



尚德广济 · 修业笃行

SBRT+X融合在疑难肿瘤MDT的 临床实践与探索

张小涛团队

青岛大学附属青岛市中心医院

青岛市癌症中心





目录

1. SBRT/SABR简述
2. SBRT/SABR的放射生物学
3. OSB-非经典SBRT的理论及实践





SRS/SABR/SBRT的概念

- SRS: stereotactic radiosurgery

立体定向放射外科：针对脑部或脊髓的单次特大剂量精准放疗。

- SABR/SBRT: stereotactic ablative radiation/ stereotactic body radiotherapy

立体定向消融/体部放疗：短疗程，分次剂量大的体部精准放疗。





尚德广济 · 修业笃行

SRS/SBRT实现设备

伽玛刀



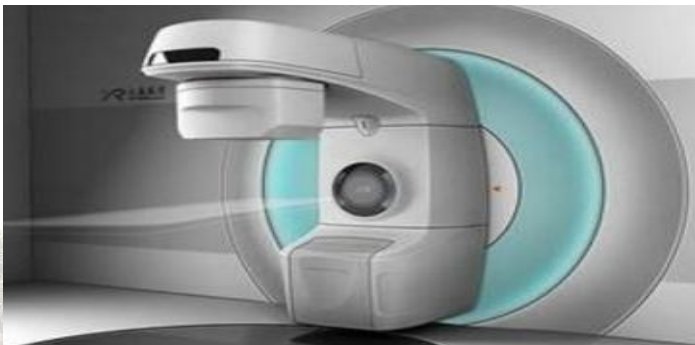
射波刀



质子加速器



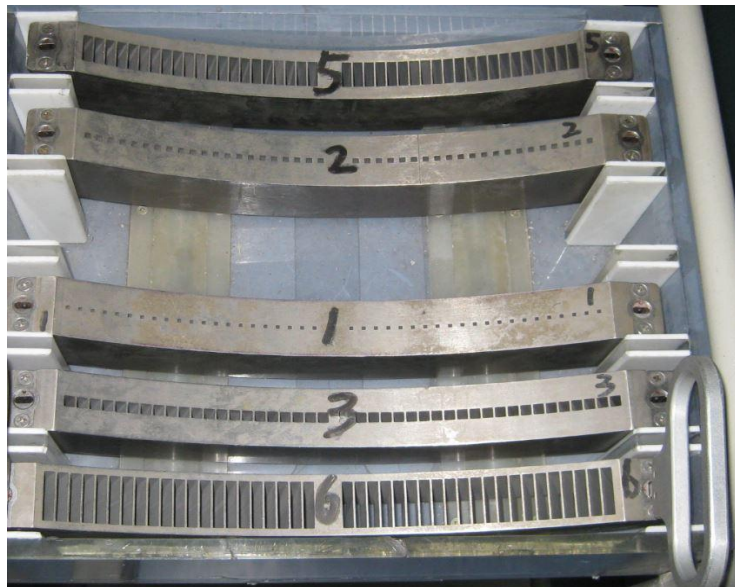
直线加速器





尚德广济 · 修业笃行

曾经辉煌 **Gamma Knife**—SRS/SBRT , since 2007



准直器规格：6*6mm、8*8mm、14*14mm、14*20mm、14*40mm

选择匹配肿瘤大小的准直器，通过机架旋转形成聚焦式剂量累加，Z轴（头角方向）体积上叠加。处方剂量线：一般选择40-50%IDL；剂量率受到限制，照射时间长。





尚德广济 · 修业笃行

新一代SRS/SBRT神器：EDGE 速锋刀



奉献 · 协作 · 开放 · 进取

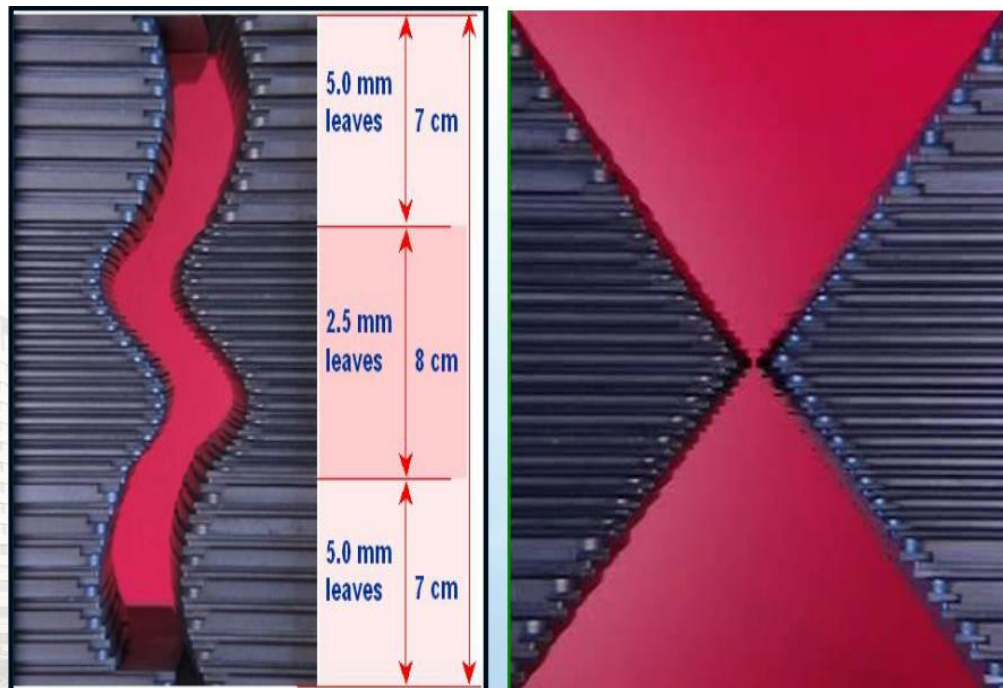




EDGE高分辨率MLC实现靶区的“艺术雕刻”

五大特色

1. 2.5 mm高分辨率MLC
2. 120个独立马达叶片
3. 22 X 30 cm² 照野
4. 半影值 <3.5 mm
5. 治疗直径低至1cm以下病灶





SBRT/SABR 之 独特优势

- 靶区精准性、剂量适形性高；
 - 剂量梯度陡峭；
 - 生物等效剂量（BED）高；
 - 单次剂量高（ $>6\text{Gy}$ ）；
 - 分割次数少（1-5次）；
 - 消融效应，受放射敏感性影响小；
 - 更适合并联器官：肺、肝等。
- } 目的





目录

1. SBRT/SABR简述
2. SBRT/SABR的放射生物学思考
3. OSB-非经典SBRT的理论及实践





传统放射生物学-4Rs

- 再氧合 (Reoxygenation) /再分布 (Redistribution)

改善乏氧、诱导细胞进入G2/M期，增加放射敏感性

- 修复 (Repair) /再增殖 (Repopulation)

亚致死损伤修复、低敏感细胞增殖，降低放射敏感性





SBRT/SABR的4Rs特点

- 细胞难以再氧合
- 减弱疗效

再氧合

再分布

- 细胞周期难以再分布
- 减弱疗效

修复

再增殖

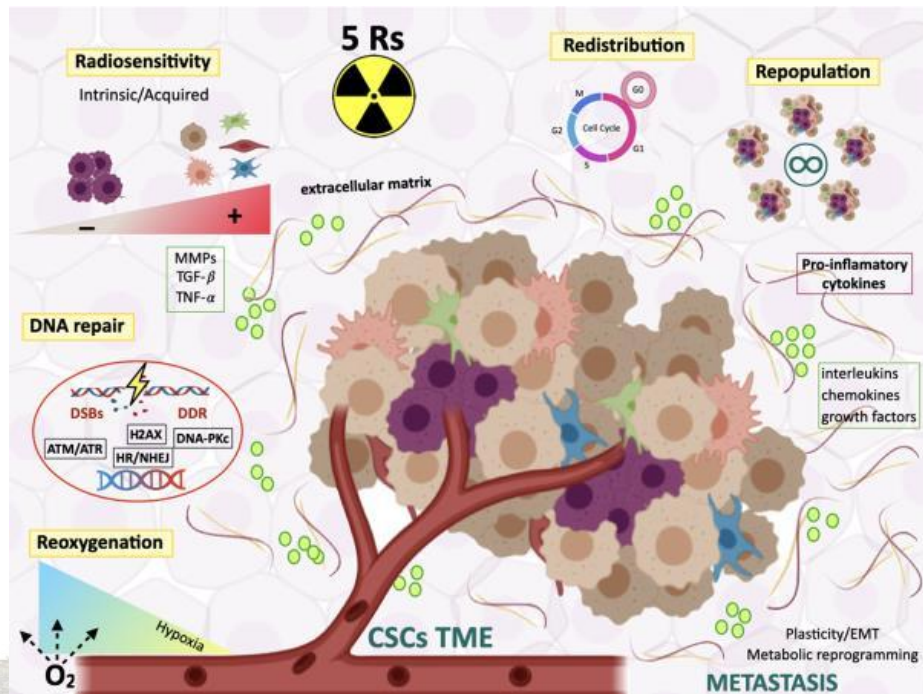
- 亚致死损伤少、难以修复
- 增强疗效

- 疗程中难以迅速增殖
- 增强疗效



经典放射生物学：难堪SBRT/SABR的重负

1. 疗程短、剂量高，传统4Rs理论难以描述SBRT的放射生物学特点。
2. 包含固有放射敏感性（radiosensitivity）的5Rs理论可能一定程度上解释SBRT的效果，但仍有不足。



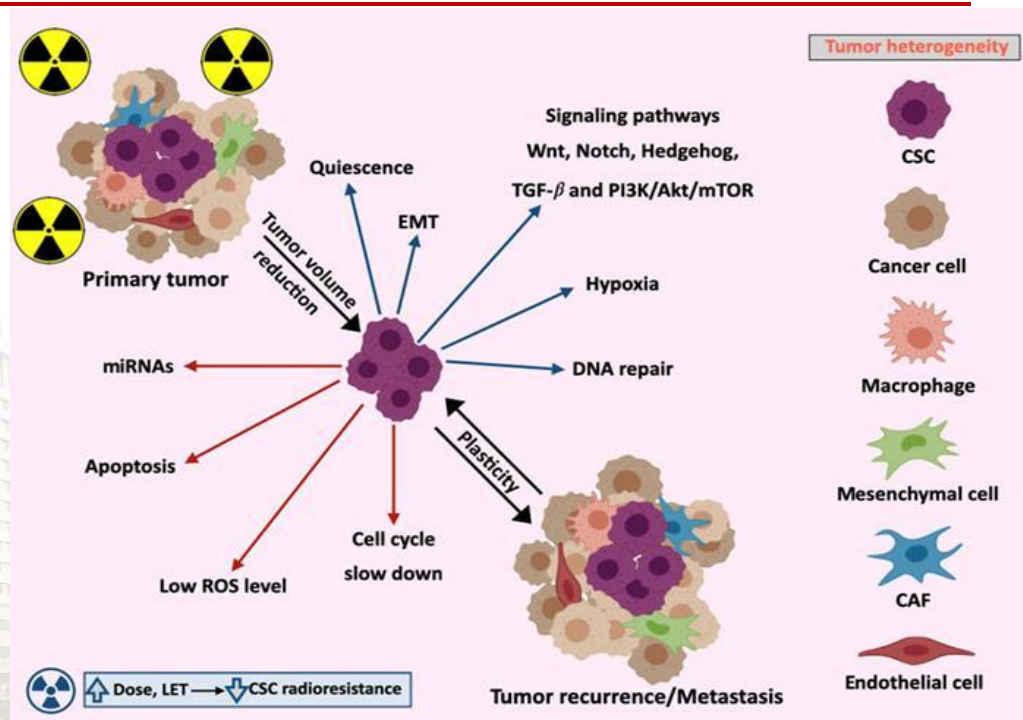
Qiu B, et al. Advances in Radiobiology of Stereotactic Ablative Radiotherapy. Front. Oncol. (2020) 10:1165.

Oliveras-Urbano, et al. CSC Radioresistance: A Therapeutic Challenge to Improve Radiotherapy Effectiveness in Cancer. Cells 2020, 9, 1651.



肿瘤干细胞与放射敏感性

1. 肿瘤内部具有异质性，其中肿瘤干细胞对肿瘤的存活、增殖、转移及复发有着重要作用。
2. 肿瘤干细胞主要存在于酸性、低糖、乏氧环境，具有长期休眠、自我更新、运动迁移等特点。
3. 可能和肿瘤细胞相互转化。
4. 多种途径导致其放疗抵抗。
5. 提高单次放疗剂量可提高对肿瘤干细胞的杀伤能力。



Olivares-Urbano, et al. CSC Radioresistance: A Therapeutic Challenge to Improve Radiotherapy Effectiveness in Cancer. Cells 2020, 9, 1651.
Najafi, M, et al. Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy. J. Cell Physiol. 2019, 234, 8381–8395.



SABR与血管损伤和免疫激活

1. 单次8Gy以上，尤其是10Gy以上的放疗会导致明显的血管损伤，导致肿瘤微环境缺氧、酸化和细胞死亡。高剂量可能克服乏氧带来的放疗抵抗。
2. 小靶区大剂量放疗导致肿瘤新抗原释放、微环境重塑和炎症反应激活，且短程高剂量小范围的放疗对免疫细胞杀伤较小。SBRT联合免疫治疗的有效性也已得到证实。

Song C, et al. Real-time tumor oxygenation changes after single high-dose radiation therapy in orthotopic and subcutaneous lung cancer in mice: clinical implication for stereotactic ablative radiation therapy schedule optimization. Int J Radiat Oncol Biol Phys. (2016) 95:1022–31.

Bernstein MB, et al. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? Nat Rev Clin Oncol. (2016) 13:516–24





新剂量分割模式的探索

- 各种研究指向大分割放疗可能有更好的局部疗效。
- 高危前列腺癌：42.7Gy/7f不劣于78Gy/39f。
- 乳腺癌术后：26Gy/5f不劣于40Gy/15f。

Murray Brunt A, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2020 May 23;395(10237):1613-1626.
Widmark A, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet. 2019 Aug 3;394(10196):385-395.





肿瘤乏氧的放射生物学

- 肿瘤乏氧可导致放疗后氧介导的DNA损伤减少，削弱放疗疗效。
- 乏氧环境易诱导肿瘤细胞脱分化为干细胞，降低放射敏感性。
- 经典SBRT可起到**消融毁损**效应，在一定程度上克服乏氧影响。
- 较大病灶难以接受经典SBRT，内部乏氧更严重，导致放疗敏感性降低。
- 确保安全前提下，提高单次剂量及肿瘤内部剂量，可能改善局部疗效。

Jarosz-Biej M, et al. Tumor Microenvironment as A "Game Changer" in Cancer Radiotherapy. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 3212.





目录

1. SBRT/SABR简述
2. SBRT/SABR的放射生物学
3. OSB-非经典SBRT的理论及实践





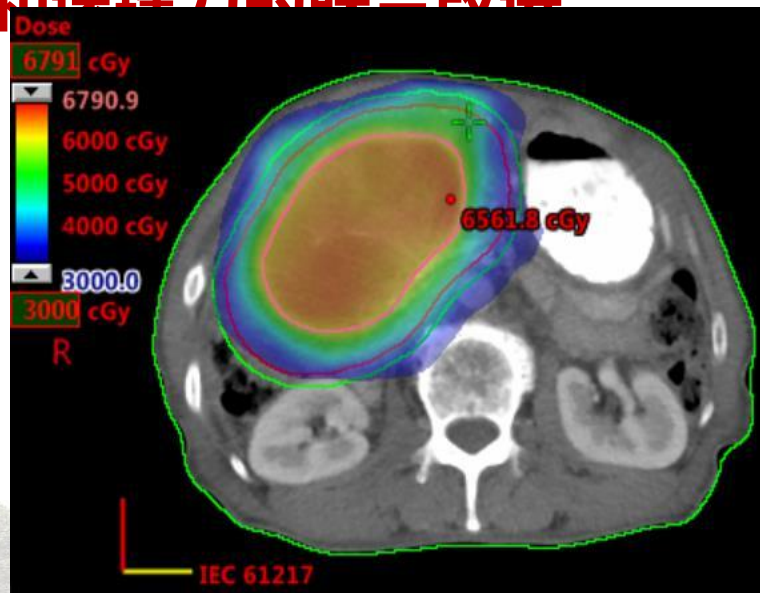
尚德广济

修业笃行

ONION洋葱（层层递进，直至核心）

onion-shape simultaneous boost (OSB)

CT和超声刀的联合改进





OSB放疗原则与特点

• OSB三要素

- 1、放疗计划满足现有指南推荐的危及器官的剂量限值要求；
- 2、靶区内部不限制最高剂量，且剂量从靶区边缘向核心逐渐升高；
- 3、靶区内高剂量区域不包含危及器官。

• OSB特点

- 1、剂量不均匀，确保危及器官剂量限值的前提下尽可能提高靶区总剂量；
- 2、单次剂量一般在2-6Gy之间，提高对放疗耐受的肿瘤及干细胞的杀伤力；
- 3、靶区生物等效剂量较高，提高局部控制效果；
- 4、靶区内部高剂量，有助于克服肿瘤内部乏氧导致的放疗耐受。





尚德广济 · 修业笃行

病例一、复发转移性肋骨肉瘤



■ 奉献 · 协作 · 开放 · 进取





SBRT治疗难治性多线化疗后进展 复发转移性肋骨肉瘤

- 现状：软组织和骨肉瘤放疗敏感性低，常规分割放疗疗效不佳。转移性肉瘤往往仅能接受内科治疗。
- 患者，ZNY，女性，64岁。
- 诊断：右肋骨肉瘤（术后化疗后复发）
右胸壁、双肾上腺转移
cT1N0M1，IV期
多形性未分化骨肉瘤





尚德广济 · 修业笃行

原发PETCT



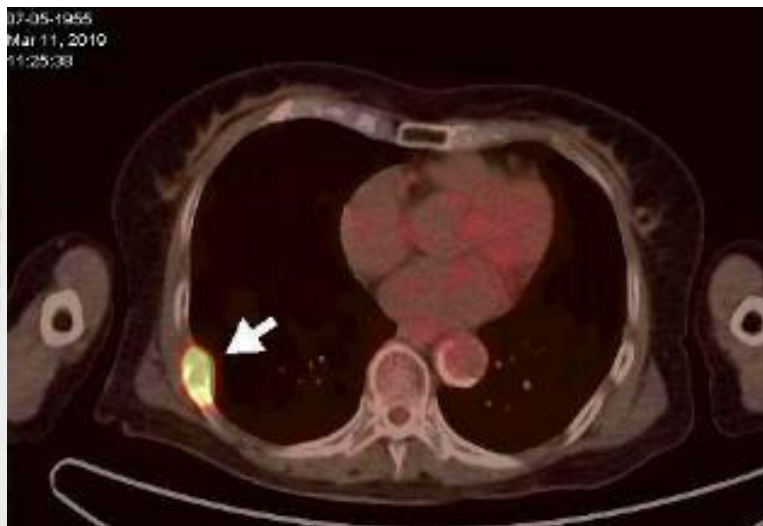
■ 奉献 · 协作 · 开放 · 进取





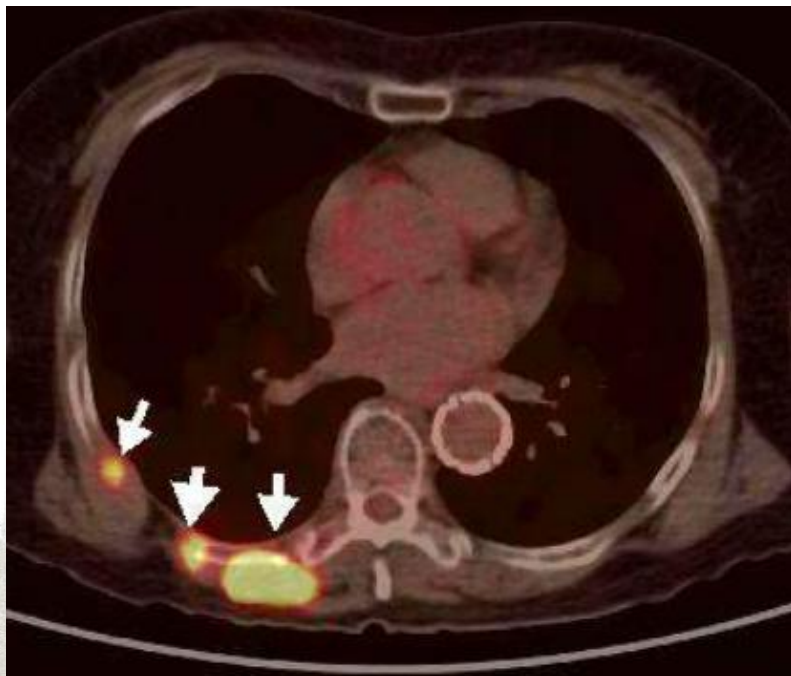
初诊：2019-3-11 PET-CT

- 右侧第7肋骨膨胀并囊样低密度影，FDG代谢增高，考虑原发性骨肿瘤（并骨折）。





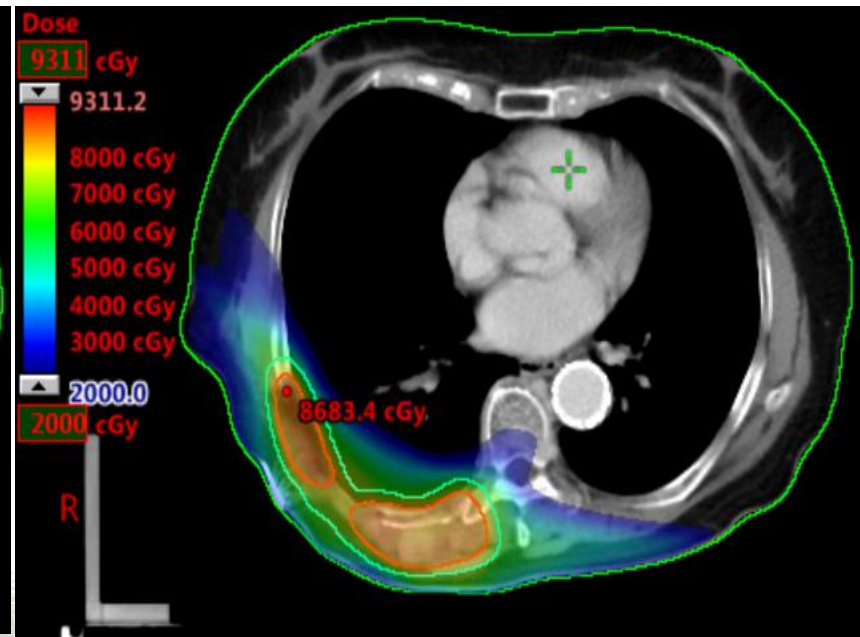
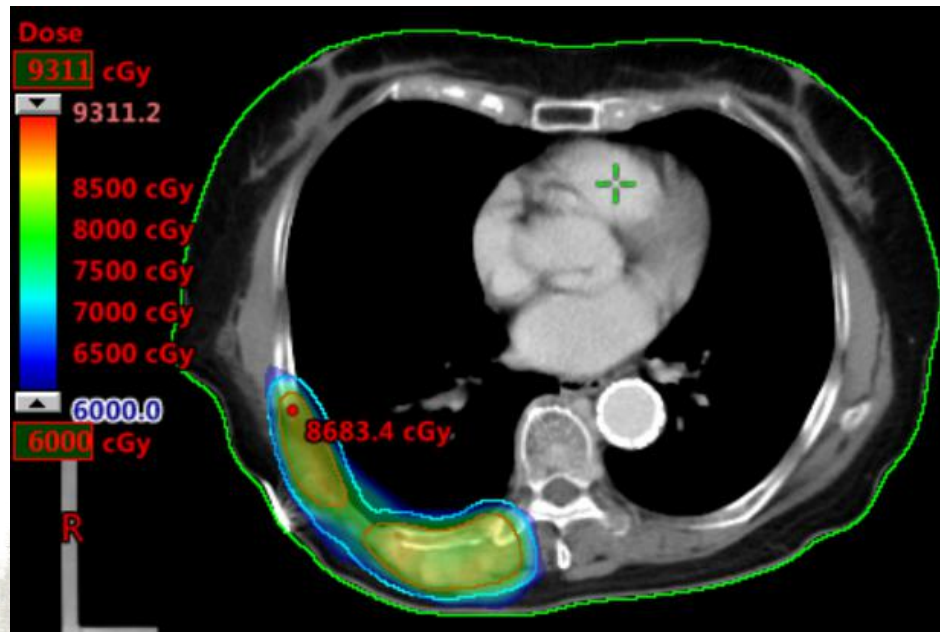
基线：2020-1-7 PET-CT
右肋骨肉瘤术后半年，胸壁复发种植和肾上腺转移





尚德广济·修业笃行

内科治疗基础上，2020-1-16右胸壁转移灶SBRT 超常规治疗PTV 60Gy/3Gy/20f, GTV 80Gy/4Gy/20f

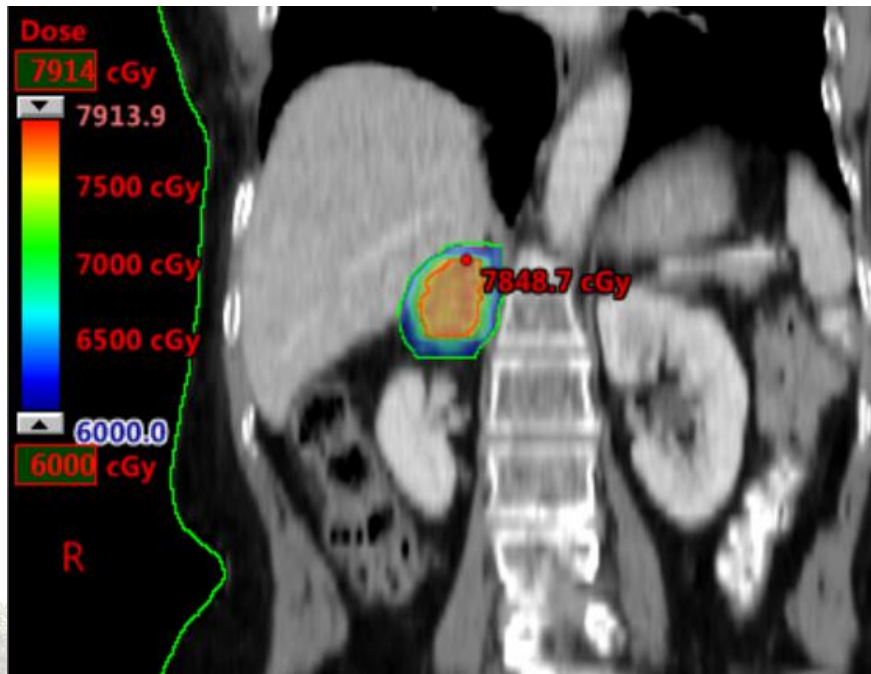
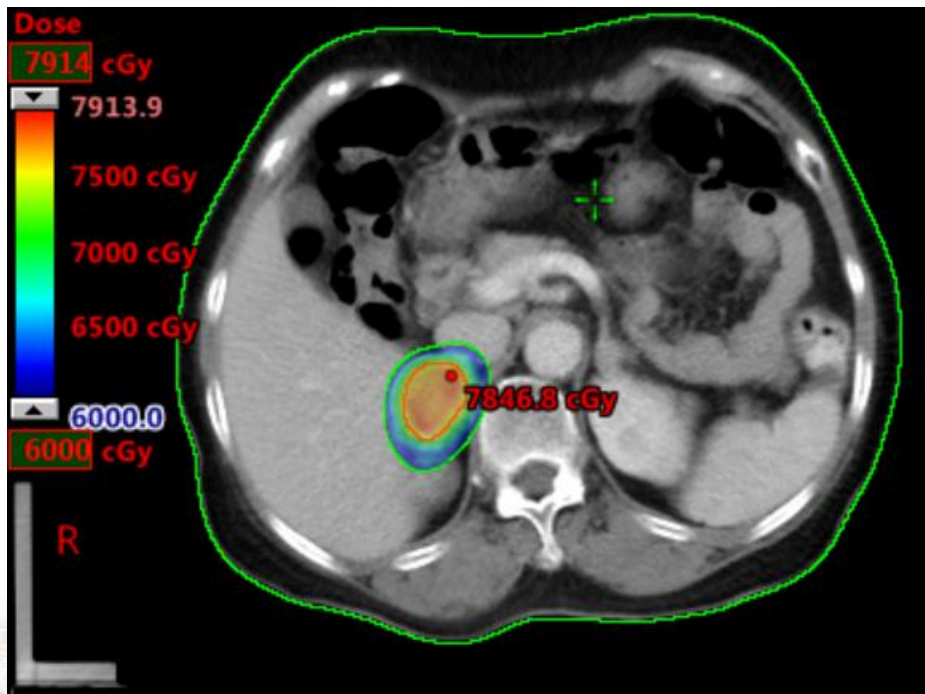




尚德广济 · 修业笃行

2020-1-16右肾上腺转移灶SBRT

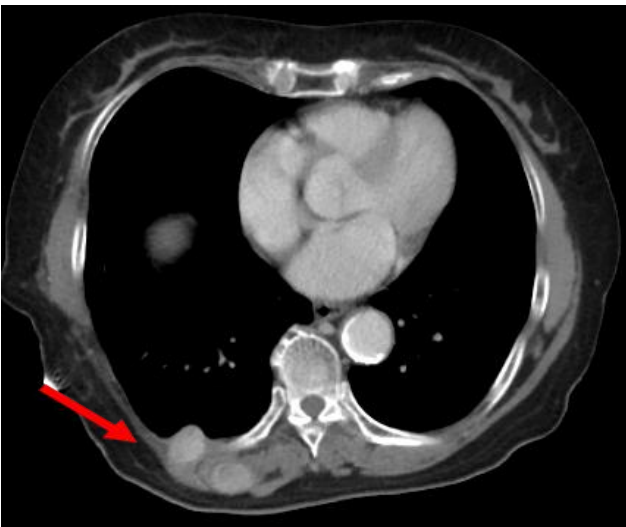
PTV 60Gy/4Gy/15f, GTV_{in} 74.7Gy/4.98Gy/15f



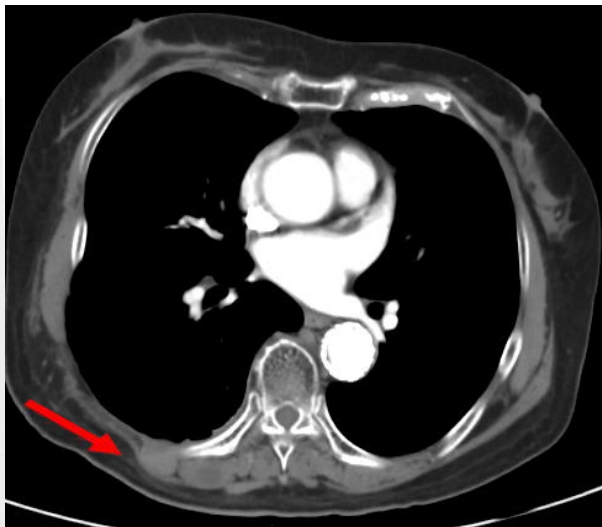


胸壁病灶生长停滞并完全控制：避免胸壁肿瘤破溃

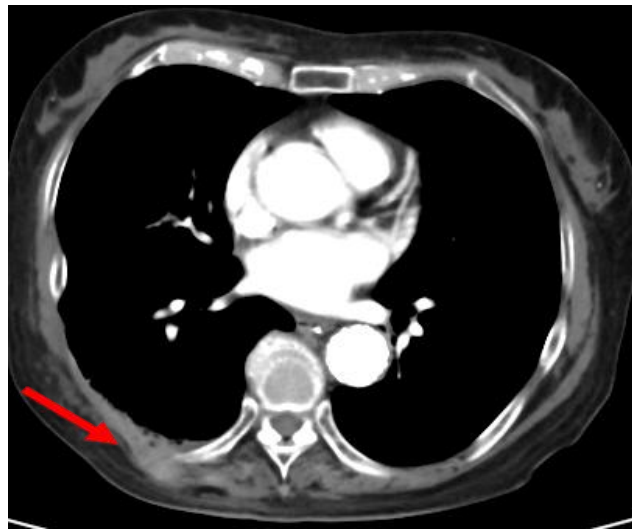
2020-1-10



2020-6-30



2021-4-3



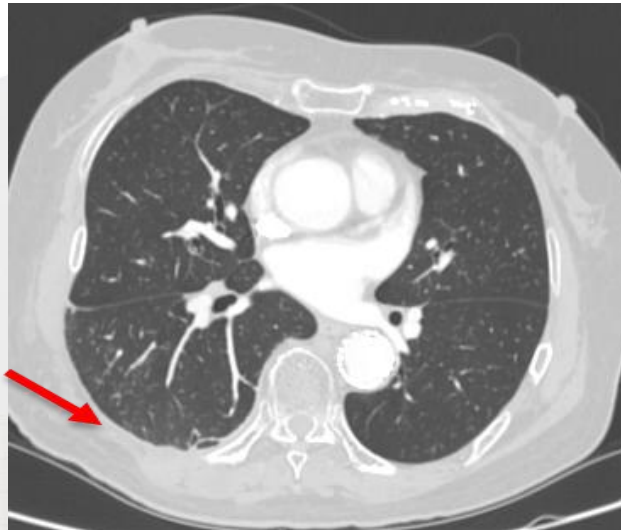


奇迹：无G2级以上的放射性肺炎发生

2020-1-10

2020-6-30

2021-4-3





尚德广济 · 修业笃行

$BED_{10}=74/112\text{Gy}$, 右肾上腺病灶半年后进展：不同瘤床的根治剂量的BED需要探索

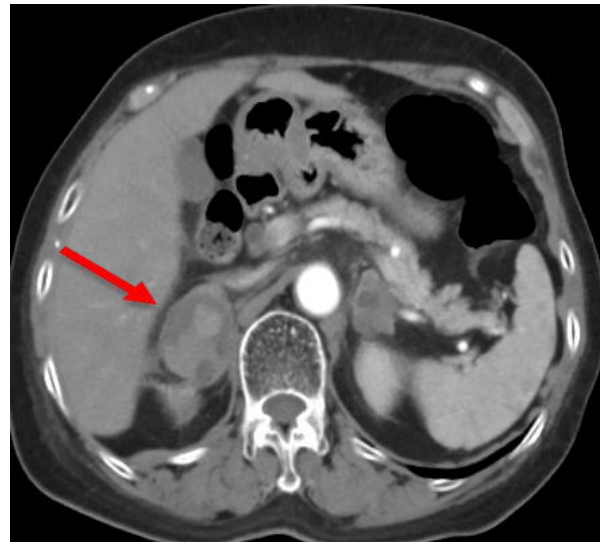
2020-1-10



2020-3-13

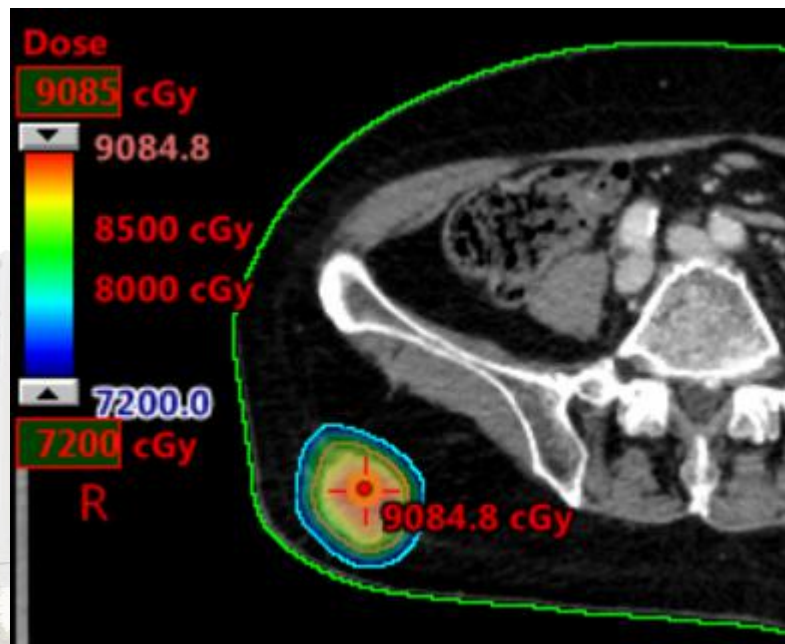


2020-6-30





i-SABR+TKI维持：低毒有效



穷尽细胞毒治疗和耐受性极限

- 2020-7-8开始阿帕替尼250mg qd+替雷利珠单抗200mg q3w。
- 2020-7-13起行右臀部转移灶放疗，PTV 72Gy/4.5Gy/16f，GTVin 79.68Gy/4.98Gy/16f。





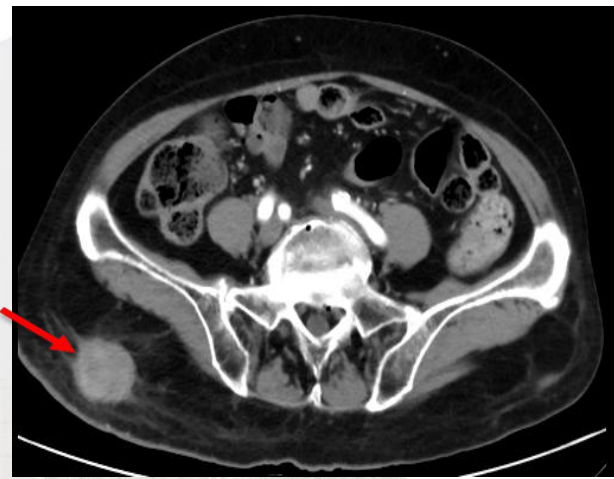
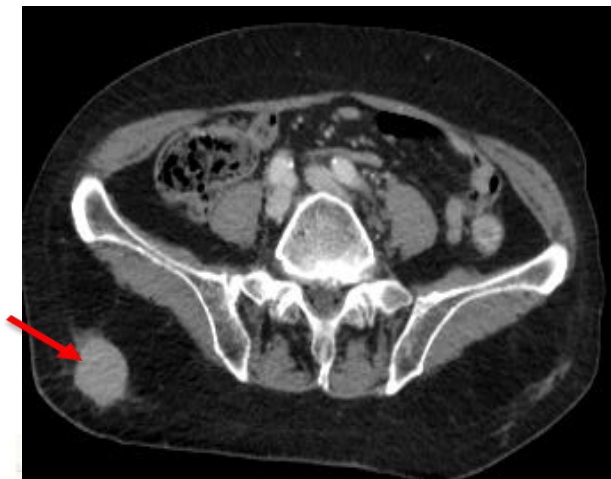
尚德广济 · 修业笃行

自体的历史治疗验证SBRT的功效 增加BED的右臀部皮下转移灶得到良好控制

2020-7-20放疗前

2020-8-25

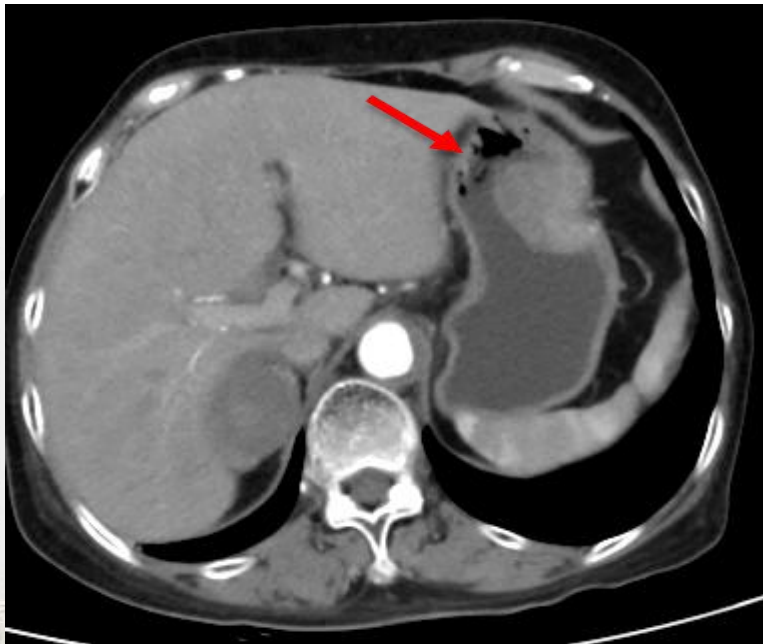
2021-4-3



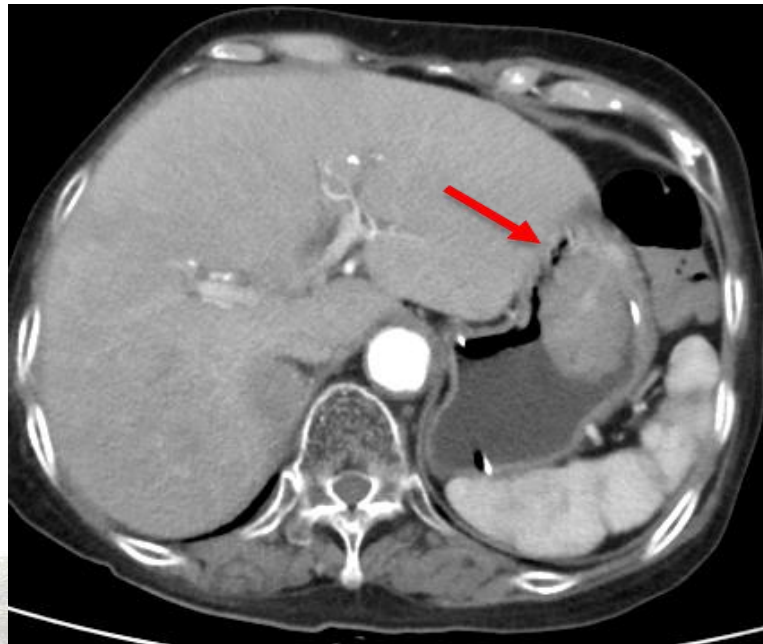


空腔脏器SBRT危险大：胃转移灶 PD

2020-10-13



2021-01-04





尚德广济·修业笃行

胃壁转移瘤13次低剂量的SBRT意料之外的收获

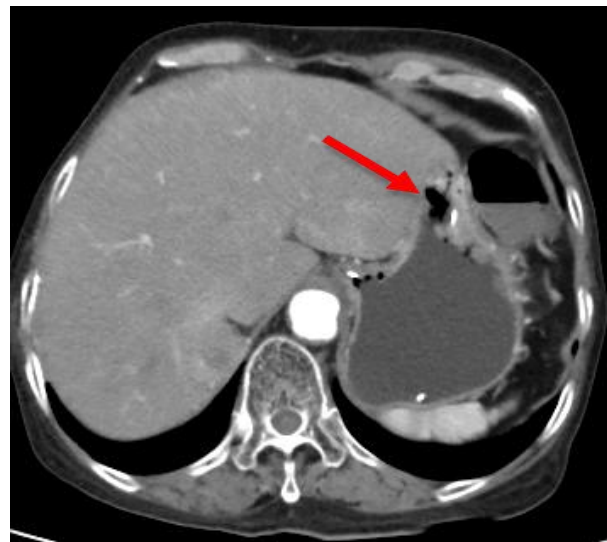
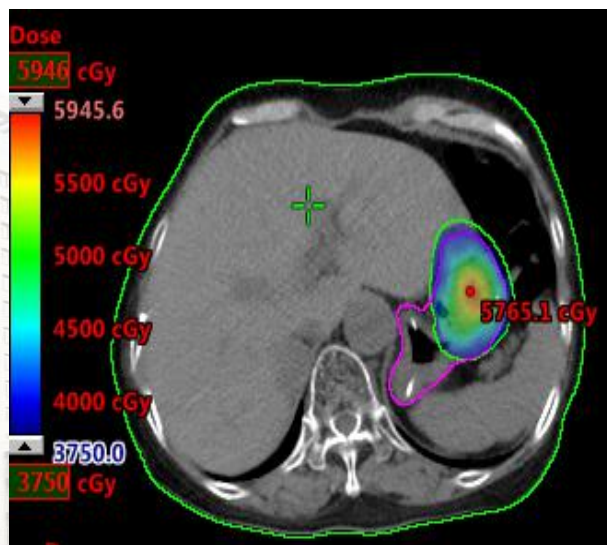
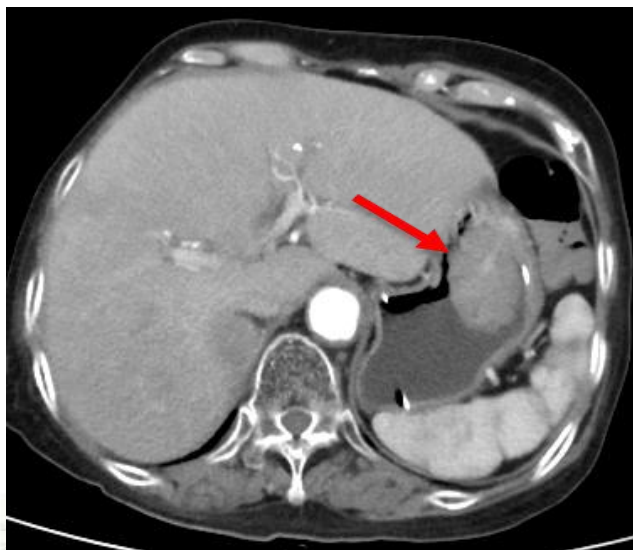
2021-1-19至2-7 : PTV 32.5Gy/2.5Gy/13f, GTVin

45.5Gy/3.5Gy/13f

2021-01-04

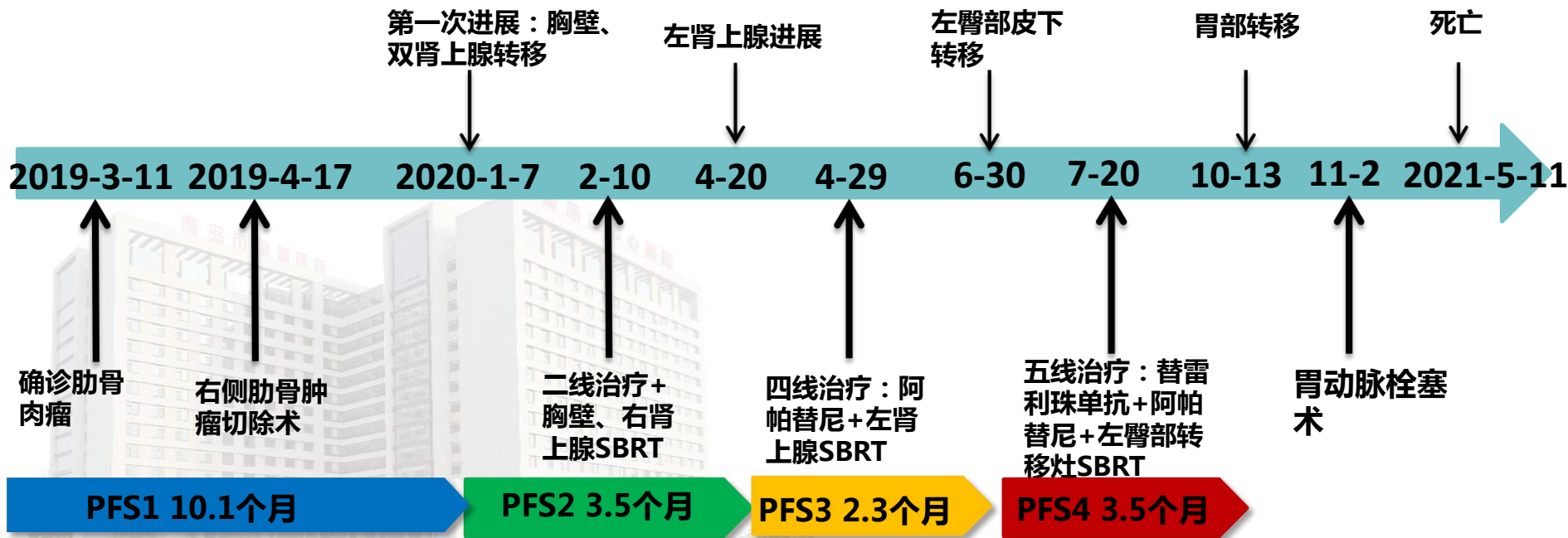
放疗靶区

2021-03-04





转移性高度恶性骨肉瘤，OS= 26个月



遗憾：尽管低分子肝素肝预防，仍然死于突发的肺VTE





病例一启发与探索

- 本病例胸壁、肾上腺、胃、臀部转移灶放疗后，胸壁、臀部病灶控制良好，右肾上腺病灶局控时间仅6个月，胃部病灶明显缩小。
- 胸壁、肾上腺和臀部病灶单次剂量4-4.98Gy，高于胃的2.5-3.5Gy。
- 同源肿瘤在不同的组织学背景下，放疗敏感性差别很大，可能是由于血供和免疫微环境差异所导致。
- 针对不同类型或组织学背景的肿瘤，应探索出适当的BED总量与分割剂量。

Visvader, J.E. Cells of origin in cancer. Nature 2011, 469, 314-322.





尚德广济 · 修业笃行

病例二、转移性三阴性乳腺癌



■ 奉献 · 协作 · 开放 · 进取





i-SABR+化疗治疗mTNBC

- 患者，ZJX，女性，35岁，初诊时间2019-11

- 诊断：右乳腺癌

右锁骨上、右腋窝多发淋巴结转移

肝转移

cT3N3cM1，IV期

浸润性导管癌

三阴型

sBRCA1/2 点突变





尚德广济 · 修业笃行

基线检查：2019-11-25 PET-CT





凶险的TNBC：外院首次白蛋白紫杉醇治疗折戟

- 参加“一项多中心、随机、双盲、安慰剂、对照性III期研究比较特瑞普利单抗注射液（JS001）联合注射用紫杉醇（白蛋白结合型）与安慰剂联合注射用紫杉醇（白蛋白结合型）首诊IV期或复发转移三阴型乳腺癌的疗效和安全性”临床研究。
- 2019-12-06至2020-3-19 5周期治疗：紫杉醇（白蛋白结合型）200mgd1,8+JS001/安慰剂240mg。疗效评价PD，出组。
- 先后2019-12青岛三甲医院、2020-3上海瑞金和复旦肿瘤医院求治。

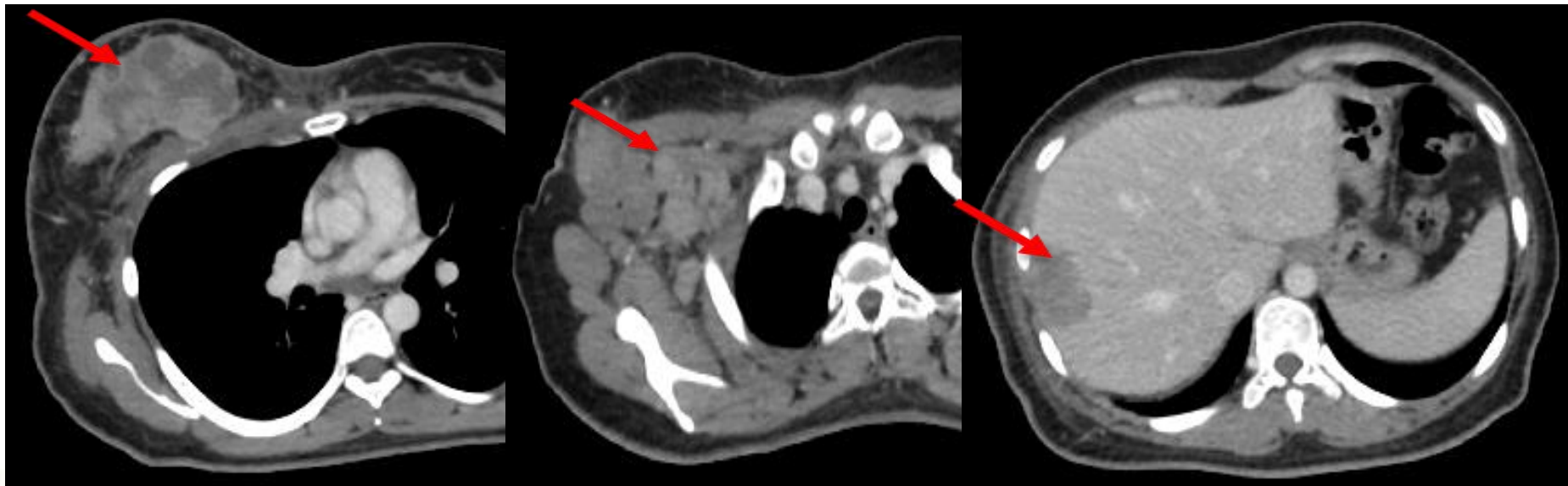




尚德广济 · 修业笃行

外院执着地实施的五个周期化疗

2020-3-27增强CT：PD增大一倍





初始白紫治疗失败: 转入我院进行全身治疗

治疗指导原则：更换系统治疗方案+局部SBRT强化控制

- 2020-4-3起：多柔比星脂质体（多美素）20mg，d1-2+顺铂50mgd1-2+环磷酰胺0.7d1，q3w，贝伐珠单抗200mg q3w;
- 2020-4-24起：度伐利尤单抗500mg q3w；
- 2020-4-9至5-4：右腋窝、右锁骨上下及右乳腺肿瘤的局部非经典SBRT放疗

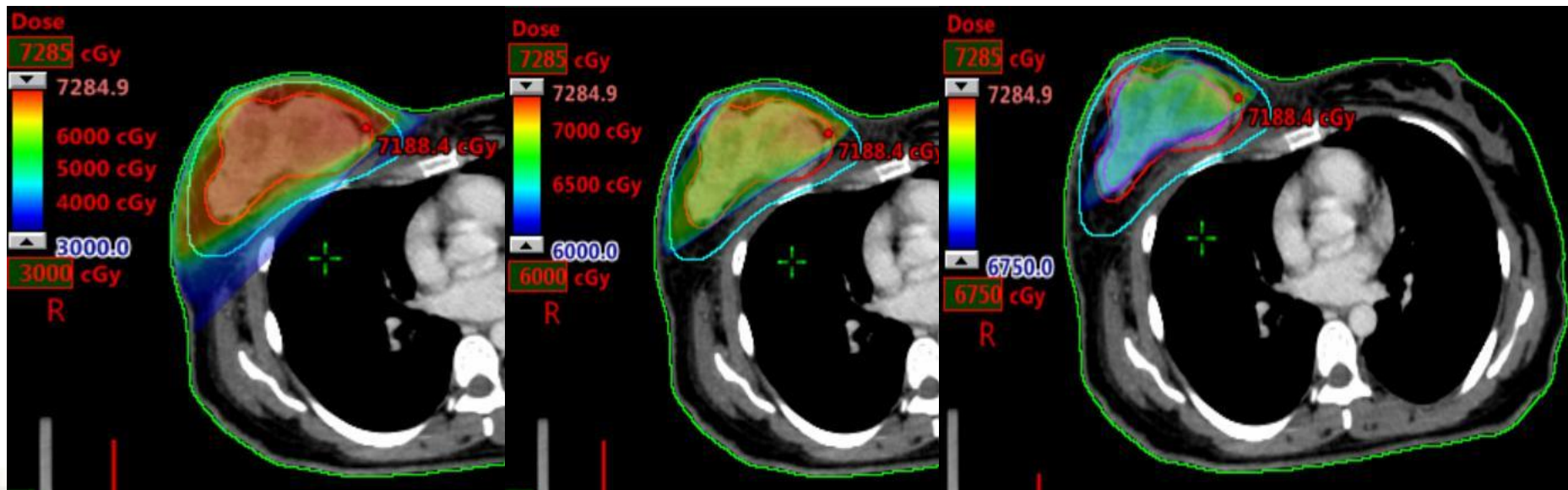




尚德广济 · 修业笃行

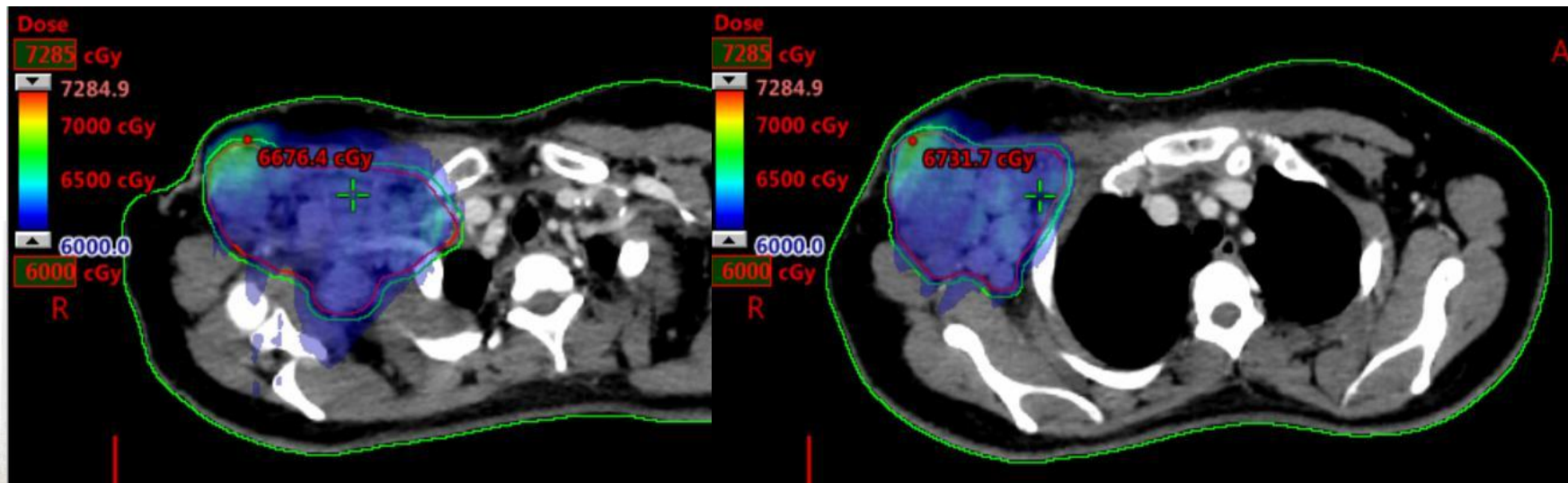
全身治疗同时布局下的局部SBRT尝试

PTV30Gy/15f, GTV60Gy/4Gy/15f, GTVin 67.5Gy/4.5Gy/15f





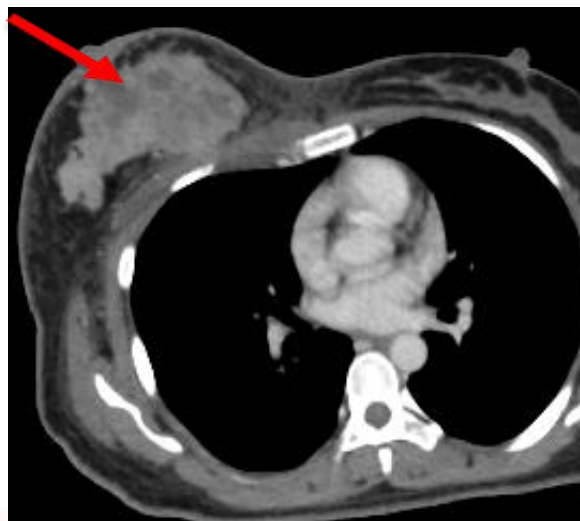
右腋窝、锁骨上下PTV 60Gy/4Gy/15f



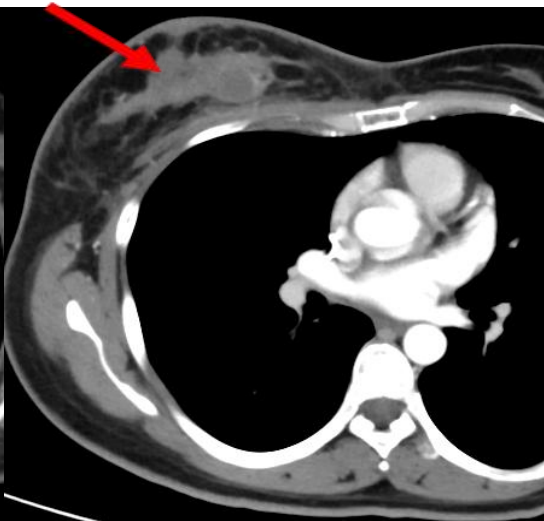


突破性的疗效PR：患者的信心和依从性增加

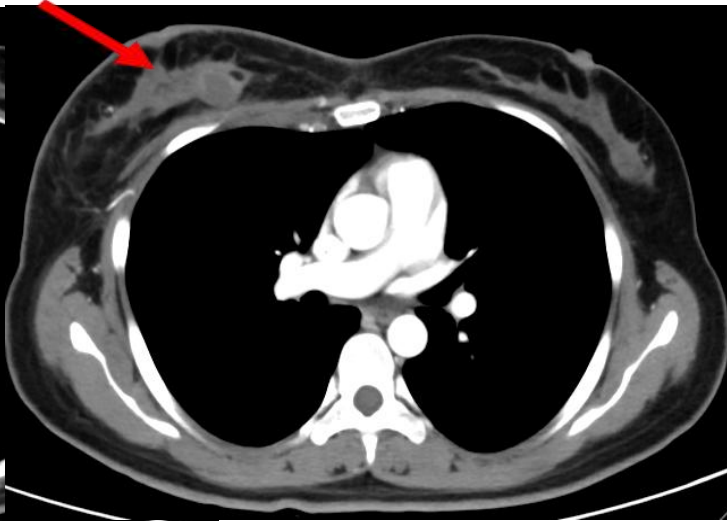
2020-3-27



2020-6-10



2020-8-7





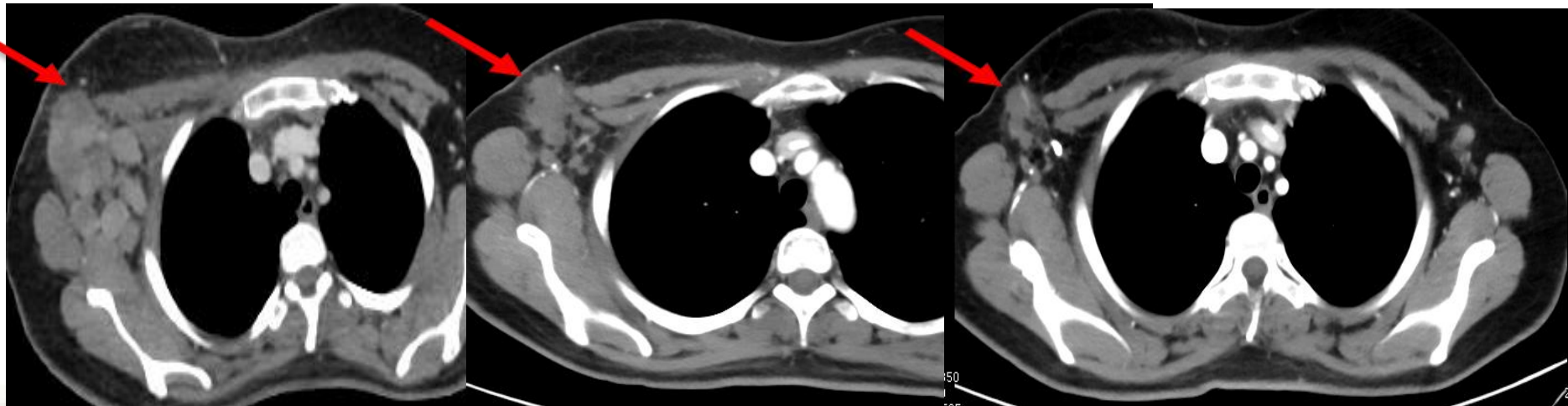
疗效评价

(PR , 腋窝肿块明显缩小 , 上肢活动自如)

2020-3-27

2020-6-10

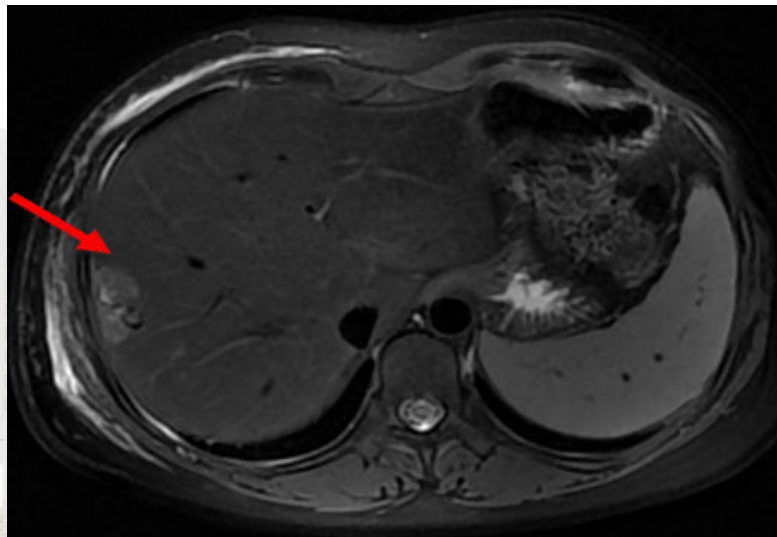
2020-8-7



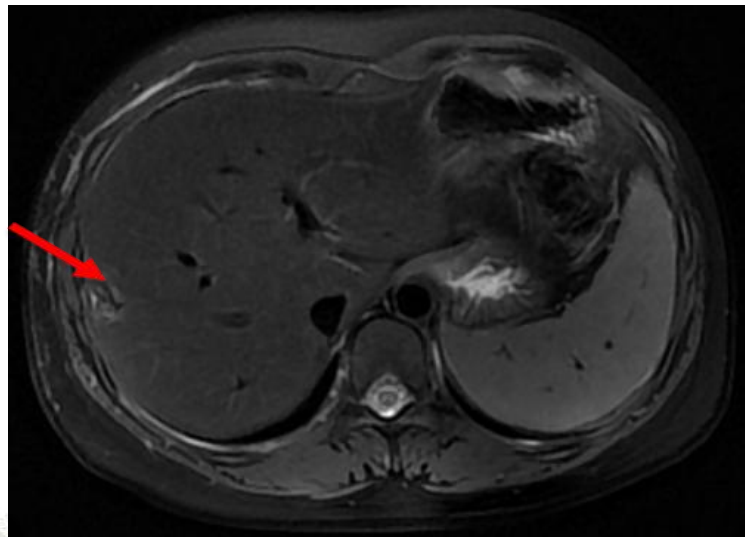


全身治疗亦有效：肝转移灶PR

2020-4-30



2020-8-7





病例二 思考

- 该病例为融合到全身系统治疗的OSB技术的早期探索：有效、安全、助力。
- 胸壁病灶较大，PTV剂量仅30Gy/15f。
- 尽管原发灶控制较好，但后期出现胸壁皮下转移。
- 锁骨上下、腋窝剂量较高，区域控制好。
- 提高边缘剂量可能避免复发，但也应权衡整体治疗方案。



尚德广济 · 修业笃行

病例三、多线治疗后转移性肺癌



■ 奉献 · 协作 · 开放 · 进取





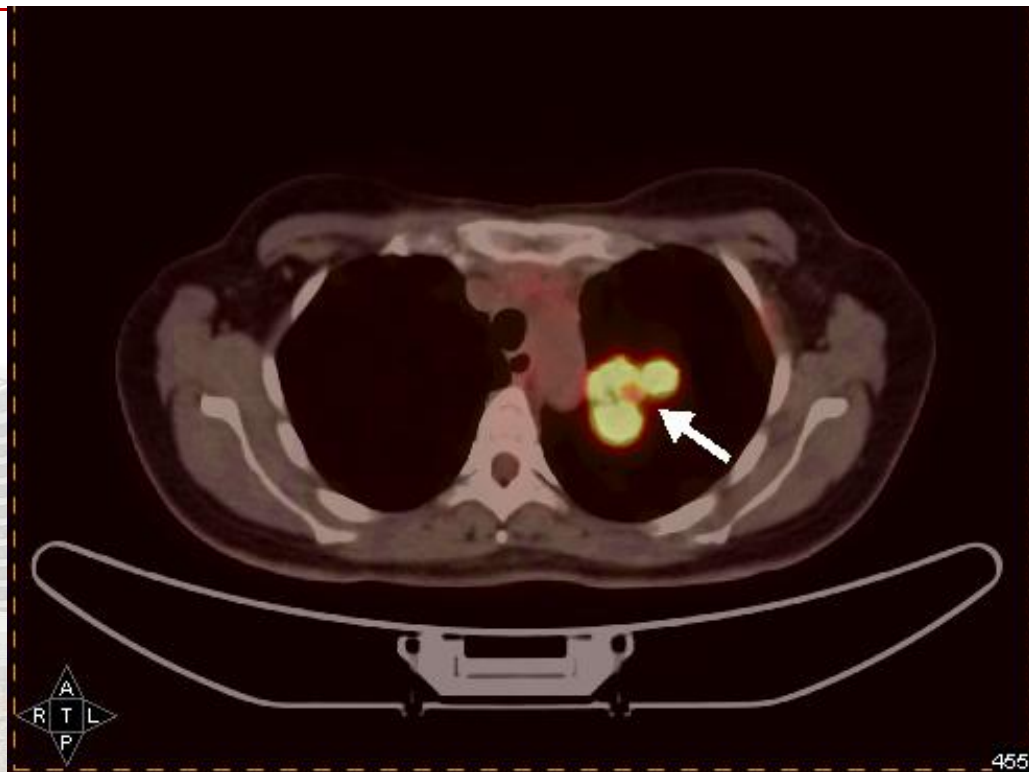
多线治疗后转移性肺癌

- RP，女性，38岁；右肺癌双肺转移、脑转移3年余入院
- 2016-9 PET/CT发现右肺下叶癌，双肺转移，多发淋巴结转移。合并胸腔积液、心包积液。穿刺病理：低分化腺癌。基因检测：ALK融合。
- 2016-10至2018-7 口服克唑替尼，期间评效PR。
- 2017-4 脑MRI：多发脑转移，行全脑36Gy/脑转移瘤58Gy放疗，评效PR。
- 2018-4 脑转移灶进展，2018-7左肺转移灶进展；2019-8治疗后再次进展。
- 既往行贝伐单抗、布加替尼、培美曲塞+卡铂化疗、动脉灌注栓塞等。
- 2020-5 左肺转移灶再次进展，脑转移灶稳定，就诊我科。





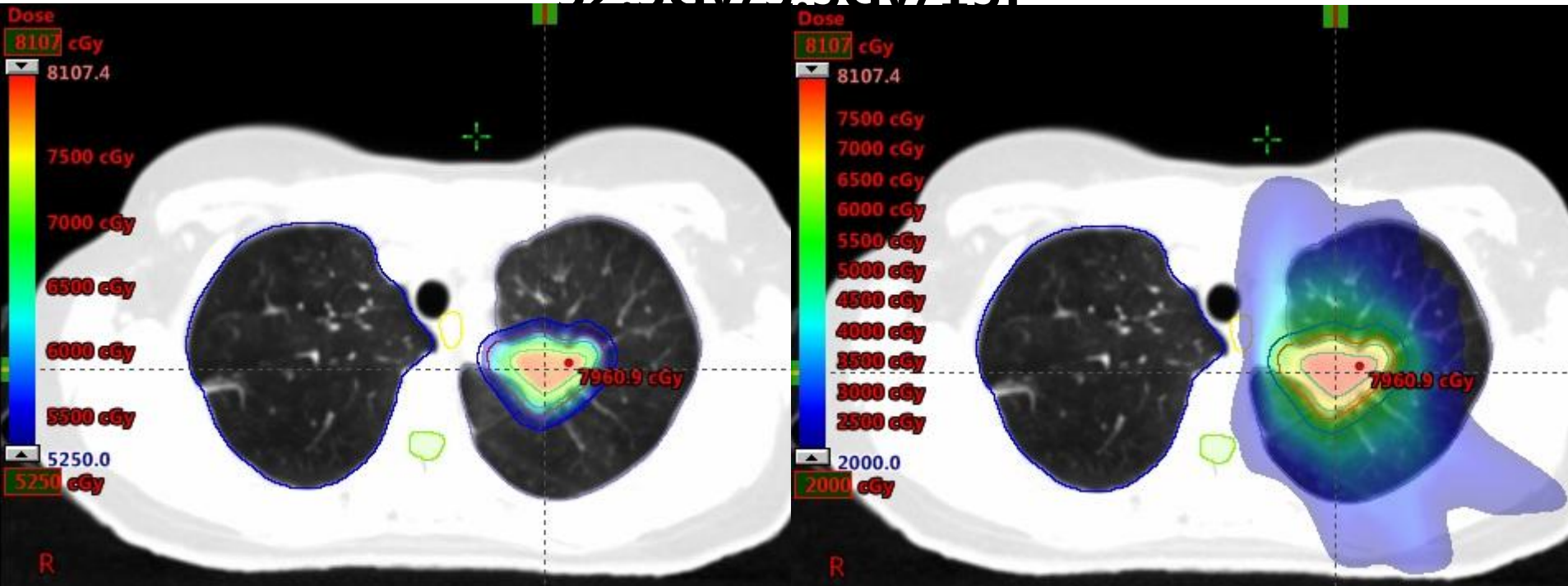
2020-5-18 PET/CT：左肺转移灶进展





尚德广济 · 修业笃行

2020-6-17至2020-7-16肺部SBRT 95%PGTVin 74.7Gy/4.98Gy/15f , 95%PTV 52.5Gy/3.5Gy/15f

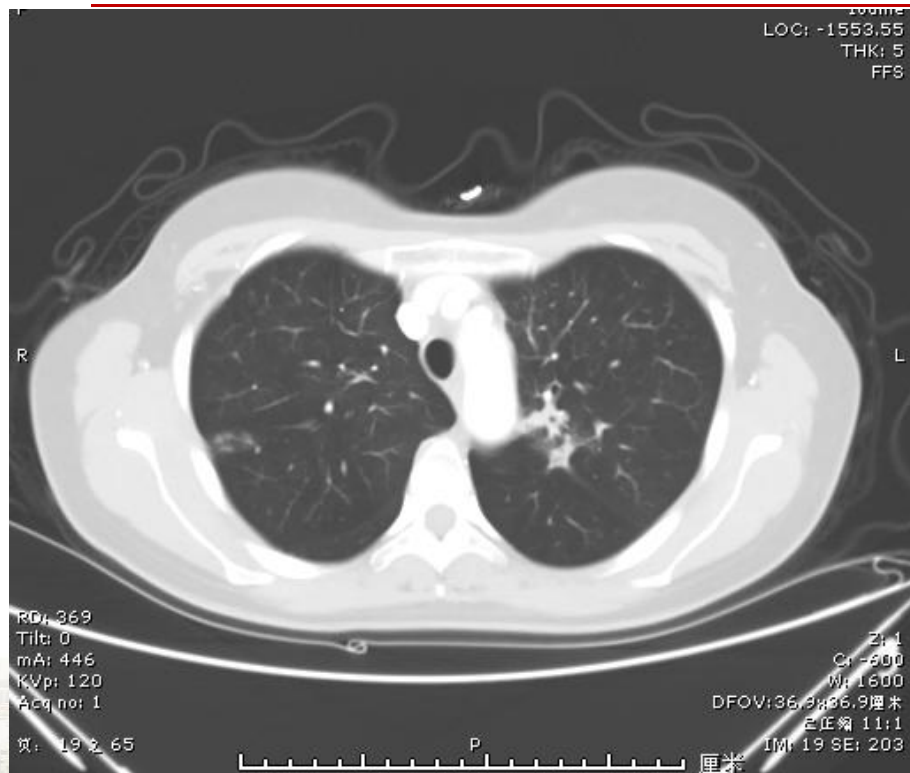


双肺V5=21.2% , 双肺V20=9.1% , 脊髓Dmax=22.3Gy , PGTVin EQD2=93.25Gy , Dmax EQD2=121.8Gy





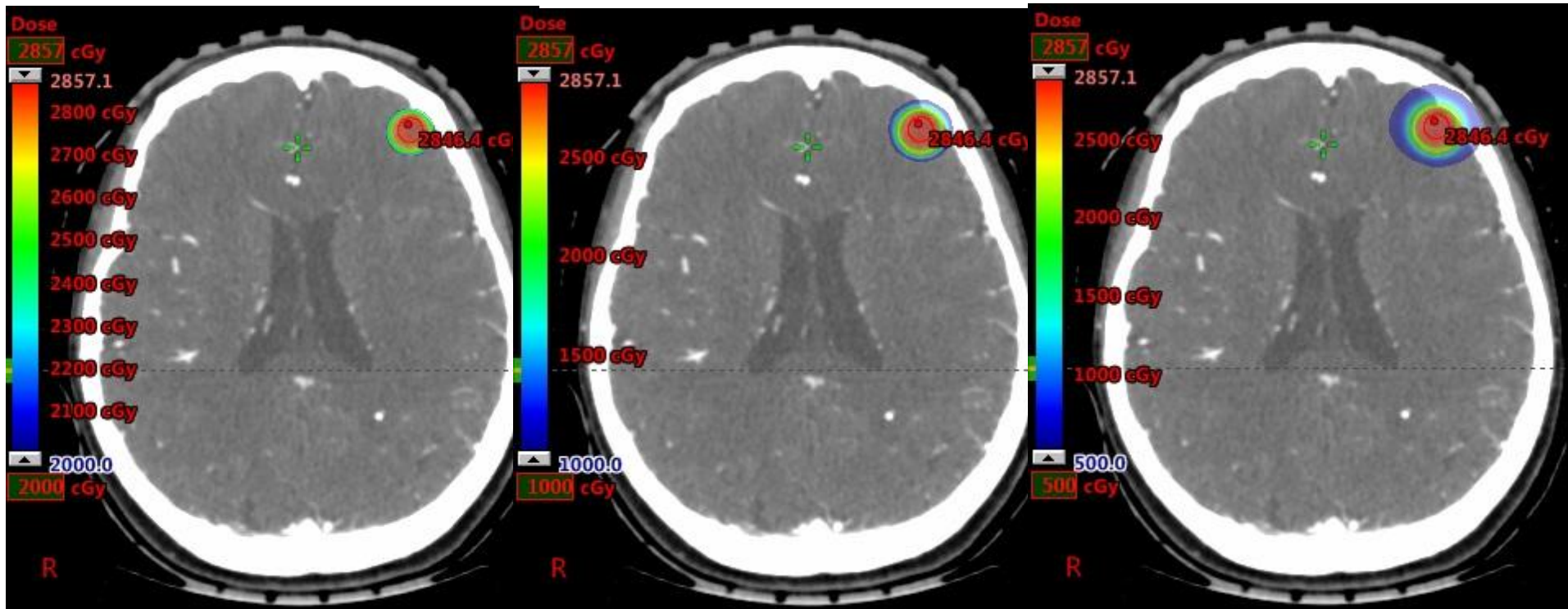
2020-11 CT : 肺部病灶PR ; MR : 左额叶新发病灶





尚德广济 · 修业笃行

2020-11-27左额叶SRS : 70%剂量线包100%PTV 20Gy/1f



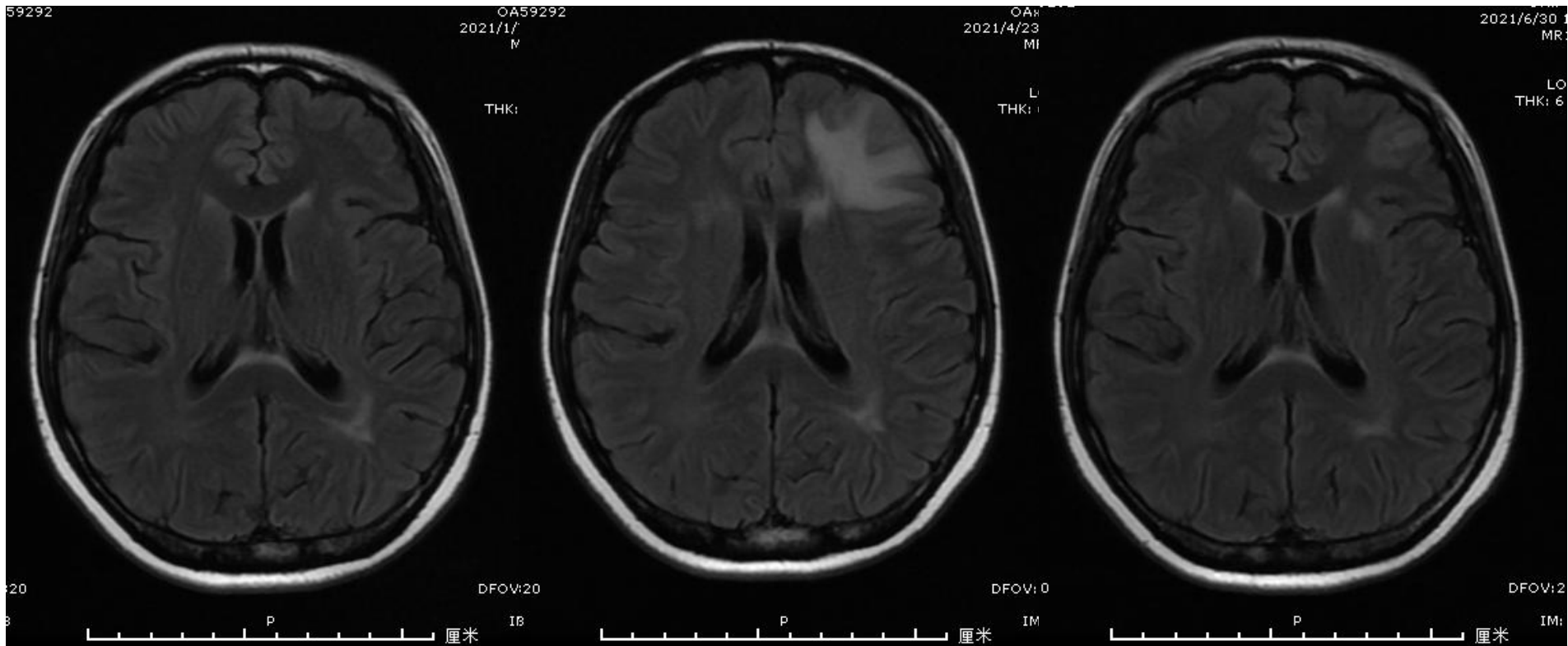


尚德广济 · 修业笃行

2021-1-7 : PR

2021-4-23 : 脑水肿
水肿缓解

2021-6-30 :

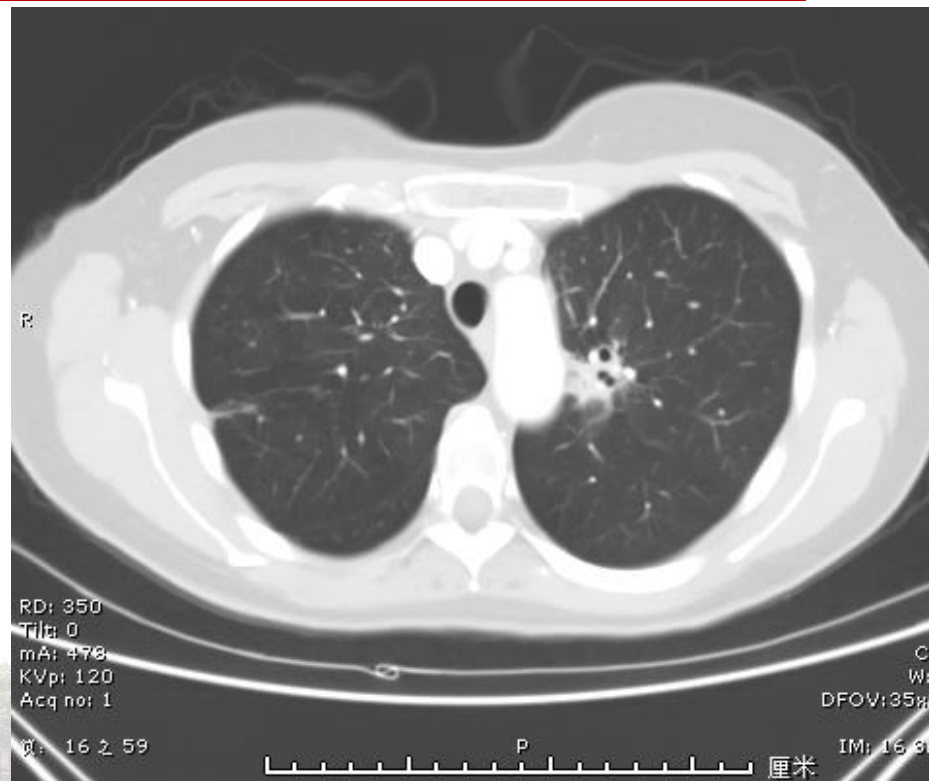
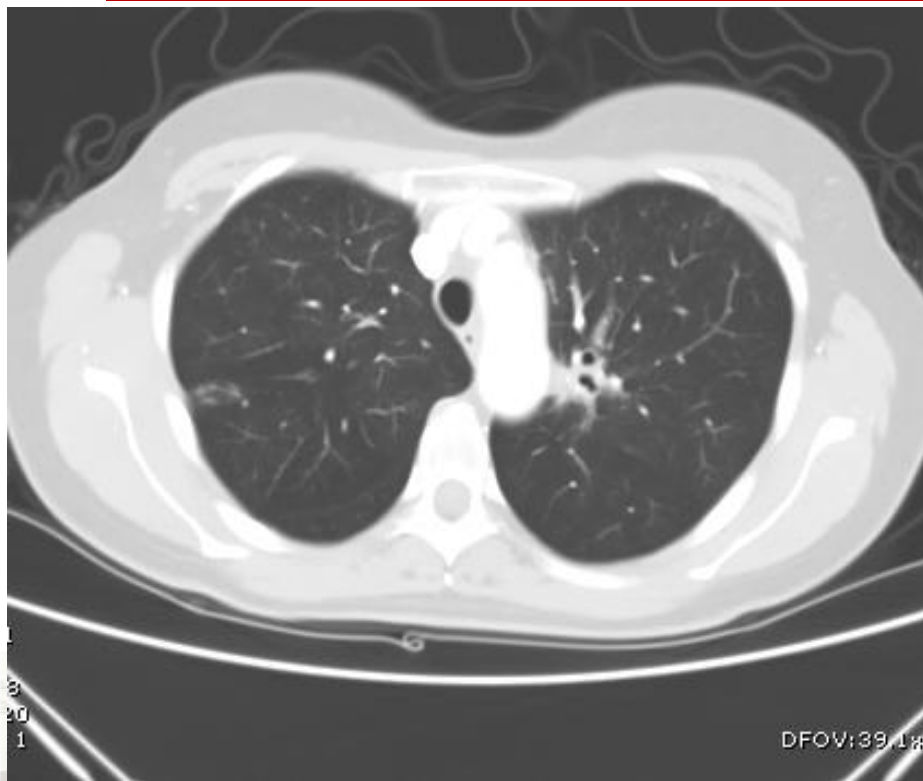


■ 奉献 · 协作 · 开放 · 进取



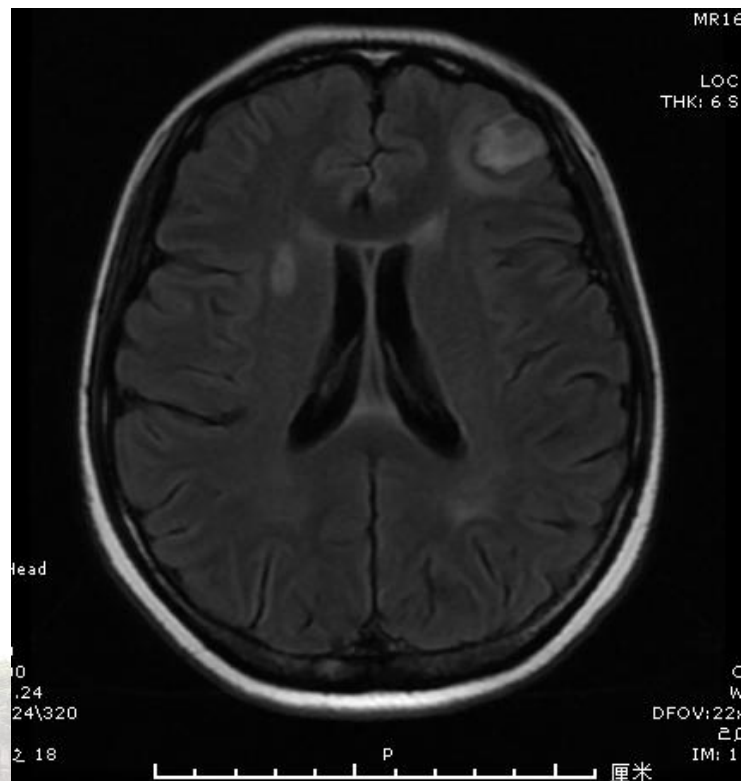


2021-4-25、2021-6-28肺部病灶复查：持续PR





2021-9-2复查：肺部病灶持续PR，左额叶放疗后改变





入院前

- 右肺腺癌双肺转移、脑转移3年余
- 基因检测示ALK融合
- 化疗、靶向、全脑+推量放疗后
- 左肺转移灶、脑转移灶多次进展

入院后

- 左肺SBRT : 74.7Gy/52.5Gy/15f
16个月持续PR，无放射性肺炎
- 左额叶转移灶再程SRS : 20Gy/1f
11个月持续PR，无不良反应
- 靶向、抗血管生成治疗，耐受性好
- 目前右肺腺癌IV期5年余，PS=1分

OSB技术可在安全前提下提供高剂量，并实现良好的局部控制





联合协同、对抗肿瘤、组合策略

1. 溶媒改进和结构改造、新药物
2. 靶点更精准小分子TKI等
3. SBRT、SRT
4. ICI免疫治疗
5. PARPi和表观遗传学药物
6. 持续动脉：微球栓塞、化疗和IO
7. RFA热消融、冷消融
8. 改变手段组合策略

联合使用
协同起效





SBRT+X 点亮 放疗的未来

1. 2Gy的常规放疗与 > 2Gy的SBRT放疗的杀瘤机制可能完全不同；
2. 新时代的放疗需在MDT背景下联合全身治疗，做到个体化和精准化；
3. SBRT剂量分割与靶区规划需要不断探索和改进；
4. SBRT联合ICIs、TKI+SBRT、anti-VEGF和ChT等综合治疗是大势所趋；
5. 针对肿瘤微环境与放射敏感性的基础研究将重新定义放疗格局；
6. SBRT+X未来可期，点亮放疗的未来。





尚德广济·修业笃行

• 谢谢！



■ 奉献·协作·开放·进取

