowel dose-volume and acute toxicity in conventionally-fractionated rectal cancer radiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2019, 138: 38-44. DOI: 10.1016/j.radonc. 2019.05.001.
- [13] Baglan KL, Frazier RC, Yan D, et al. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52 (1): 176-183. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01820-x.
- [14] Tho LM, Glegg M, Paterson J, et al. Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66 (2): 505-513. DOI: 10.1016/j.ijrobp. 2006.05.005.
- [15] Gunnlaugsson A, Kjellén E, Nilsson P, et al. Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. Acta Oncol, 2007, 46 (7): 937-944. DOI: 10.1080/02841860701317873.
- [16] Robertson JM, Lockman D, Yan D, et al. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70 (2): 413-418. DOI: 10.1016/j.ijrobp. 2007.06.066.
- [17] Robertson JM, Söhn M, Yan D. Predicting grade 3 acute diarrhea during radiation therapy for rectal cancer using a cutoff-dose logistic regression normal tissue complication probability model [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77 (1): 66-72. DOI: 10.1016/j.ijrobp. 2009.04.048.
- [18] Arbea L, Ramos L, Beunza J, et al. Dosimetric predictors of gastrointestinal toxicity during intensity modulated radiation therapy concomitant with capecitabine and oxaliplatin for locally advanced rectal cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84 (3 Suppl): S795. DOI: 10.1016/j.ijrobp. 2012.07.2126.
- [19] Chen RC, Mamon HJ, Ancukiewicz M, et al. Dose-volume effects on patient-reported acute gastrointestinal symptoms during chemoradiation therapy for rectal cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83 (4): e513-517. DOI: 10.1016/j.ijrobp. 2012.01.013.
- [20] Reis T, Khazzaka E, Welzel G, et al. Acute small-bowel toxicity during neoadjuvant combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: determination of optimal dose-volume cut-off value predicting grade 2-3 diarrhoea [J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 30. DOI: 10.1186/s13014-015-0336-5.
- [21] Roeske JC, Bonta D, Mell LK, et al. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy [J]. Radiother Oncol, 2003, 69 (2): 201-207. DOI: 10.1016/j.radonc. 2003.05.001.
- [22] Huang EY, Sung CC, Ko SF, et al. The different volume effects of small-bowel toxicity during pelvic irradiation between

- gynecologic patients with and without abdominal surgery: a prospective study with computed tomography-based dosimetry [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69 (3): 732-739. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.060.
- [23] Simpson DR, Song WY, Moiseenko V, et al. Normal tissue complication probability analysis of acute gastrointestinal toxicity in cervical cancer patients undergoing intensity modulated radiation therapy and concurrent cisplatin [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83 (1): e81-86. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.012.
- [24] Ray A, Sarkar B. Small bowel toxicity in pelvic radiotherapy for postoperative gynecological cancer: comparison between conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2013, 9 (3): 280-284. DOI: 10.1111/ajco.12049.
- [25] Poorvu PD, Sadow CA, Townamchai K, et al. Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended-field intensity modulated radiation therapy to paraaortic lymph nodes [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85 (5): 1262-1268. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.10.004.
- [26] Lee TF, Huang EY. The different dose-volume effects of normal tissue complication probability using LASSO for acute small-bowel toxicity during radiotherapy in gynecological patients with or without prior abdominal surgery [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 143020. DOI: 10.1155/2014/143020.
- [27] XU KM, Rajagopalan MS, Kim H, et al. Extended field intensity modulated radiation therapy for gynecologic cancers: Is the risk of duodenal toxicity high? [J]. Pract Radiat Oncol, 2015, 5 (4): e291-297. DOI: 10.1016/j.prro.2014.10.013.
- [28] Mouttet-Audouard R, Lacornerie T, Tresch E, et al. What is the normal tissues morbidity following Helical Intensity Modulated Radiation Treatment for cervical cancer? [J]. Radiother Oncol, 2015, 115 (3): 386-391. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.02.010.
- [29] Rajamanickam K, Sastri S, Mahantshetty UM, et al. Prospective validation of dose volume constraints for acute gastrointestinal toxicity in patients undergoing adjuvant IMRT for cervical cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99 (2): S113-S114. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.268.
- [30] Fiorino C, Alongi F, Perna L, et al. Dose-volume relationships for acute bowel toxicity in patients treated with pelvic nodal irradiation for prostate cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75 (1): 29-35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.086.
- [31] Sanguineti G, Endres EJ, Sormani MP, et al. Dosimetric predictors of diarrhea during radiotherapy for prostate cancer [J]. Strahlenther Onkol, 2009, 185 (6): 390-396. DOI: 10.1007/s00066-009-1953-4.
- [32] Perna L, Alongi F, Fiorino C, et al. Predictors of acute bowel toxicity in patients treated with IMRT whole pelvis irradiation after prostatectomy [J]. Radiother Oncol, 2010, 97 (1): 71-75. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.02.025.
- [33] Guerrero UT, Khoo V, Staffurth J, et al. Intensity-modulated radiotherapy allows escalation of the radiation dose to the pelvic lymph nodes in patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results of a phase I dose escalation study [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010, 22 (3): 236-244. DOI: 10.1016/j.clon.2010.01.005.
- [34] Adkison JB, McHaffie DR, Bentzen SM, et al. Phase I trial of pelvic nodal dose escalation with hypofractionated IMRT for high-risk prostate cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82 (1): 184-190. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.018.
- [35] Sini C, Noris CB, Gabriele P, et al. Patient-reported intestinal toxicity from whole pelvis intensity-modulated radiotherapy: First quantification of bowel dose-volume effects [J]. Radiother Oncol, 2017, 124 (2): 296-301. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.07.005.
- [36] Chopra S, Dora T, Chinnachamy AN, et al. Predictors of grade 3 or higher late bowel toxicity in patients undergoing pelvic radiation for cervical cancer: results from a prospective study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88 (3): 630-635. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.214.

(收稿日期: 2020-08-09)