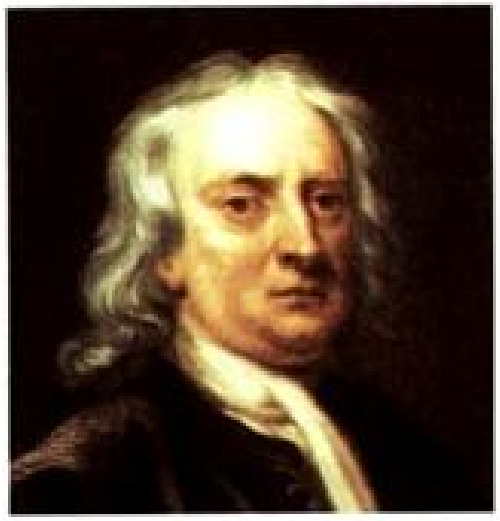
放射肿瘤学进展和新技术的临床应用

李晔雄

中国医学科学院肿瘤医院放疗科

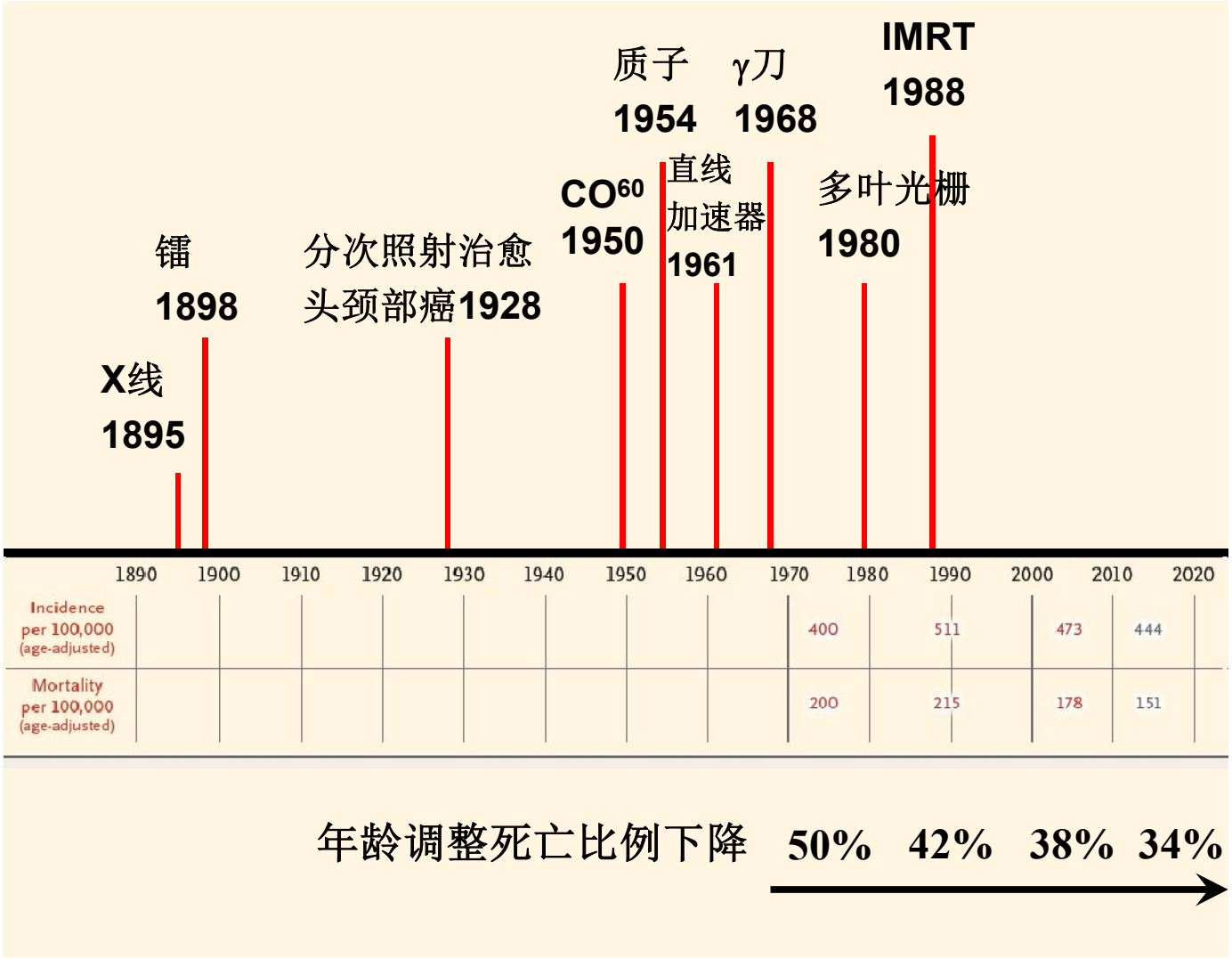


www.fangliao.cn

www.radiotherapy.cn

2016.9.3

肿瘤放射治疗120年历程



NEJM, 2012

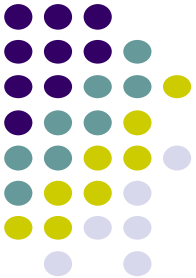
放射治疗对肿瘤治疗的贡献

1900s	1930s	1960s	1990s	2000s
5%	15%	30%	45%	55%

手术	放疗	化疗	总数
27%	22%	6%	55%

American Cancer Society: Cancer facts & figures 1995;
Radiotherapy & Oncology, 2005

放疗在肿瘤治疗中的地位



- 50-70%的肿瘤病人在病程中需要做放射治疗
- 50%的病人做根治性放疗
- 50%的病人做非根治性放疗

放疗需求(中国)

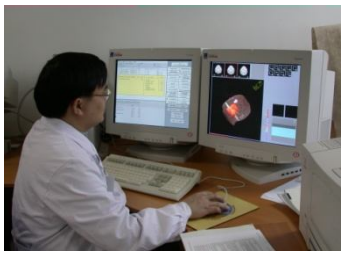
- 新发癌症病人: 282万/2011, 420万/2015
- > 50%的癌症病人需要接受放疗
- 估计有141 万新病人需要接受放疗(2011)
- 实际治疗57 万(2011), 仅占所需放疗病人的40%.

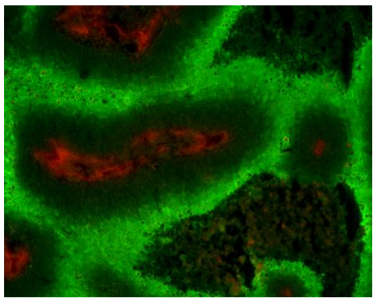
放射治疗技术进展

二维 → 三维 → 四维(+时间)

常规　3D-CRT　IMRT/IMAT　IGRT　生物调强?

治疗机	X线机/$C0^{60}$ 加速器	加速器 (多叶光栅MLC) (射野影像EPID)	加速器 (MLC) (EPID)	加速器 (MLC/EPID) 椎形束CT	加速器 (MLC/EPID) 椎形束CT	影像和计算机技术
模拟定位影像	X线/模拟机	CT模拟定位机 →				影像技术
		CT/MR/PET-CT →				
计划系统	无/二维	正向计划系统	逆向计划系统 →			计算机技术
生物靶区	无	无	无	无	有	分子影像





中国放疗新技术应用时间表

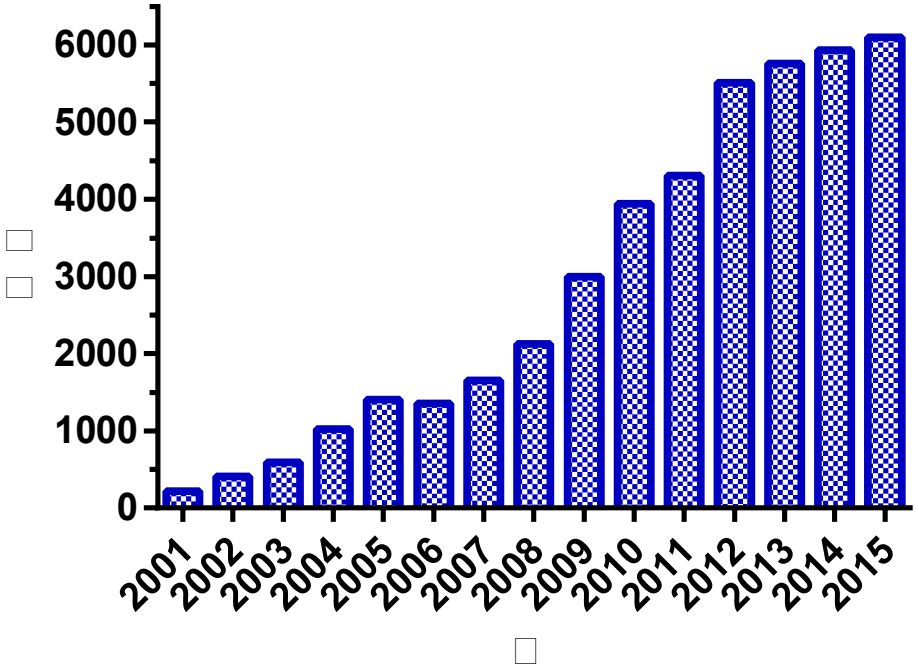
- 1995: 立体定向放疗(SRT)
- 1996: 三维适形放疗(3D-CRT)
- 2000: 调强放疗(IMRT)
- 2005: 质子治疗
- 2006: 重离子治疗/图像引导放疗(IGRT)
- 2007: 断层旋转调强放疗(TOMO)
- 2009: 旋转调强放疗(IMAT)
- 2015: 重离子治疗/MRI模拟定位

新技术在医科院肿瘤医院的应用

- 1995: SRT
- 1996: 3D-CRT
- 2001: IMRT
- 2007: IGRT and IORT
- 2008: 4D-CT
- 2010: IMAT/VMAT
- 2013: Tomotherapy
- 2016: MRI模拟定位

2015年4800例接受IMRT/VAMT

占全部放疗病人的80%



放疗新技术的物理和临床意义

物理	临床意义
提高肿瘤照射剂量 →	◆提高局部控制率和生存率
降低正常组织剂量	◆降低正常组织毒副作用 →大分割照射，节约资源 →降低远期死亡
	◆增加新的放疗适应证 →晚期病人的治疗

Cancer Hospital
CAMS/PUMC

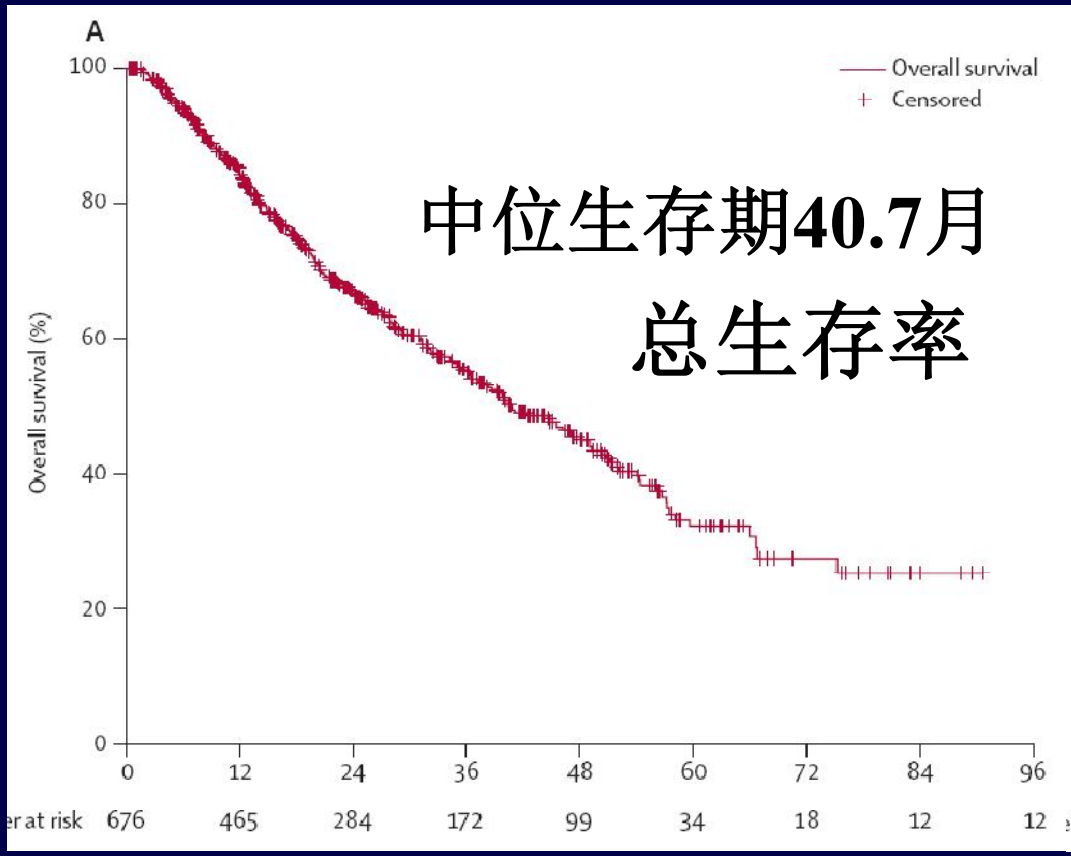
T1-2期NSCLC立体定向放疗结果

作者	时间	例数	分次剂量	BED (Gy)	局部控制 (%)	5年OS (%)	中位随访(月)
Uematsu	2003	50	50-60 Gy/5-10次	不同	94	58	36
Baumann	2006	138	30-48 Gy/2-4次	60-120	85 (3)	40 (3-y CSS)	33
Onishi	2007	257	18-75 Gy/1-22次	≥100 < 100	84 (5)* 37 (5)	70.8* 30.2	38
Lagerwaard	2007	197	3 x 20 Gy 5 x 12 Gy	180 132	94 (2)		12
Timmerman	2006	70	3 x 20 Gy 3 x 22 Gy	180 211	95 (2)	54.7 (2)	18
Fakiris	2009	70	3 x 20 Gy	180	88.1 (3)	42.7 (3-y OS) 81.7 (3-y CSS)	50.2
Timmerman (多中心)	2010	55	3 x 18 Gy	150	97.6 (3)	55.8 (3-y OS) 48.3 (3-y DFS)	34.4
Senthi	2012	676	2-8 x 7.5-20	105-151	89.5 (5)	40.7月(中位)	32.9

*p<0.05

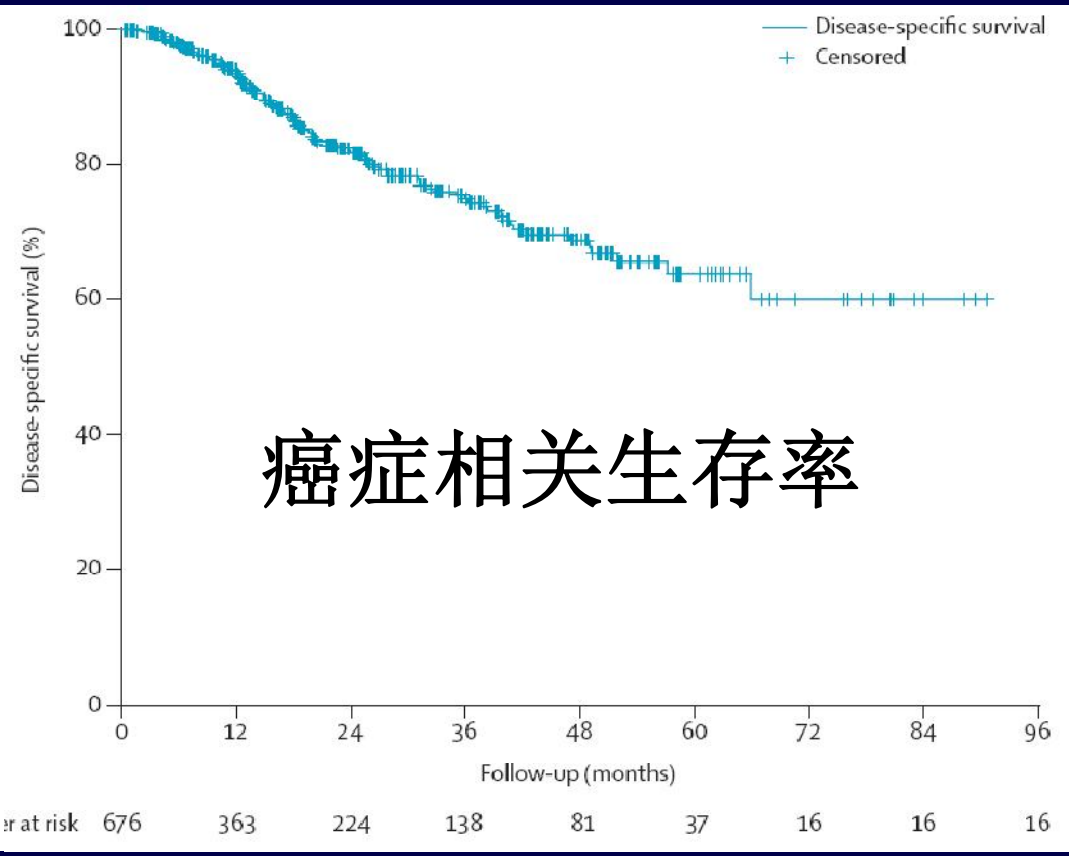
T1-2期NSCLC立体定向放疗结果

荷兰: T1-2N0, PET诊断, 676例病人



中位生存期40.7月

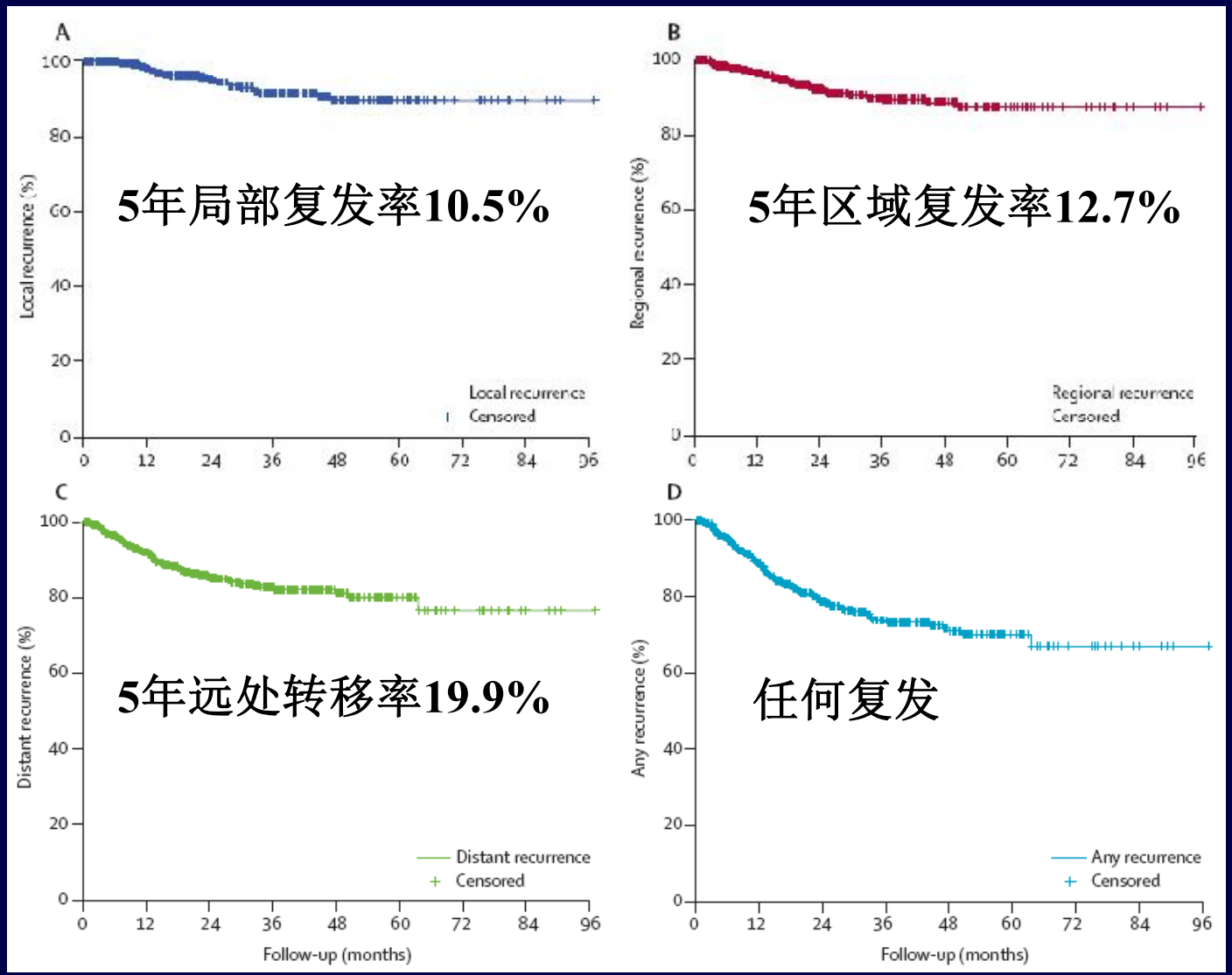
总生存率



癌症相关生存率

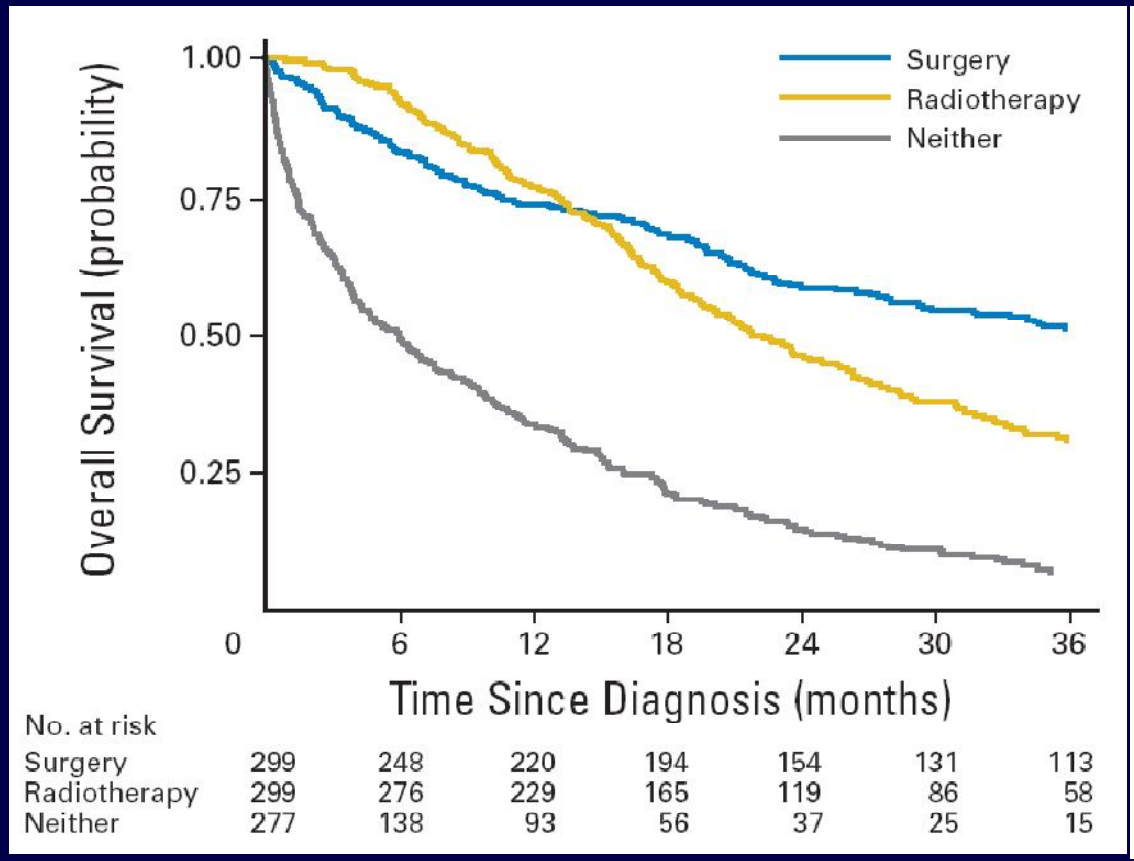
Senthi S, et al. Lancet Oncol, 13:802, 2012

T1-2期NSCLC立体定向放疗结果

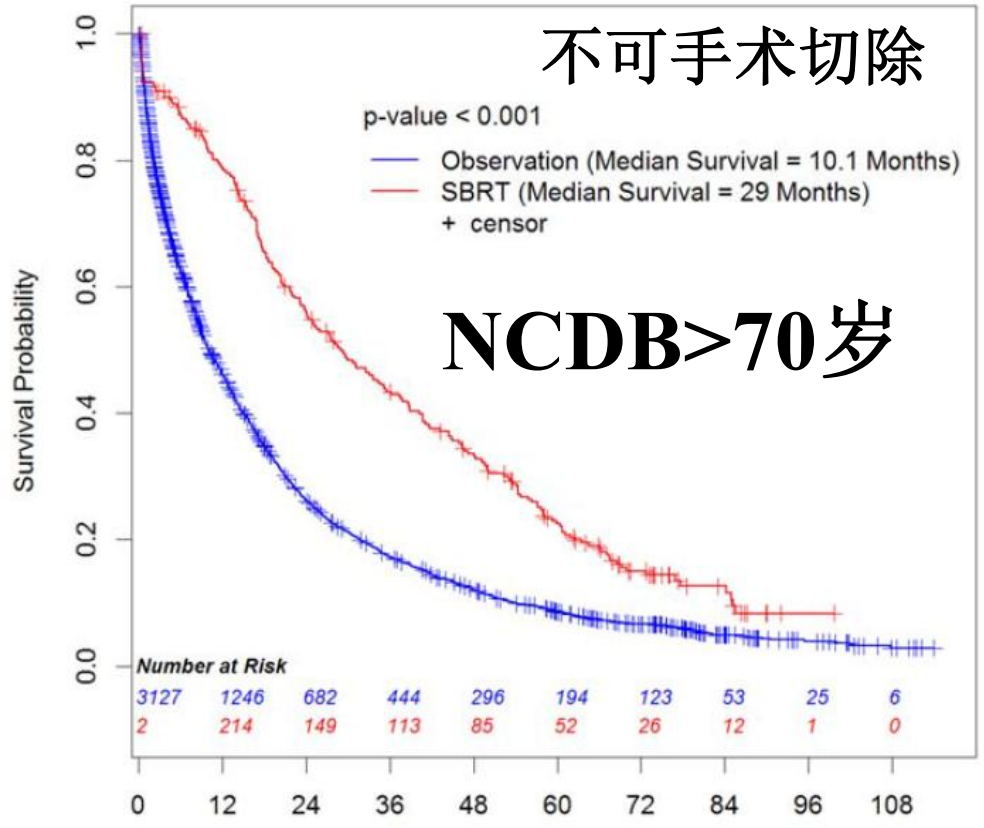


Senthi S, et al.
Lancet Oncol, 13:802, 2012

立体定向放疗提高老年I期NSCLC疗效

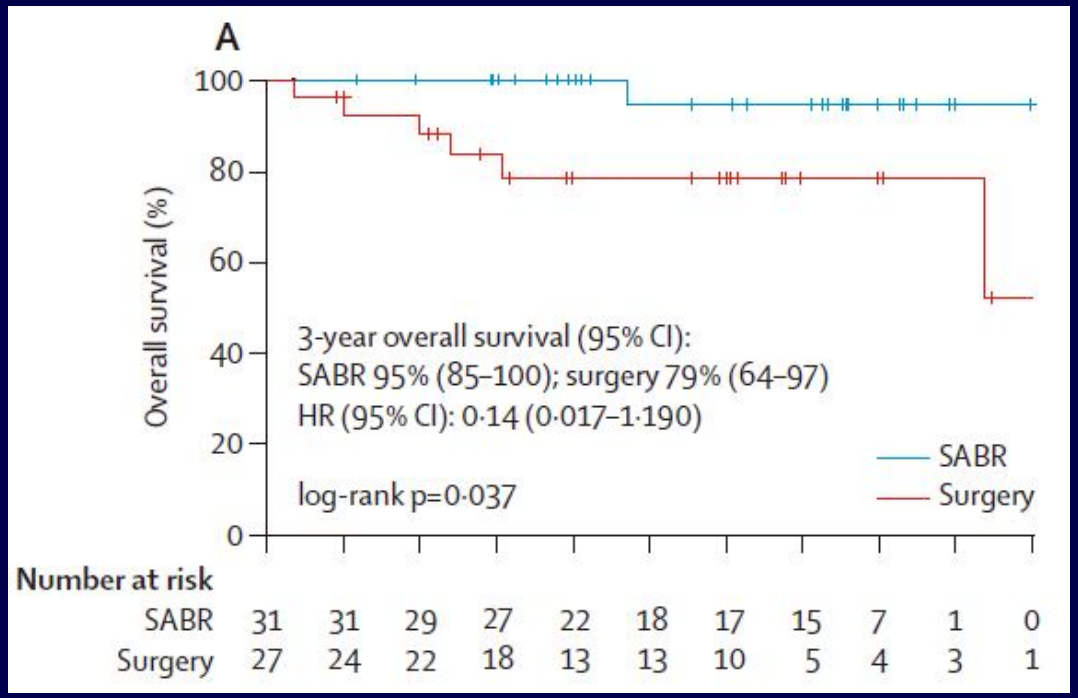


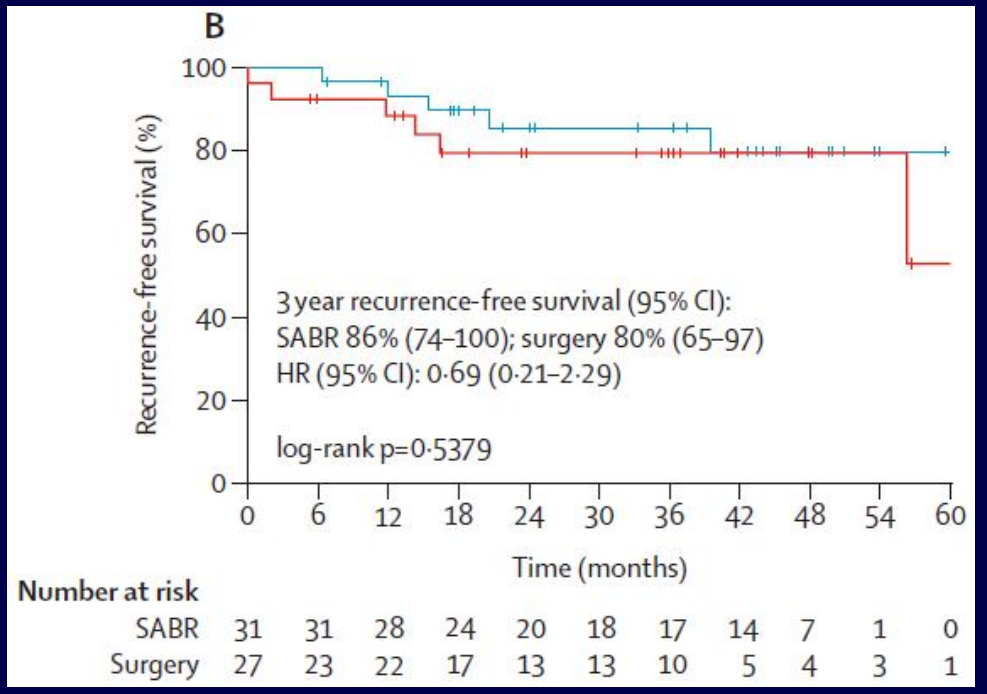
Palma D, et al. JCO, 28:5153, 2010



Nanda, et al. Cancer, 121:4222-30, 2015

早期NSCLC立体定向放疗和手术比较



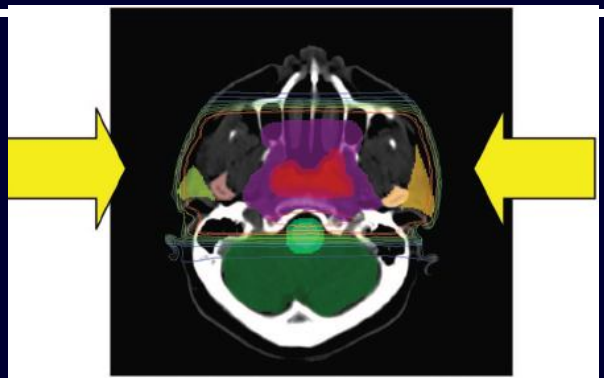


Chang JY, et al. Lancet Oncol, 16:630-637, 2015

IMRT提高了鼻咽癌的生存率

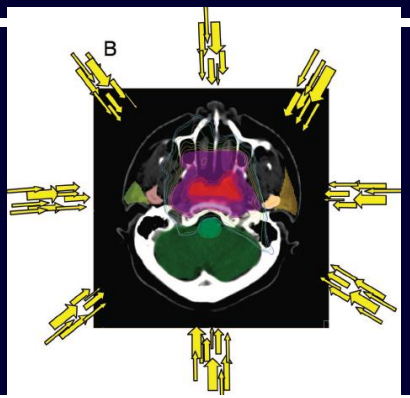
Conventional

Center	Year	No	OS (%)
HK	2004	2687	75
Taiwen	2004	849	59
Zhanshan	2004	943	75.7
CAMS	2006	905	76.1



IMRT

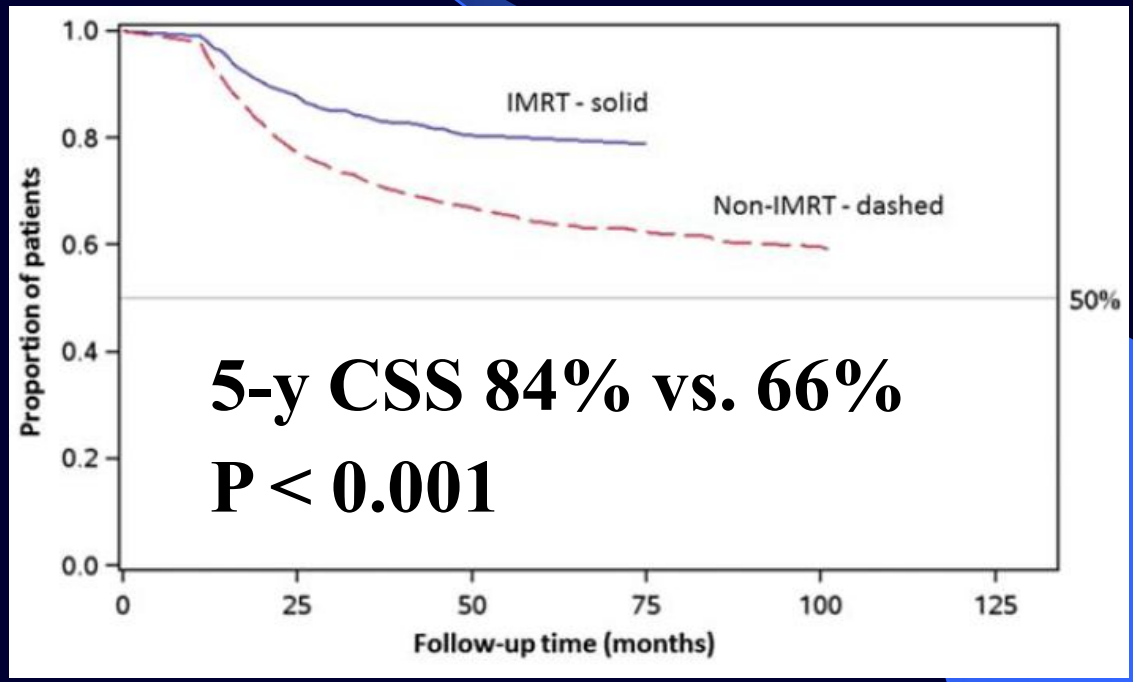
Author	Year	No.	OS (%)
Xiao	2010	570	83.3
Pan	2010	413	80.0
Zhao	2010	419	83.3
Yi (CAMS)	2011	416	82.1



IMRT提高头颈部肿瘤的生存率

SEER数据库

- 1999-2007 SEER数据
- 头颈肿瘤
- 根治(68%)或辅助放疗(32%)
- 4-6个月内开始放疗
- 1056例IMRT, 2116例非IMRT
- 倾向配比评分法(PSM)



Beadle BM, et al. Cancer, 120:702-710, 2014

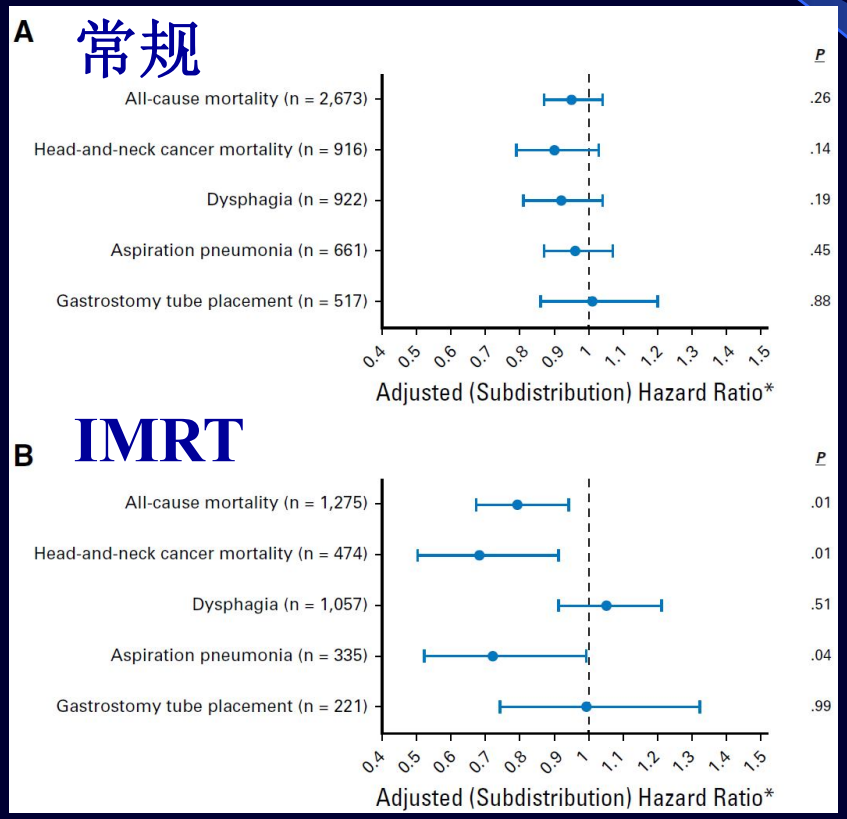
头颈部肿瘤IMRT经验对预后的影响

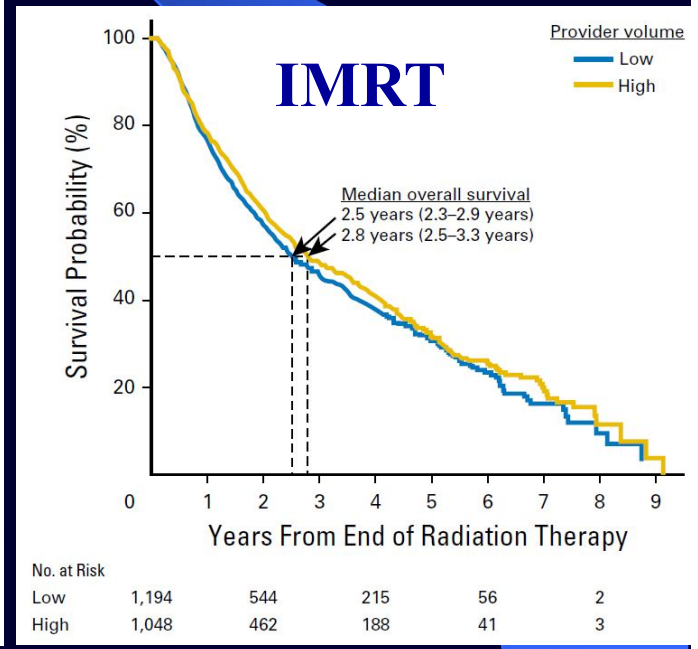
SEER数据库

- 2000-2009

  SEER-Medicare
- 6212例头颈肿瘤
- >65岁
- 放疗>25次
- 3970例IMRT

  2242例常规





Boero IJ, et al. JCO, 34:684-690, 2016

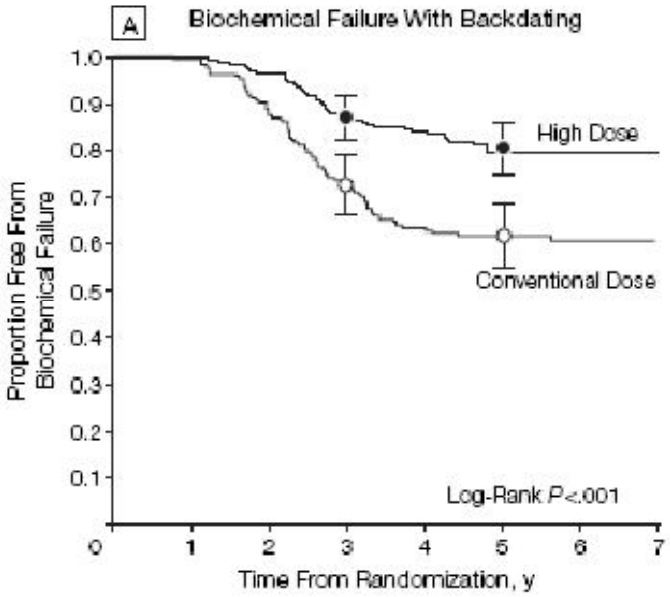
前列腺癌照射剂量对生存率的影响

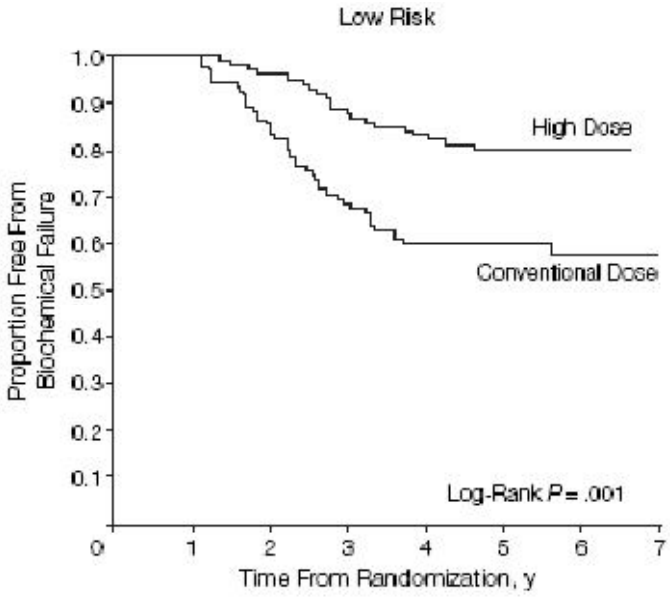
Authors	Year	Stage	PSA (ng/ml)	No	Dose	RT	PFS/ bNED	OS (5-y)
MDACC	2000	cT1-3		150	70 Gy	常规	69%*	
Pollack		N0M0		151	78 Gy	适形	79%	
							P<0.05	
PROG	2005	cT1b-T2bN0	≤15	197	70.2 GyE	质子+光子	61.4%	78.4
95-09	2010			195	79.2 GyE		80.4%	83.4
							P<0.001	P=0.41
Canada	2005	cT2-3		53	66 Gy	常规	29%#	94%
		pN0M0		51	75 Gy	**IM+**常规	61%	92%
							P=.0024	
CKVO96-10	2006	T1b-4	≤60	332	68 Gy	常规	54%	
Dutch		N0M0		337	78 Gy	常规**+IMRT**	64%	
							P=0.01	
GETUG	2004	T1-T3a		306	70 Gy	全盆	**NA**	
France		N0M0			80 Gy	全盆**+3DCRT**		

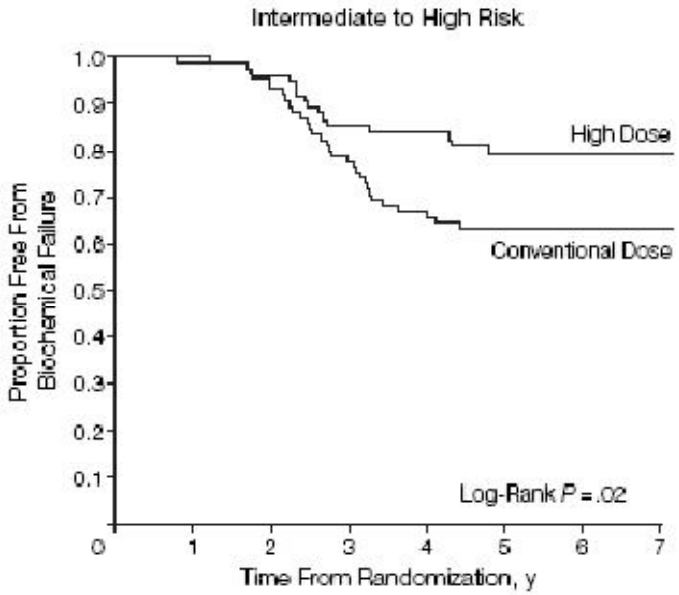
***P<0.05, #**为生化失败率

照射剂量增加对生存率的影响

PROG 95-09: 5年bNED







Zietman AL, et al. JAMA, 294:1233, 2005

减少正常组织急性和长期毒副作用

- 改善生活质量
- 提高长期生存率
- 大分割照射

Cancer Hospital
CAMS/PUMC

IMRT降低头颈部正常组织毒副作用

作者	入组条件	分组	结果
Nutting, 2011	口咽或下咽癌, T1-4N0-3, 放疗或术后放疗	IMRT 60-66 Gy: 47例 常规60-65 Gy: 47例	IMRT显著降低口干, 2年时≥2度从80%降至20%
Kam, 2007	鼻咽癌, T1-2N0-1, 单纯放疗	IMRT 60-66 Gy: 28例 常规60-65 Gy: 28例	IMRT显著降低口干, 1年时2-4度从82%降至39%
Pow, 2006	鼻咽癌, T1-2N0-1, 单纯放疗	IMRT 60-66 Gy: 28例 常规60-65 Gy: 28例	IMRT显著改善生活质量, 增加腮腺流量, 降低口干

双侧腮腺剂量限制≤20-24 Gy

IMRT降低正常组织毒副作用

UK: 随机分组

- 口咽或下咽癌T1-4N0-3
- 单纯放疗或术后放疗
- 未接受化疗或即往放疗
- 全部随诊12个月

随机分组

→ **IMRT**
60-66 Gy
对侧腮腺<24 Gy

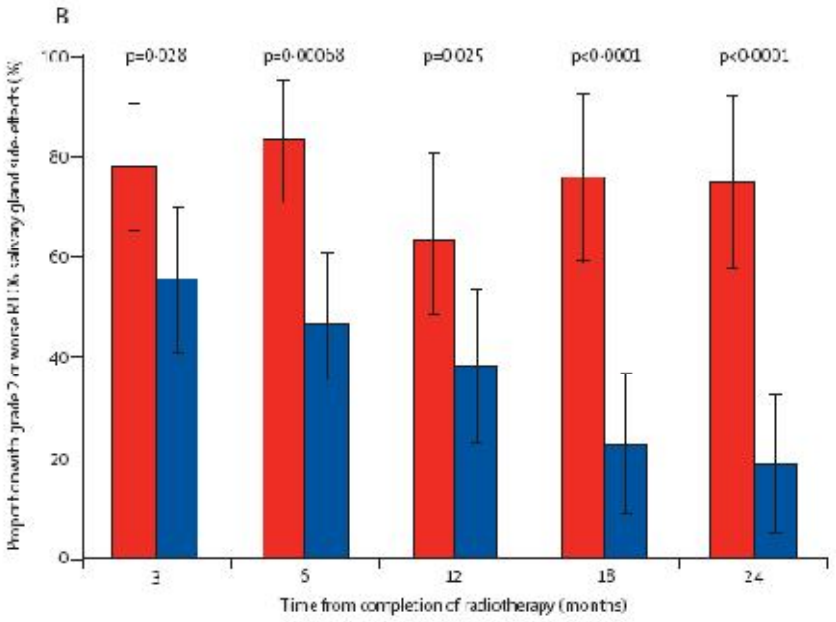
→ 常规照射野
(双侧对穿照射)
DT 60-65 Gy

Nutting CM, et al, Lancet Oncol, 12:127-136, 2011

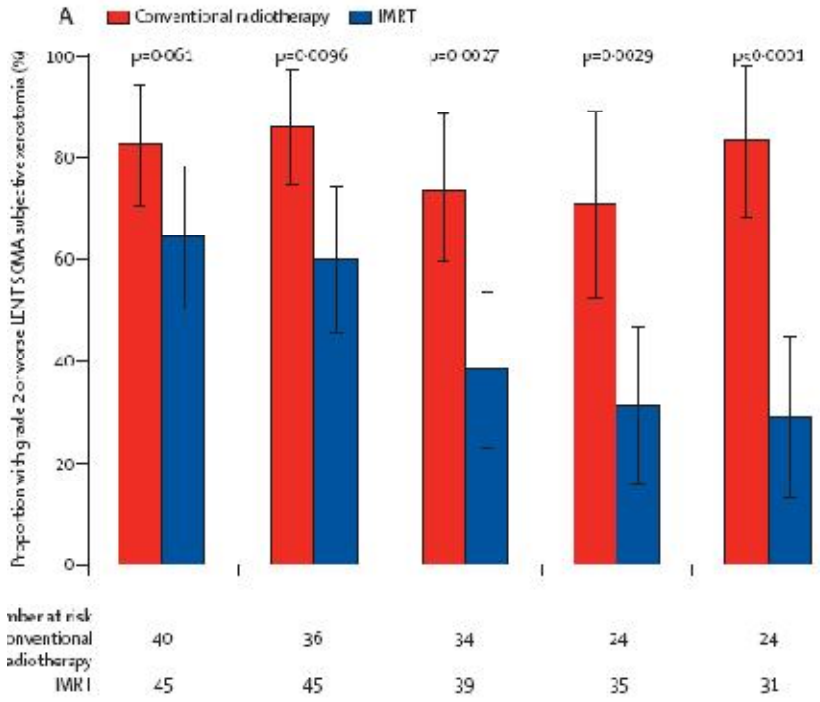
IMRT降低正常组织毒副作用

UK: 随机分组

RTOG≥II级口干



LENT SOMA≥II级口干



Nutting CM, et al, Lancet Oncol, 12:127-136, 2011

IMRT降低正常组织毒副作用

HK: 随机分组 (1)

- 鼻咽癌T1-2N0-1M0
- 接受单纯放疗
- 未接受化疗或即往放疗
- 全部随诊12个月

随机分组

IMRT
PTV=66 Gy

面颈联合野
DT 66 Gy: 鼻咽

Kam MKM, et al, JCO, 25:4873-4879, 2007

IMRT降低正常组织毒副作用

HK: 腮腺功能和照射参数

	2D-RT (n=28)	IMRT (n=28)	P
腮腺平均照射剂量(Gy)	61.5	32.2	<0.0001
腮腺基线流量(mL/min)	2.89	1.86	
腺体总流量(mL/min)	0.90	0.91	

Kam MKM, et al, JCO, 25:4873-4879, 2007

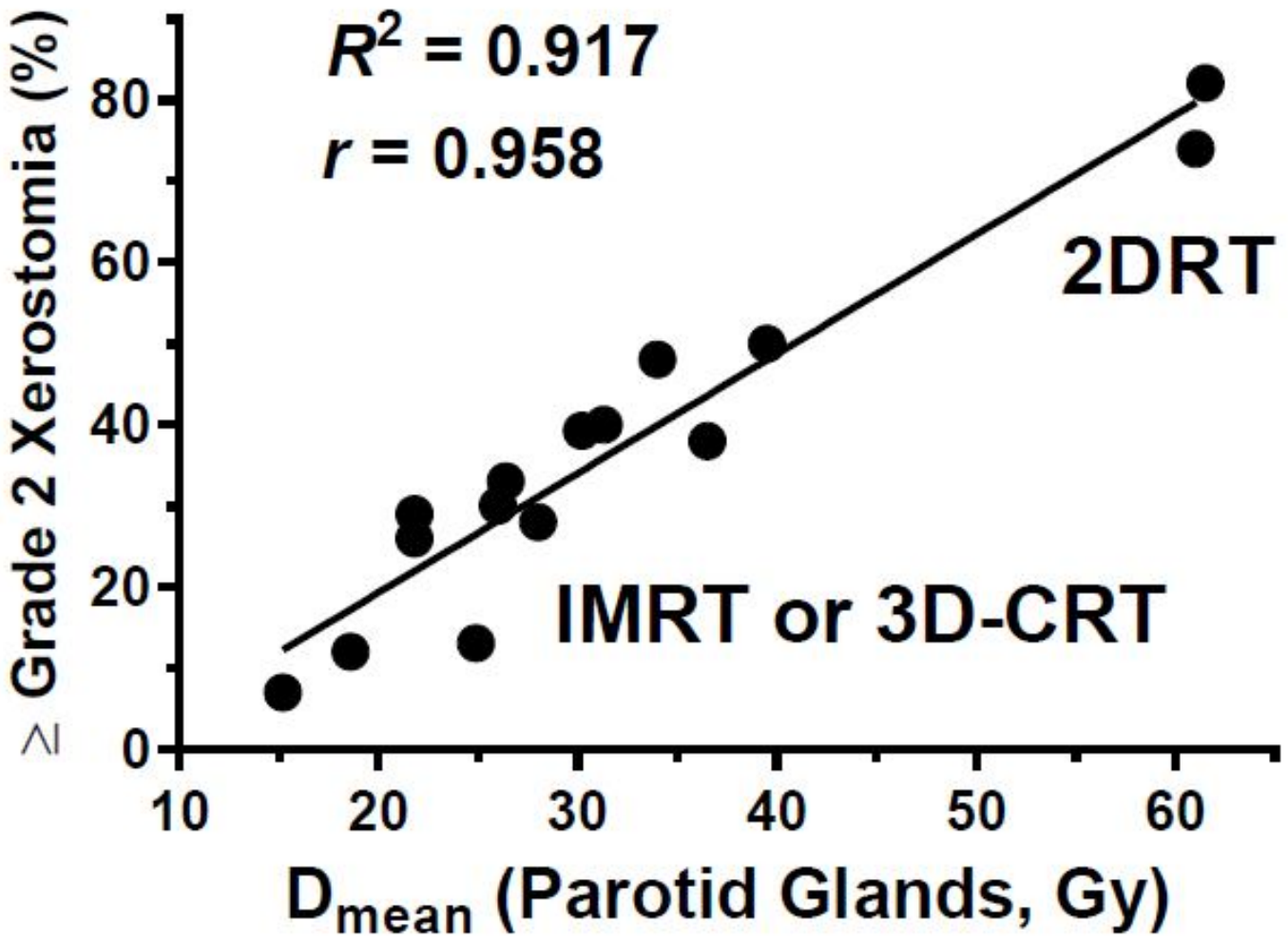
IMRT降低正常组织毒副作用

HK: 腮腺功能

	2D-RT (n=28)	IMRT (n=28)	P
2-4度RTOG口干(6周)	85.7%	46.4%	0.002
2-4度RTOG口干(1年)	82.1%	39.3%	0.001
腮腺流量(疗前后比值,6周) (mL/min)	0.09	0.39	<0.0001
腮腺流量(疗前后比值,6月) (mL/min)	0.04	0.70	<0.0001
腮腺流量(疗前后比值,1年) (mL/min)	0.05	0.90	<0.0001
腺体总流量(疗前后比值, 1年) (mL/min)	0.20	0.41	0.001

Kam MKM, et al, JCO, 25:4873-4879, 2007

腮腺平均剂量与晚期口干线性相关



Xu YG, et al. IJROBP, 96:379, 2016

大分割照射

- 提高単次照射剂量
- 同步加量

前列腺癌大分割照射的RCT研究

Authors	Year	Stage	PSA (ng/ml)	No	剂量分割	单次剂量	PFS/ bNED(%)	OS (5-y)
Canada	2005	T1-2	≤40	470	66 Gy/33f/45d	2.0 Gy	53	87.6
Lukka		N0M0		466	52.5Gy/20f/33d	2.625 Gy	60	85.2
USA	2010	T1-2	≤100	85	80 Gy/40f/8w	2.0 Gy	79 (3)	
Arcangeli		N0M0		83	62 Gy/20f/5w	3.1 Gy	87 (3)	
					3D-CRT		P=0.035	
Pollack	2006	T1-3 Gleason≥5		100	76 Gy/38f/7.5w	2.0 Gy	急性反应	
					70.2 Gy/26f/5.5w	2.7 Gy	相同	
					IMRT			
Yeoh	2011	T1-2		109	64 Gy/32f/6.5w	2.0 Gy	34	69
(Australia)		N0M0		108	55 Gy/20f/4w	2.75 Gy	53	71
					3D or 3D-CRT		P<0.05	
Dearnaley	2012	T1b-T3aN0M0	<30	149	74 Gy/37f/7.4w	2 Gy	毒副作用	
(CHHiP)				147	60 Gy/20f/4w	3 Gy	相同	
				148	57 Gy/19f/3.8w	3 Gy		

乳腺癌保乳术后不同照射剂量分割的研究

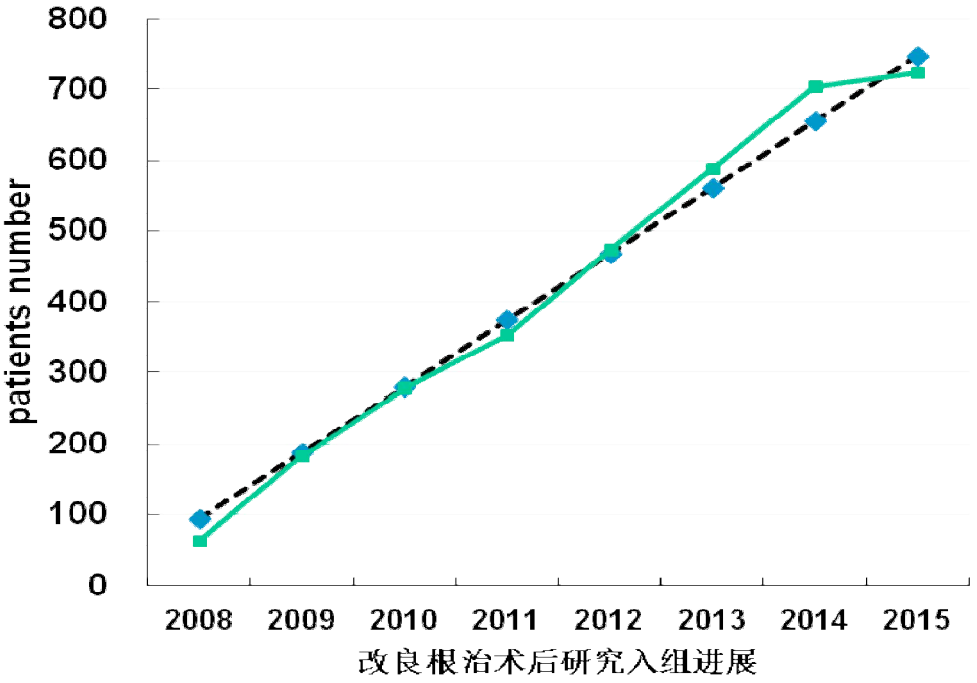
研究者	时间	分期	例数	剂量分割	单次剂量	5年局部复发率(%)	5年死亡率(%)
START Trial A	2008	pT1-3a N0-1M0	749	50 Gy/25次/5周	2.0 Gy	3.2	11.1
			750	41.6 Gy/13次/5周	3.2 Gy	3.2	11.3
			737	39 Gy/13次/5周	3.0 Gy	4.6	10.7
START Trial B (Owen)	2006	T1-3 LN≤1+ M0	465	50 Gy/25次/5周	2.0 Gy	12.1 (10)	11.1
			456	42.9 Gy/13次/5周	3.3 Gy	9.6*	11.3
			459	39 Gy/13次/5周	3.0 Gy	14.8	10.7
CONSORT (Whelan)	2002 2010	T1-3N0M0	622	50 Gy/25次/35天	2.0 Gy	6.7 (10)	13.4 (10)
			612	42.5 Gy/16次/22天	2.66 Gy	6.2 (10)	13.2 (10)

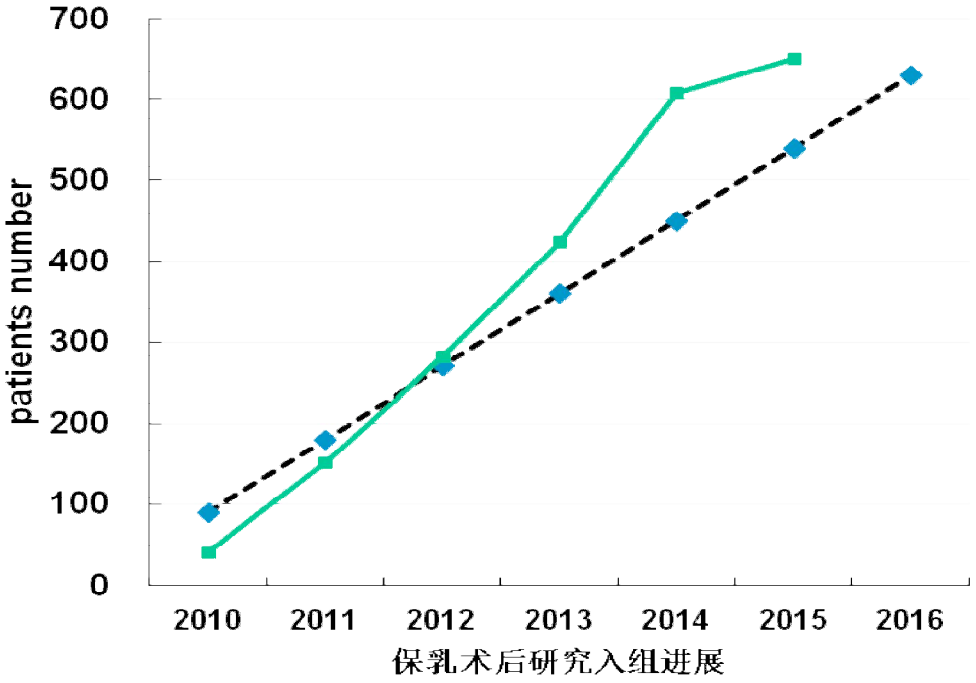
*39Gy和42.9Gy比较, P=0.027

乳腺癌大分割照射III期多中心随机对照研究

2008.6-2016.5 根治术后820例入组

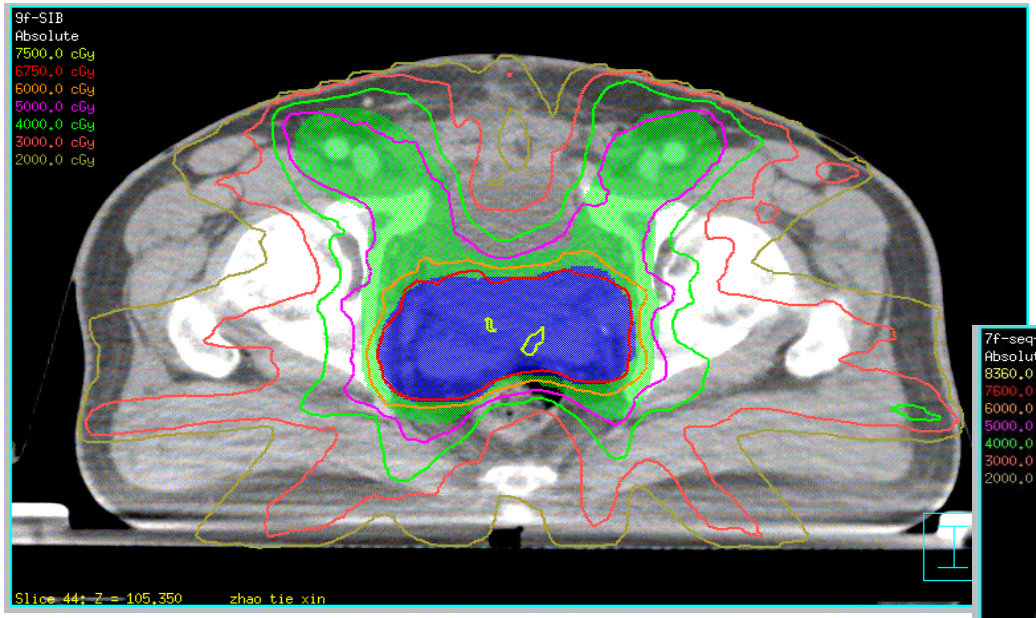
2010.8-2015.10 保乳术后720例入组



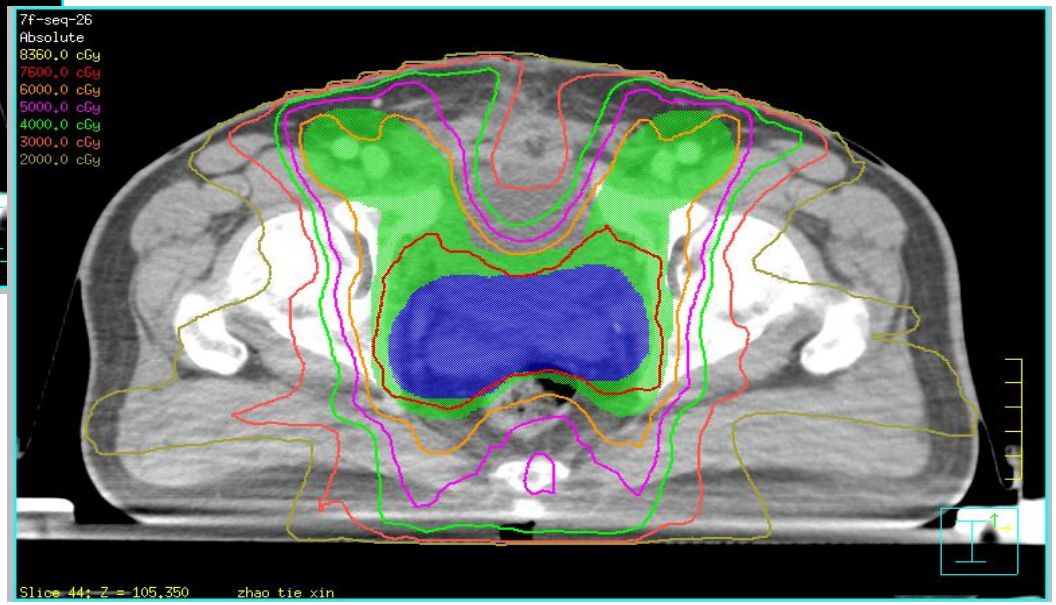


前列腺癌同步加量vs序贯加量IMRT

■同步加量剂量分布

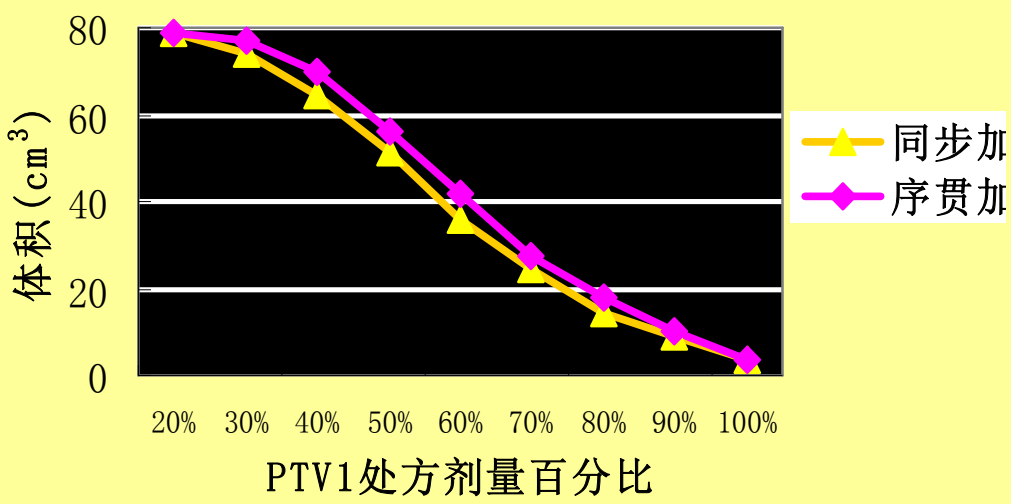


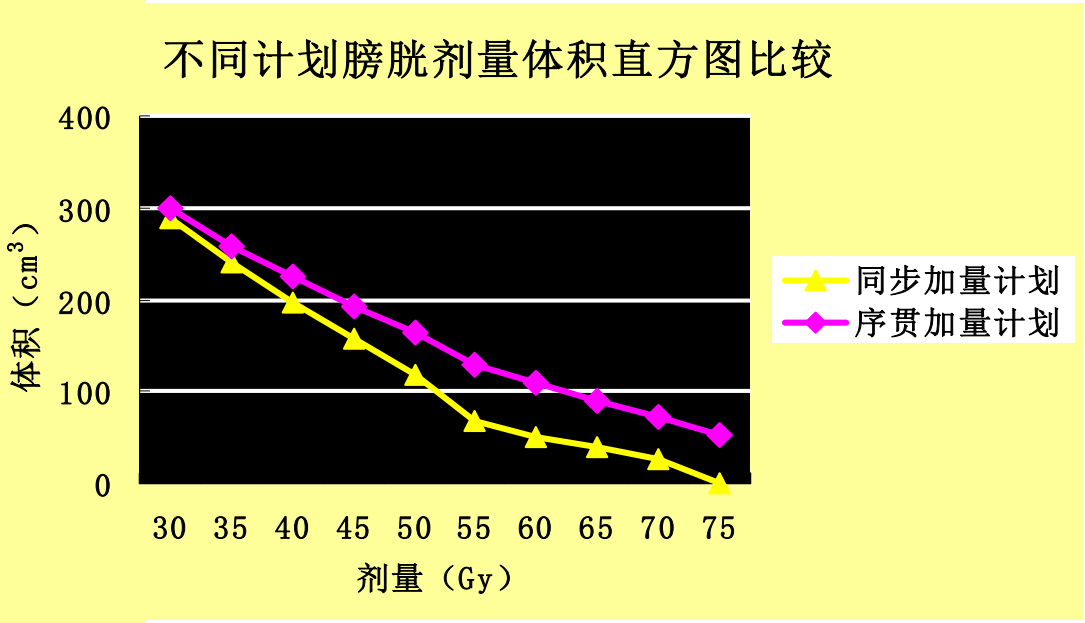
■序贯加量剂量分布



同步和序贯加量直肠剂量比较

■危及器官剂量分布特点





先进放疗技术的临床意义小结

- 提高了某些恶性肿瘤的生存率
- 改善了病人的生活质量
- α/β值低的肿瘤或正常组织可以开展短疗程大分割照射

Cancer Hospital
CAMS/PUMC

治疗模式的转变对临床疗效的影响

- 照射技术、靶区和部位的变化
- 综合治疗时减少照射区域和剂量

} 降低长期毒性，提高生存率

Cancer Hospital
CAMS/PUMC

乳腺癌根治术后放疗的作用

国际早期乳腺癌试验协作组 (EBCTCG, 1995)

36组随机试验共29,175例患者

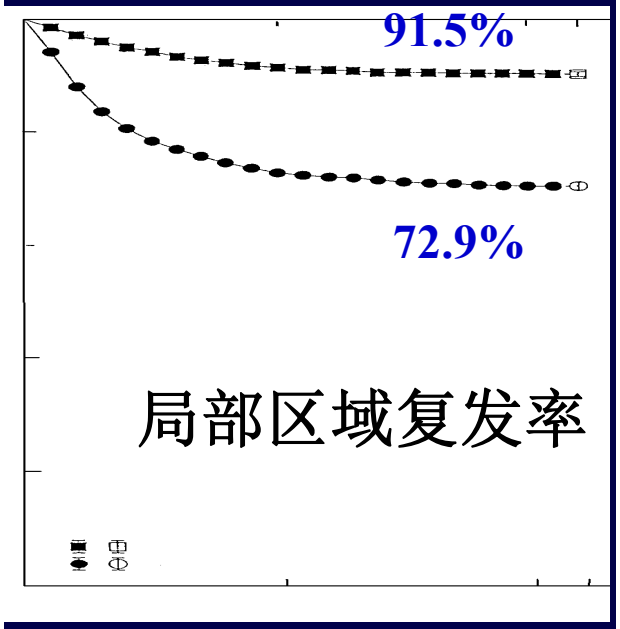
	放疗组	未放疗组	P值
无局部区域复发生存率	90.4%	70.4%	0.001
20年乳腺癌相关生存率	52.9%	48.0%	>0.05
20年总生存率	69.1%	73.3%	>0.05

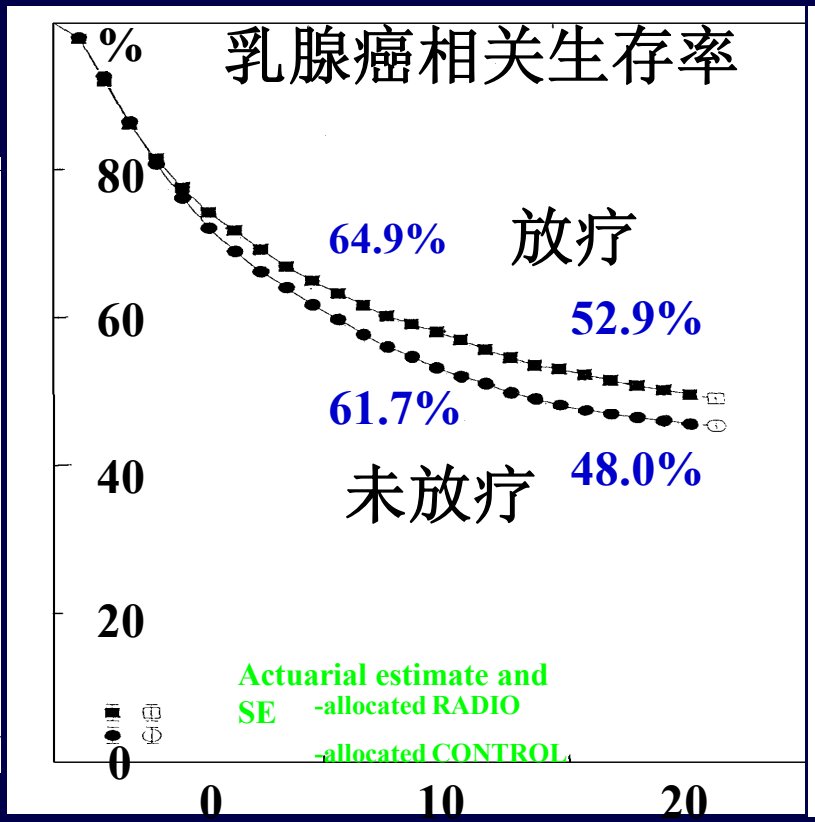
结论：使局部和区域淋巴结复发率降低2/3;
未提高生存率

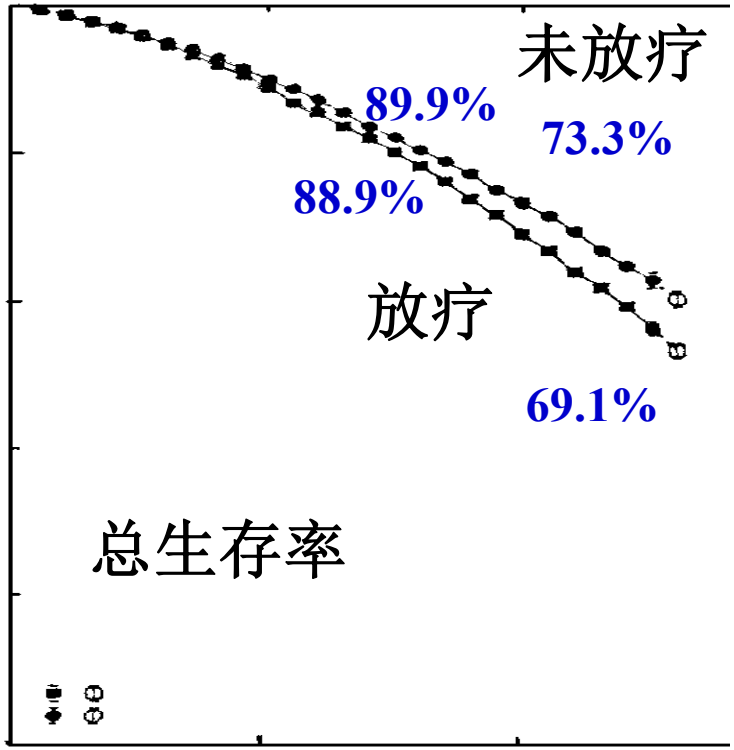
EBCTCG，NEJM 1995
Whelan et al. JCO 2000

放疗降低局部复发但未提高总生存率

Meta-Analysis







rs

EBCTCG，NEJM 1995
Whelan et al. JCO 2000

放疗对局部复发率和生存率的影响
—EBCTCG: Meta Analysis

- 1995年开始的随机对照研究
- 78个RCT, 42000人
- 放疗vs无放疗: 23500人
- 大手术vs小手术: 9300人
- 大手术vs放疗: 9300人

EBCTCG. Lancet, 366:2087-2106, 2005

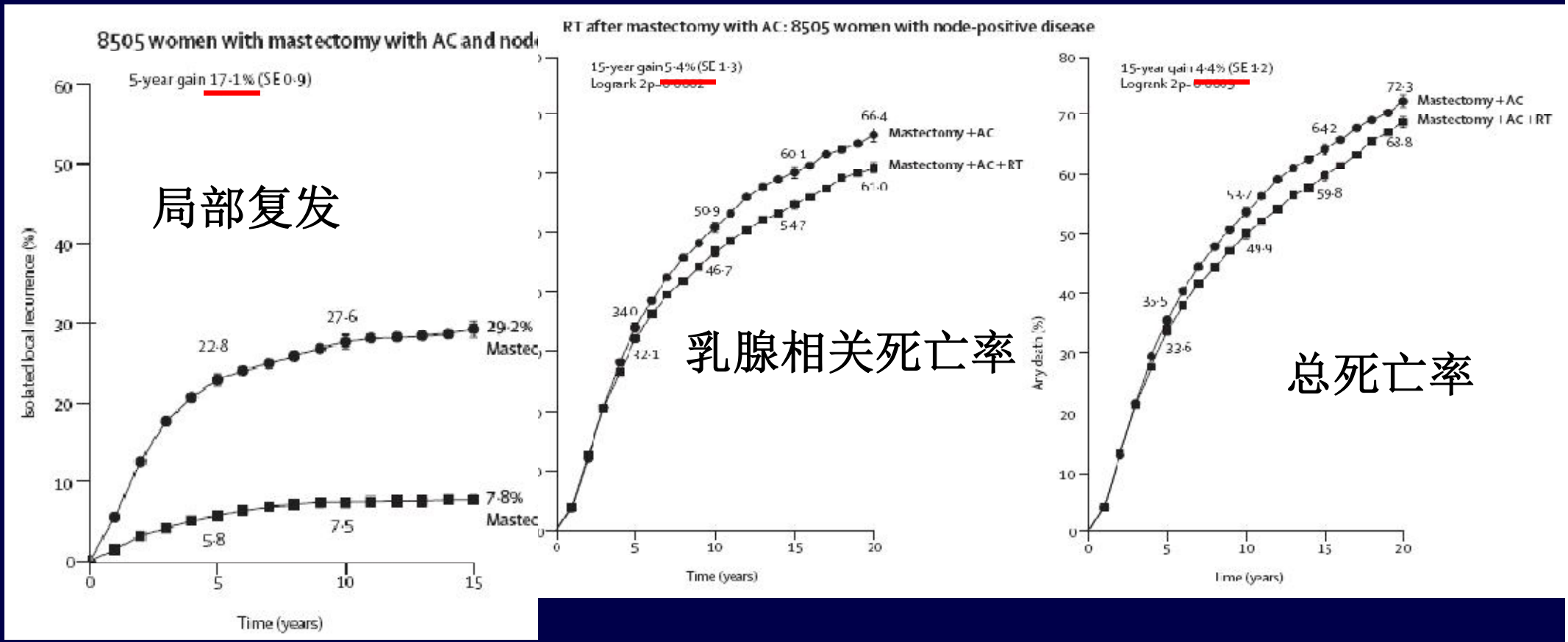
根治术后放疗降低局部复发和远期死亡率
—Meta analysis: 25 trials

	手术	手术+放疗	绝对值	P
根治术(LN+)				
5年局部复发率	23%	6%	17%	
15年乳腺癌死亡率	60.1%	54.7%	5.4%	0.0002
15年总死亡率	64.2 %	59.8 %	4.4%	0.0009
BCS				
5年局部复发率	26%	7%	19%	
15年乳腺癌死亡率	35.9%	30.5%	5.4%	0.0002
15年总死亡率			5.3%	0.005

EBCTCG. Lancet, 366:2087-2106, 2005

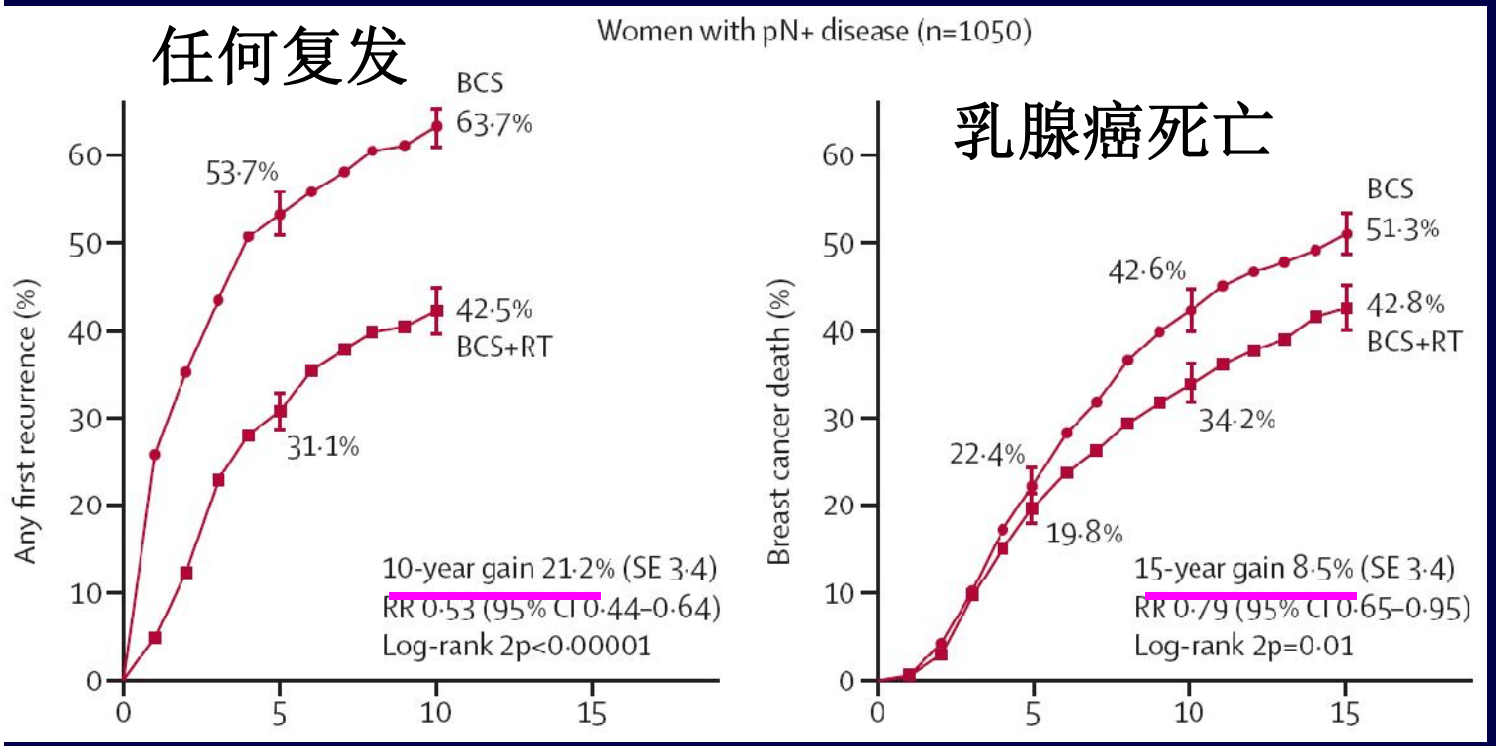
根治术后放疗降低局部复发和远期死亡率
—Meta analysis: 25 trials

- **8505例淋巴结阳性: 根治术vs根治术+RT**



EBCTCG. Lancet, 366:2087-2106, 2005

保乳术后放疗降低局部复发和死亡
—EBCTCG: 淋巴结阳性病人

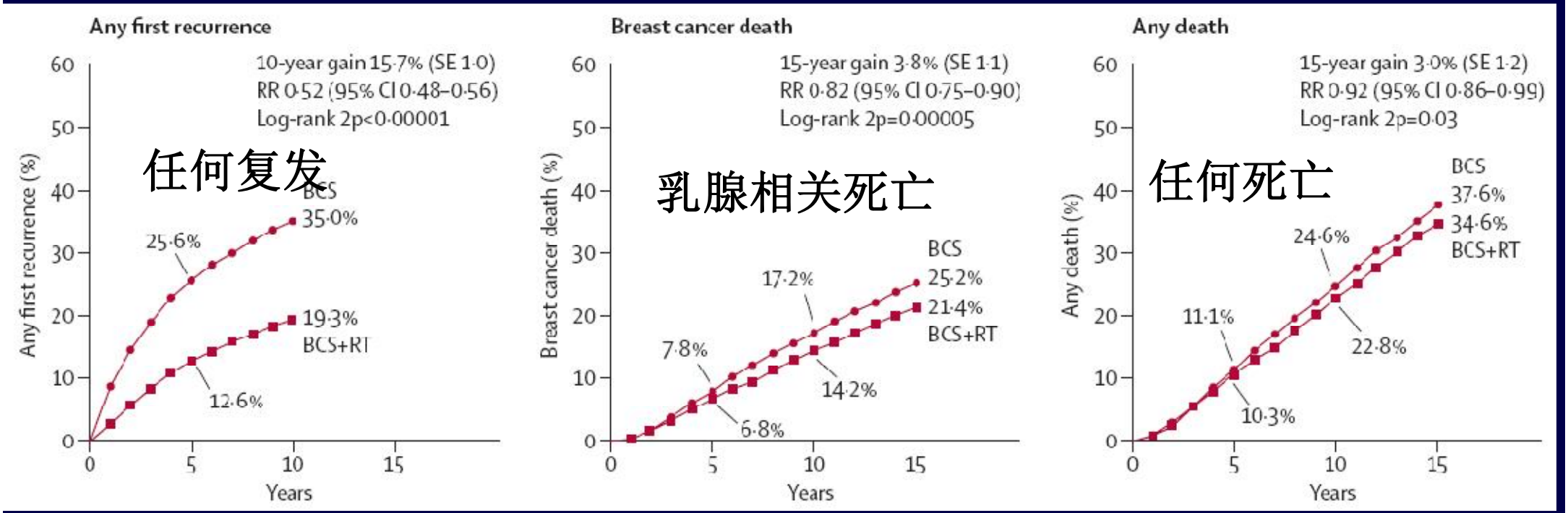


	手术	手术+放疗
10年复发(%)	63.7	42.5
15年乳腺死亡	51.3	42.8

EBCTCG. Lancet, 378:771, 2011

保乳术后放疗降低局部复发和死亡

—EBCTCG: Meta Analysis



EBCTCG. Lancet, 378:1707, 2011

乳腺癌治疗方式的转变

- 应用高能X线或电子线
- 减少内乳区照射
- 不做照射腋窝
- 尽量保护心脏大血管

Cancer Hospital
CAMS/PUMC

保乳术后放疗对局部复发和生存的影响
—EBCTCG: Meta Analysis

- 2000年前17项RCT
- 保乳手术
- 放疗vs无放疗: 10801人
- 低危和高危病人
- 象限切除或部分切除

EBCTCG. Lancet, 378:1707, 2011

放疗方式转变降低了心脏病死亡率
—SEER Data-Base

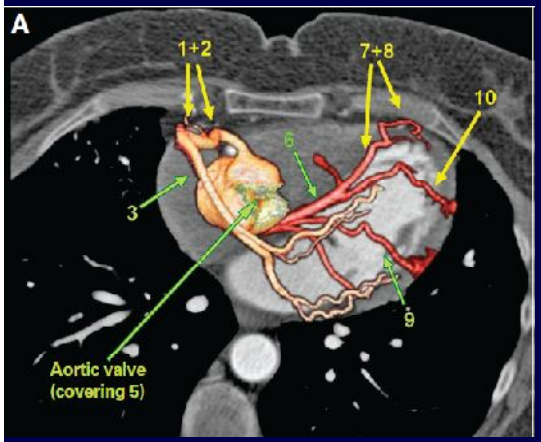
- 27283例病人，中位随诊111个月

治疗时间	Right	Left	升高
1973-1979	10.2%	13.1%	2.9%
1980-1984	8.7%	9.4%	0.7%
1985-1989	5.2%	5.8%	0.6%

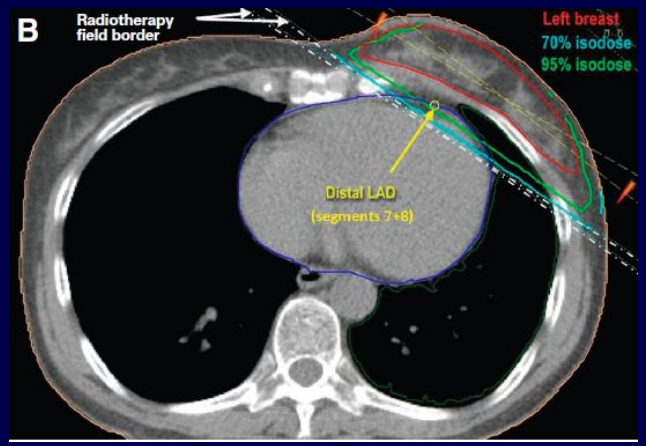
Giordano, JNCI, 97:419-424, 2005

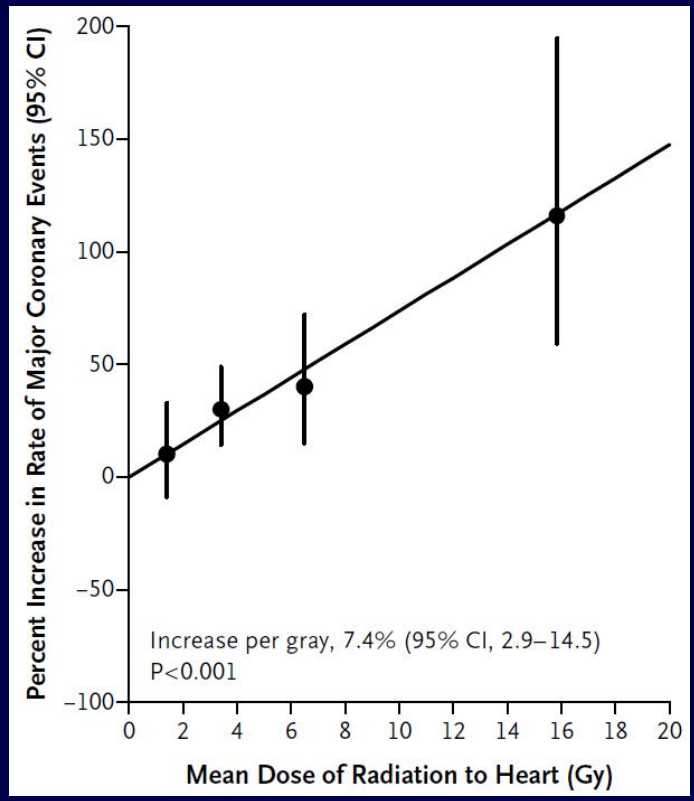
乳腺照射剂量和缺血性心脏病发生率线性相关

- 2168例乳腺癌接受放疗(丹麦)
  - 每1Gy增加7.4%;
  - 无阈值,持续增高;
  - 有或无心脏病史都增加,但有心脏病史危险性更高
  - 44%发生在10年内



Nilsson G, et al. JCO, 30:380, 2012



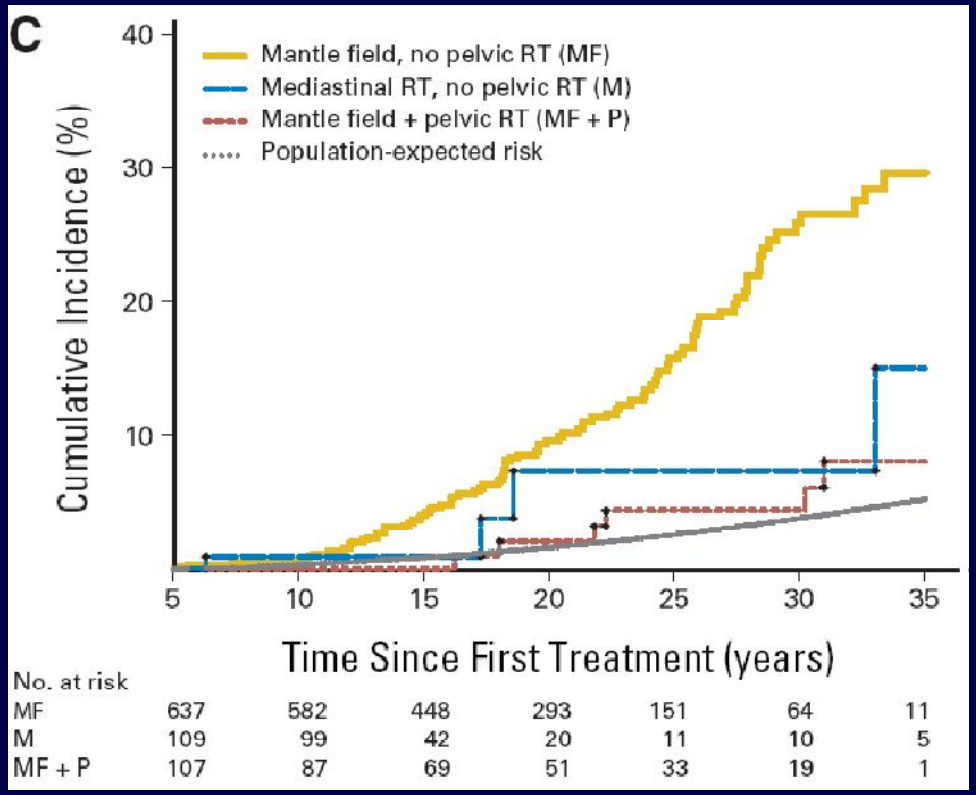


Darby SC, et al. NEJM, 368:11, 2013

HD照射野大小对乳腺癌发生的影响

荷兰：乳腺癌发生危险性(健康人群比较)

	例数	观察例数	预测例数	SIR
斗蓬野, 无盆腔	637	92	11.2	8.2
斗蓬野+盆腔	107	6	2.2	2.7
纵隔照射, 无盆腔	109	5	1.3	3.7
受累野照射	113	3	1.9	1.6



De Bruin ML, et al. JCO, 27:4239-4246, 2009

放疗新技术应用所面临的挑战

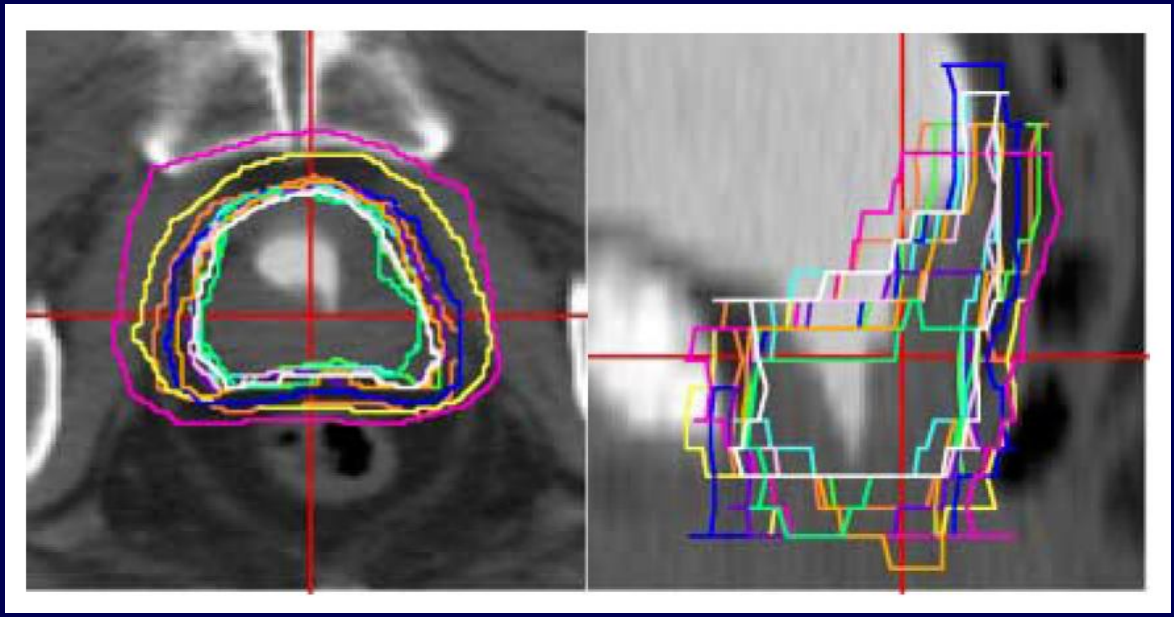
- 靶区定义存在差别
- 不规范的靶区和剂量定义导致疗效下降
- 正常组织限制剂量的重要性

医生间靶区定义的差别和偏移

- 靶区定义差别事实存在
- 在治疗计划中存在许多错误
- 在精确放疗治疗(IMRT和3D-CRT)中是一个必需注意的问题
- 发现产生误差的原因
- 一旦发现，必需校正

医生间靶区定义的差别和偏移

前列腺癌



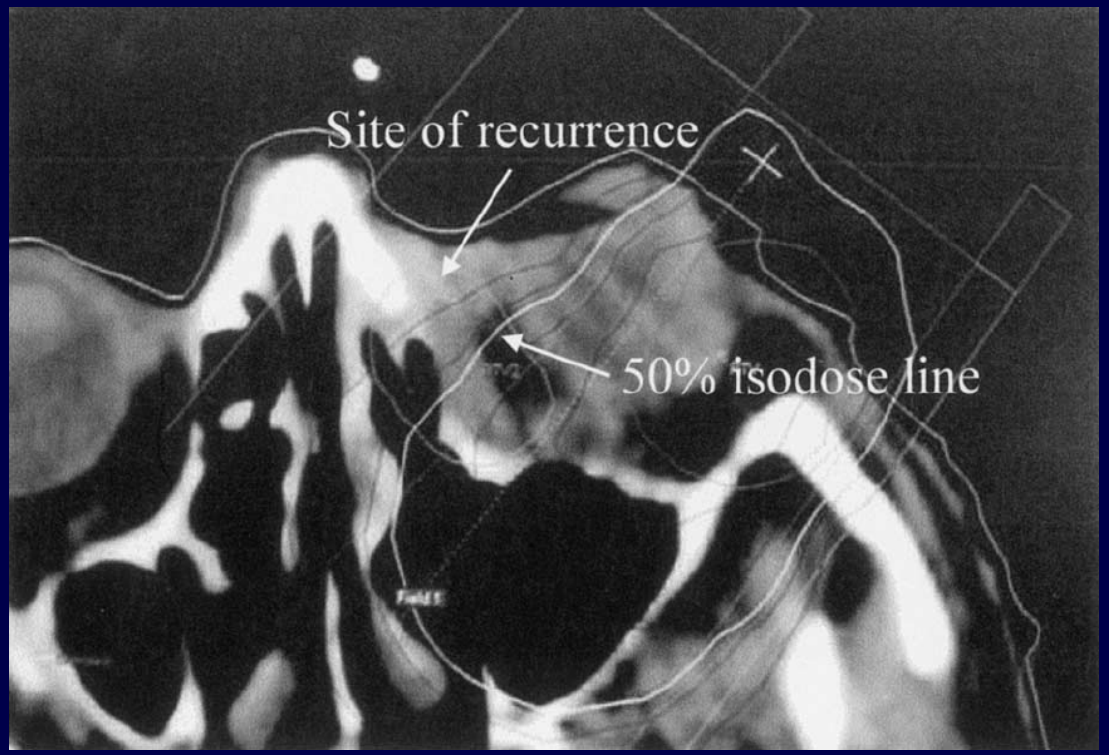
- T1cNoMo, Gleason 6,
- PSA 6
- 11位医生勾画CTV
- 平均CTV 105 cc (min 39.9, max 180.5)
- 最小/最大比值: **4.5**

Jeanneret & Mirimanoff, submitted 2005

◆放疗可以根治的肿瘤——放疗技术是决定因素

◆肿瘤的生物学行为决定了肿瘤的照射靶区和照射剂量

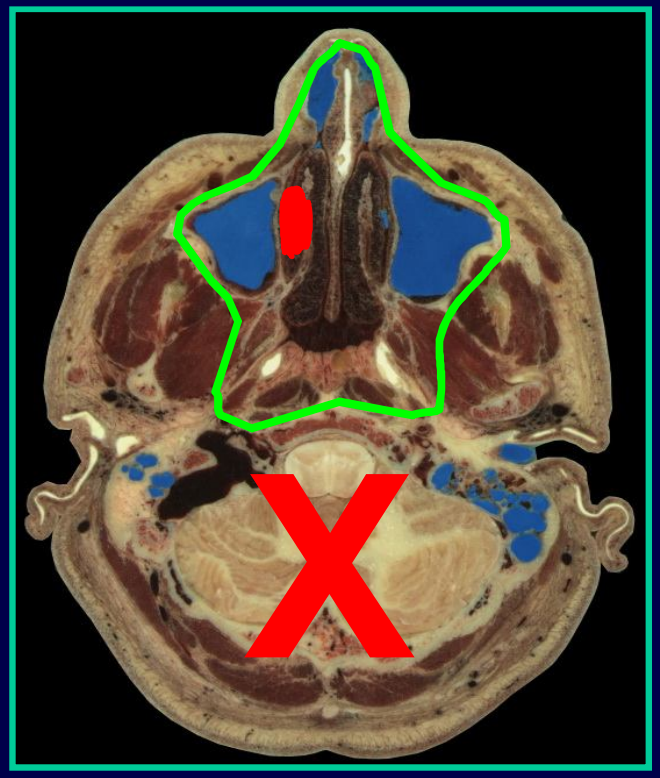
眼MALT淋巴瘤可否做部分眼照射?



- 12例部分眼照射
  (11例全眼照射)
- 所有病人放疗达CR
- 4/12例(33%)部分眼照射复发
- 全眼照射无复发

Pfeffer MR, et al. IJROBP, 60:527-530, 2004

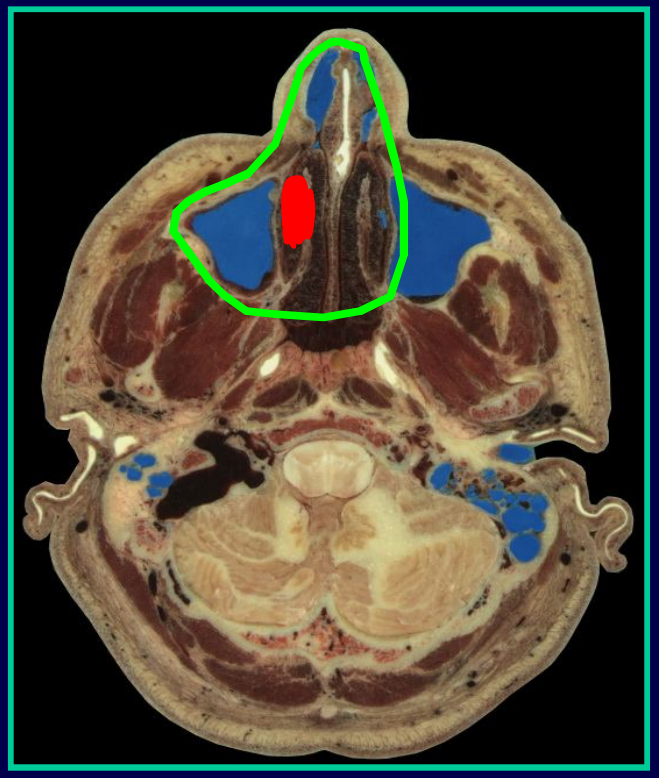
鼻腔NK/T细胞淋巴瘤的临床靶区



扩大野

原发灶+安全界(2cm)并包括鼻咽或所有鼻旁窦

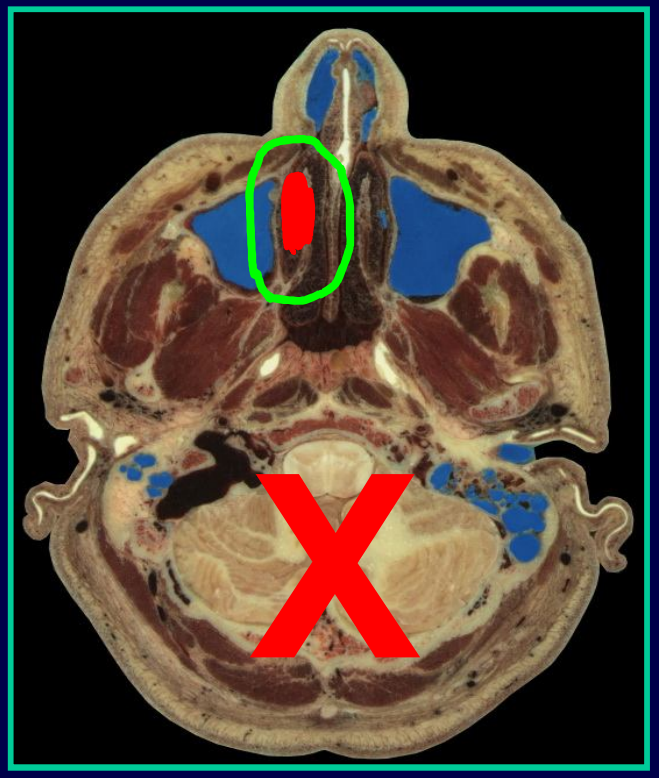
过大



扩大受累野

原发灶+安全界并选择性包括鼻咽及受累鼻旁窦

合适

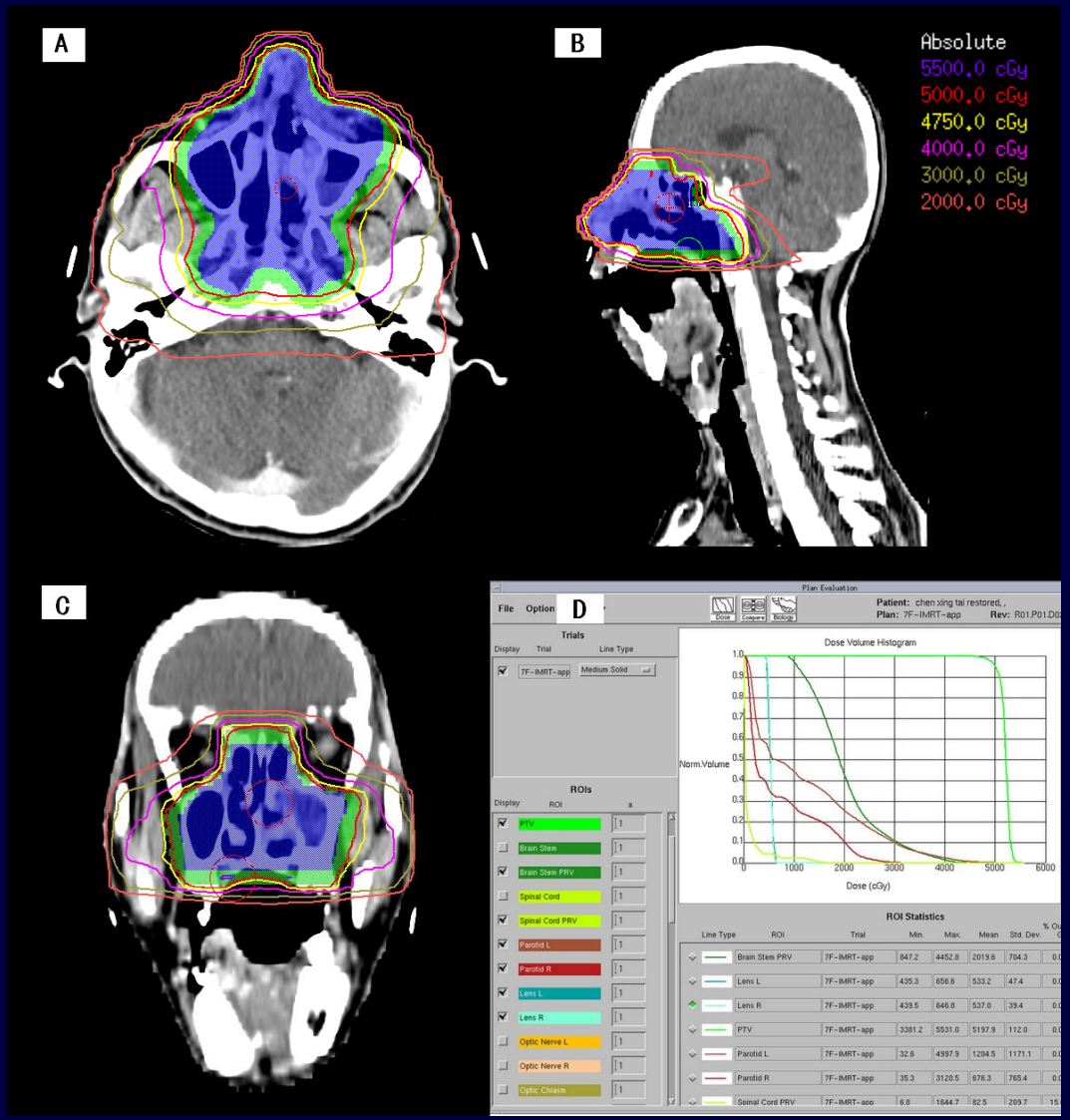


原发灶外放小野

原发灶+安全界(1.5-2cm)

过小

鼻腔NK/T细胞淋巴瘤IMRT



扩大受累野照射

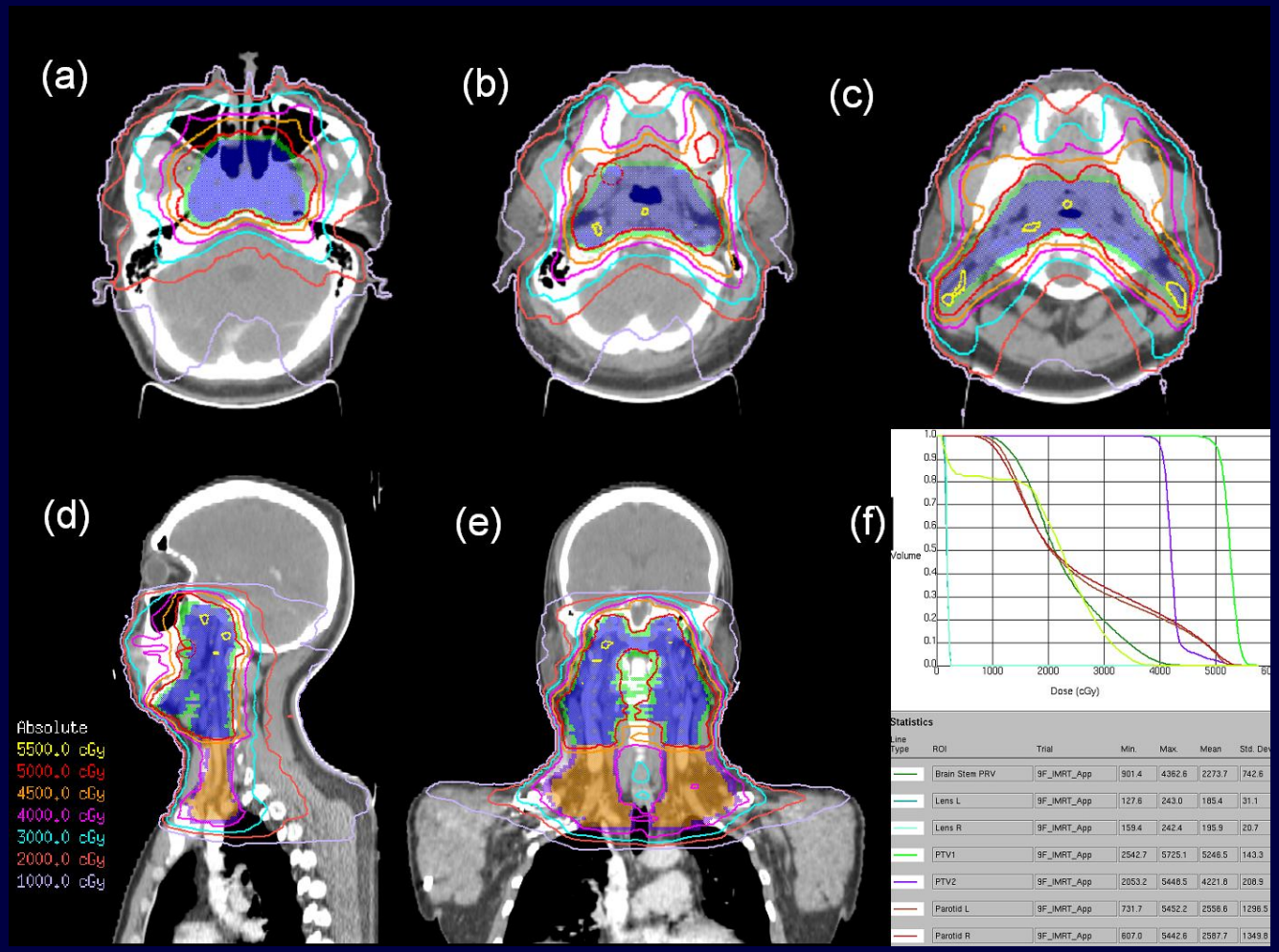
Extended Involved-Field

肿瘤侵犯双鼻腔左上颌窦超腔IE期的CTV

- 双侧鼻腔
- 双侧上颌窦
- 双侧前组筛窦
- 鼻咽（肿瘤侵达后鼻孔）

Wang H, et al. IJROBP, 2011
Yahalom, et al. IJROBP, 2015

韦氏环NK/T细胞淋巴瘤IMRT靶区定义



局限I期

病变位于鼻咽

CTV (扩大野)

- 鼻咽
- 鼻腔后部
- 颈淋巴结

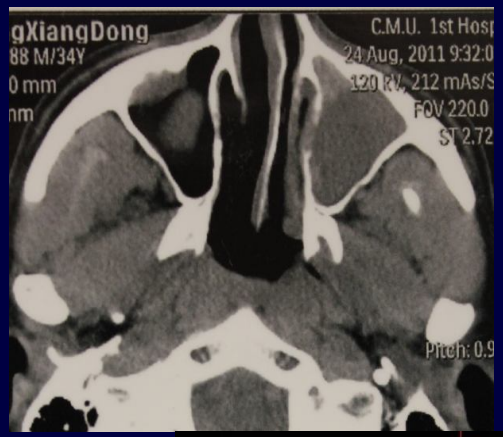
Li YX, et al, Blood, 2008

Bi XW, et al. IJROBP, 2013

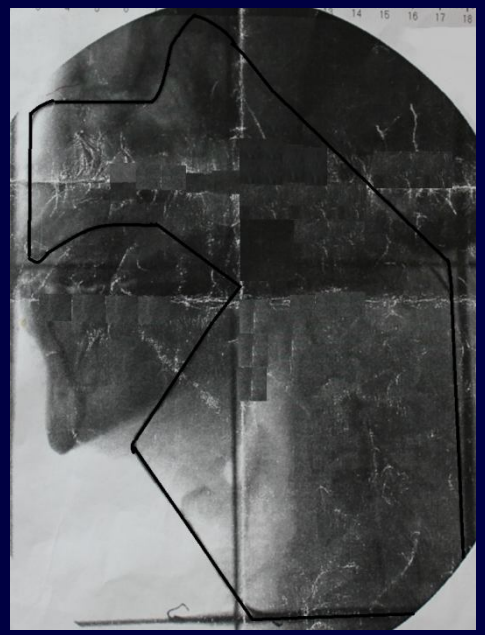
不适当照射野导致近期局部复发

化疗前

CHOP化疗中



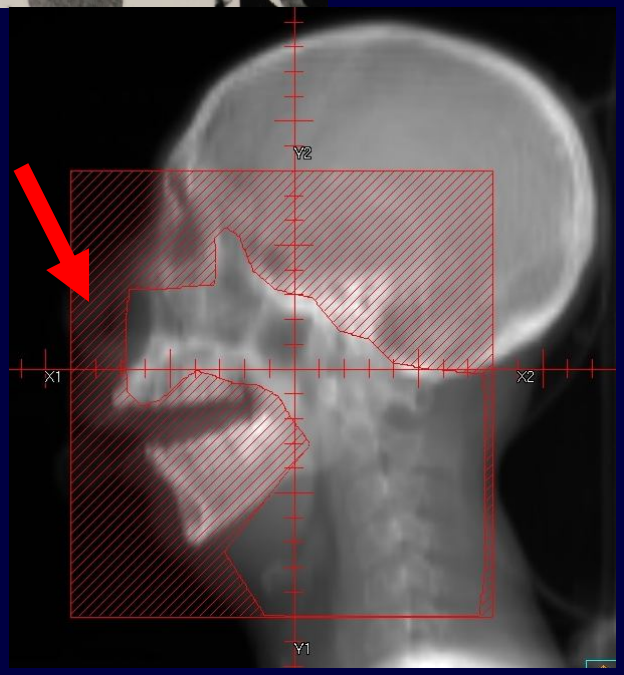
5周期CHOP达PR



遗漏

鼻腔

前部



面颈联合野 36Gy

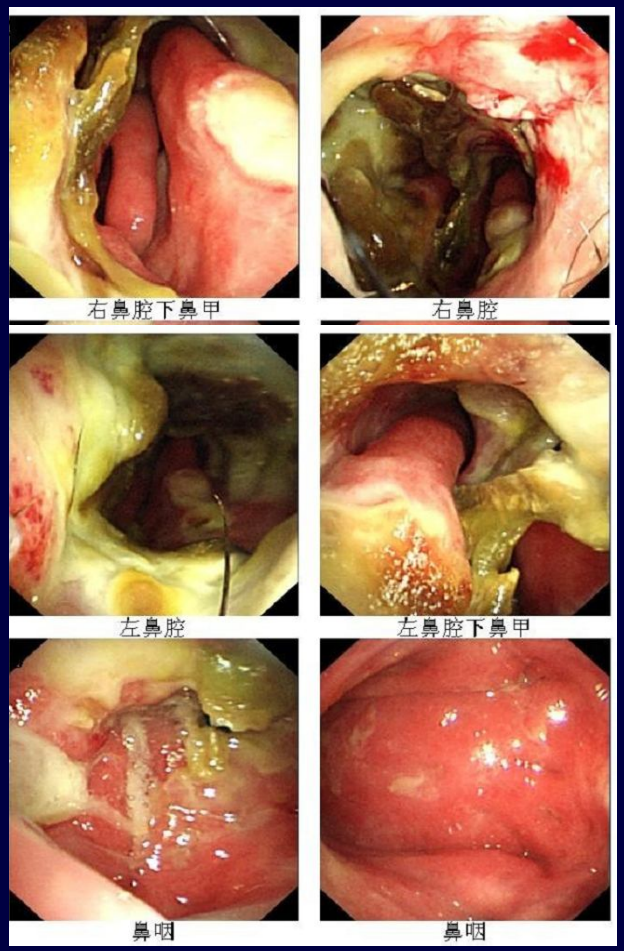
小面颈+颈后 14Gy

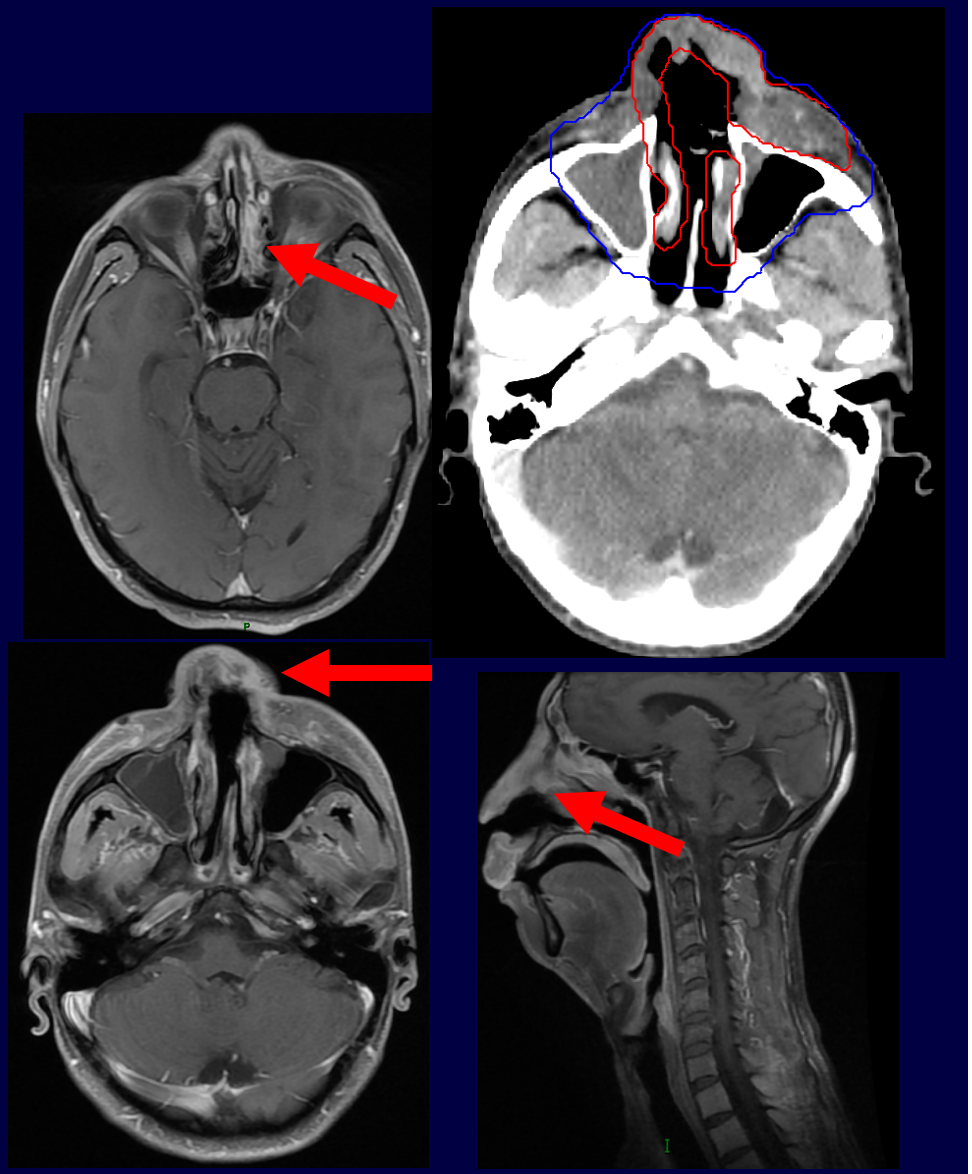
前组筛窦野

不适当照射野导致近期局部复发

放疗后6个月出现左鼻塞、症状进展、左颌面部肿胀。

放疗后10个月活检证实复发

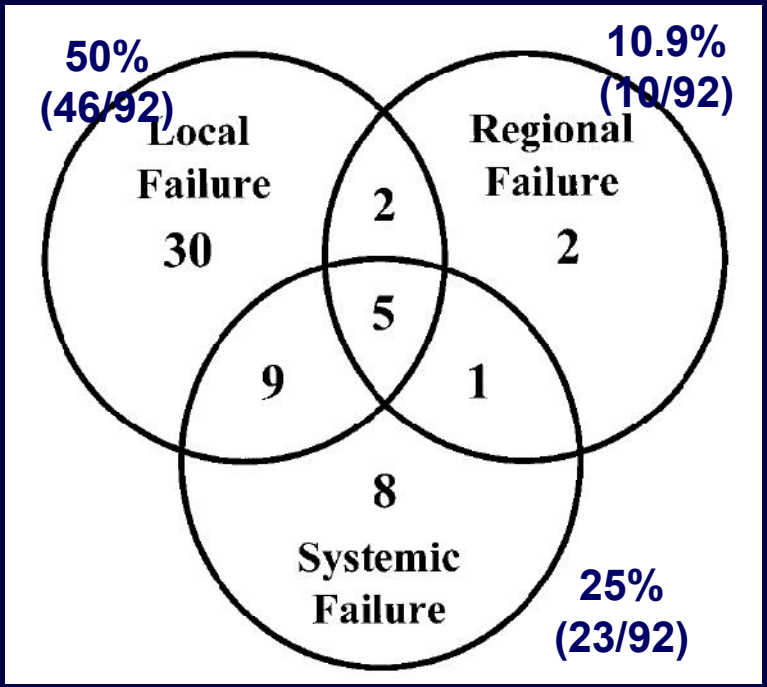




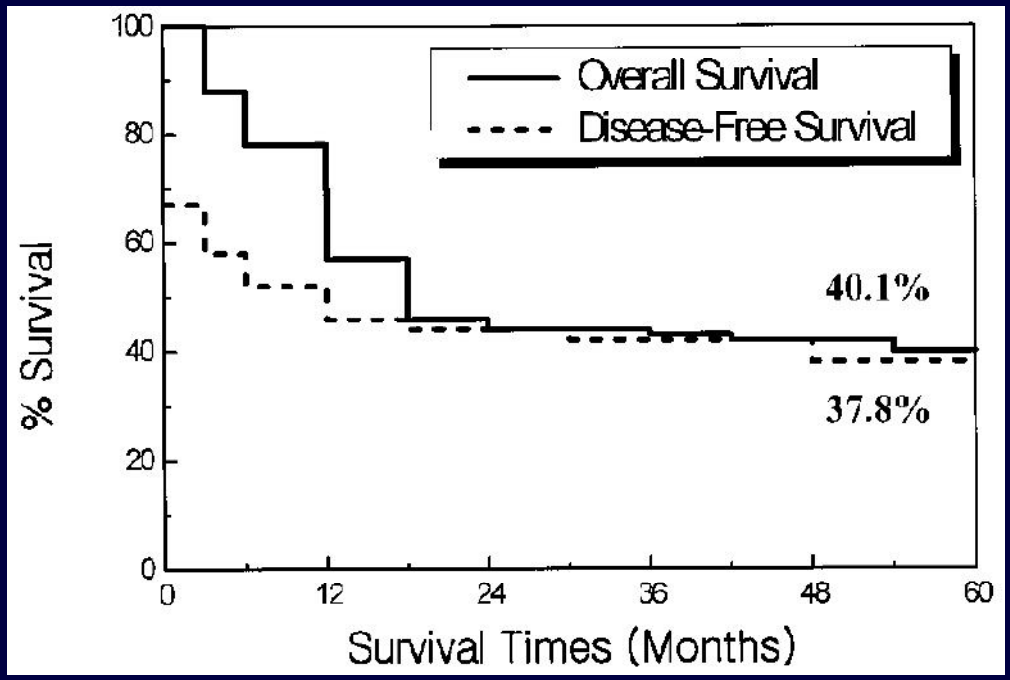
Stage I-II Extranodal Nasal-type NK/T-Cell Lymphoma

Korea (Yonsei): Local Failure and Survivals

- Median RT dose: 45 Gy
- RT field: Lesion + Margin



Kim GE, et al. JCO, 18:54-63, 2000

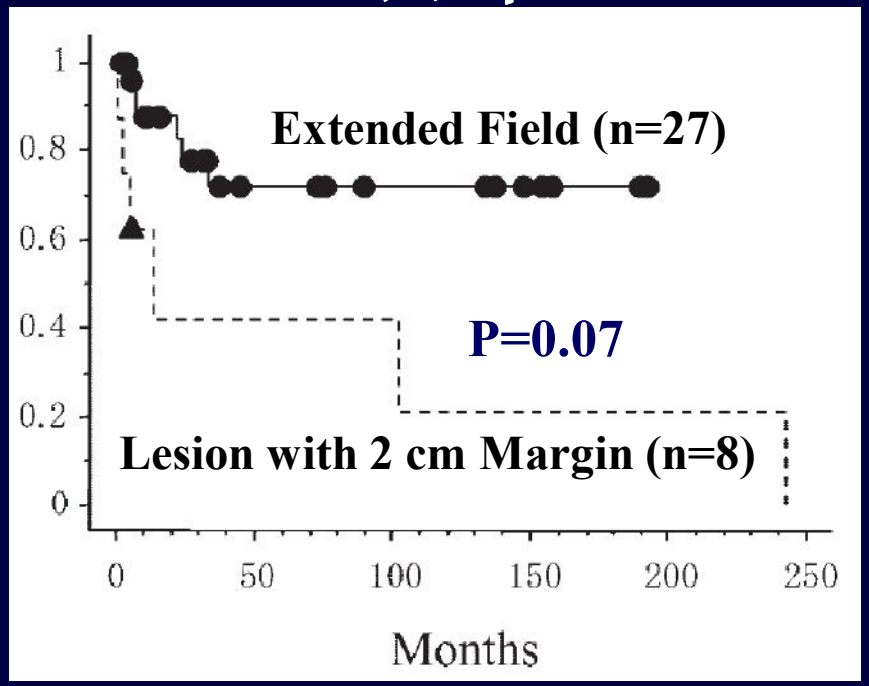


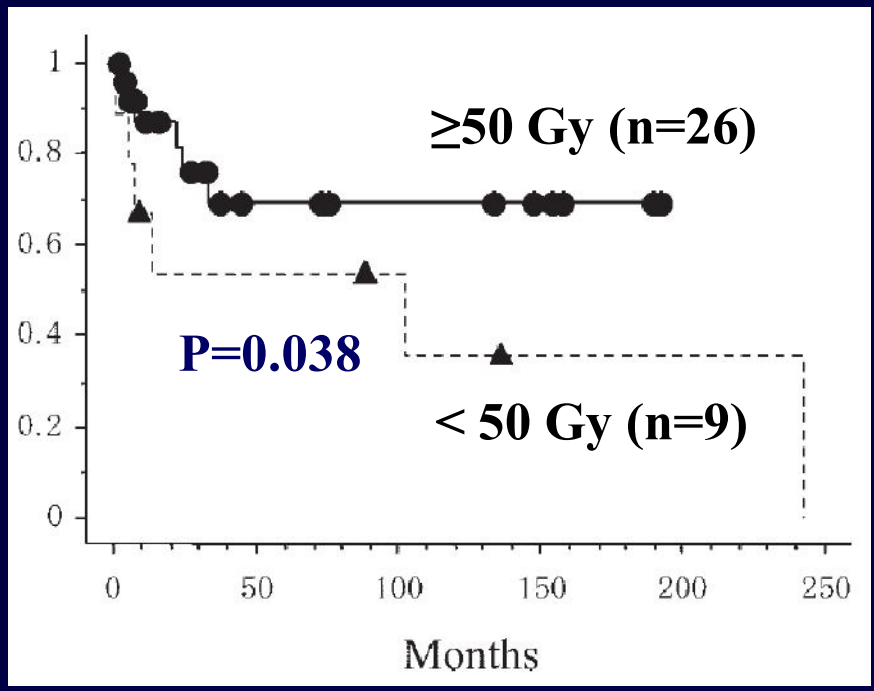
- 41 patients had local recurrence at or around the primary lesion
- 5 outside of the radiation field

I-II期鼻腔/鼻型NK/T细胞淋巴瘤

日本：Local Control Rate

RT Field





RT Dose

RT Field	Local recurrence No	%	P
Extend field	6/27	22	0.07
2 cm margin	6/8	75	

RT Dose	Local recurrence No	%	P
≥50 Gy	6/26	23	0.038
< 50 Gy	6/9	67	

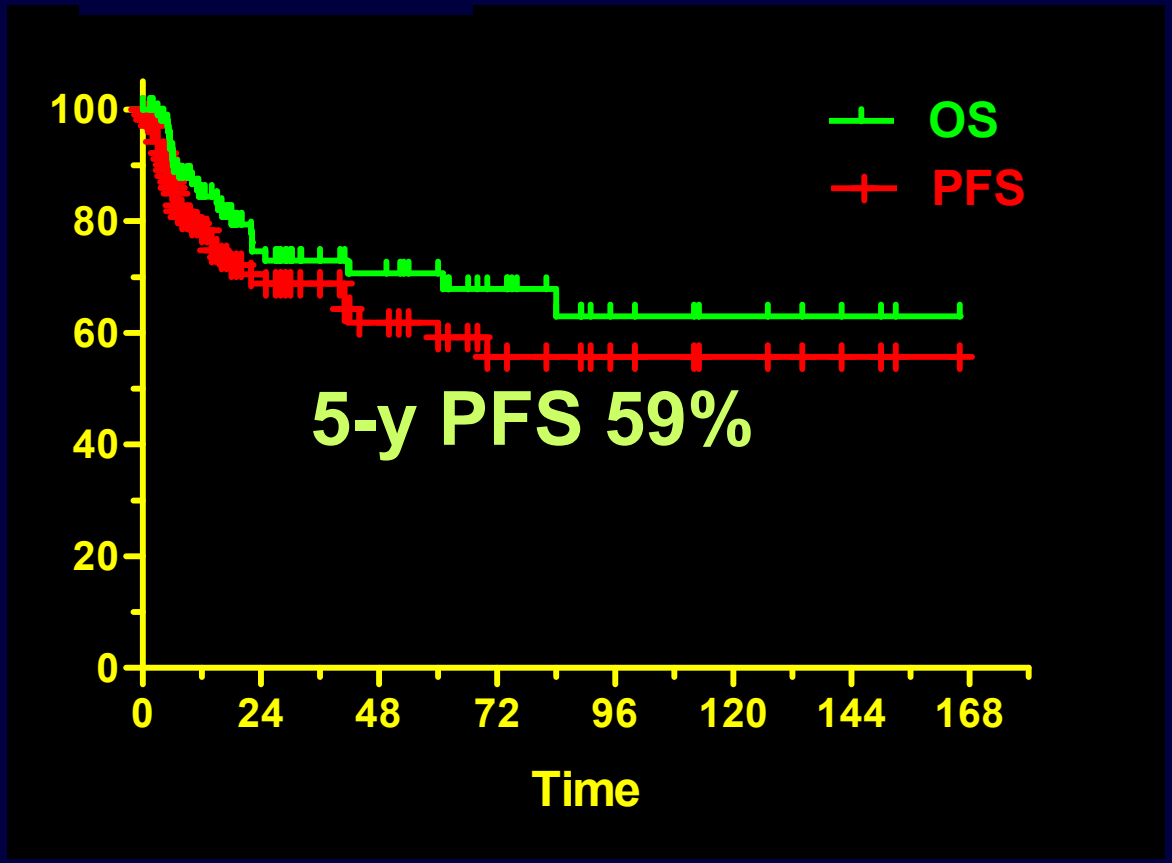
Isobe K, et al. Cancer, 106:609-615, 2006

放疗根治早期鼻腔NK/T细胞淋巴瘤

中国医学科学院肿瘤医院(JCO 2006)

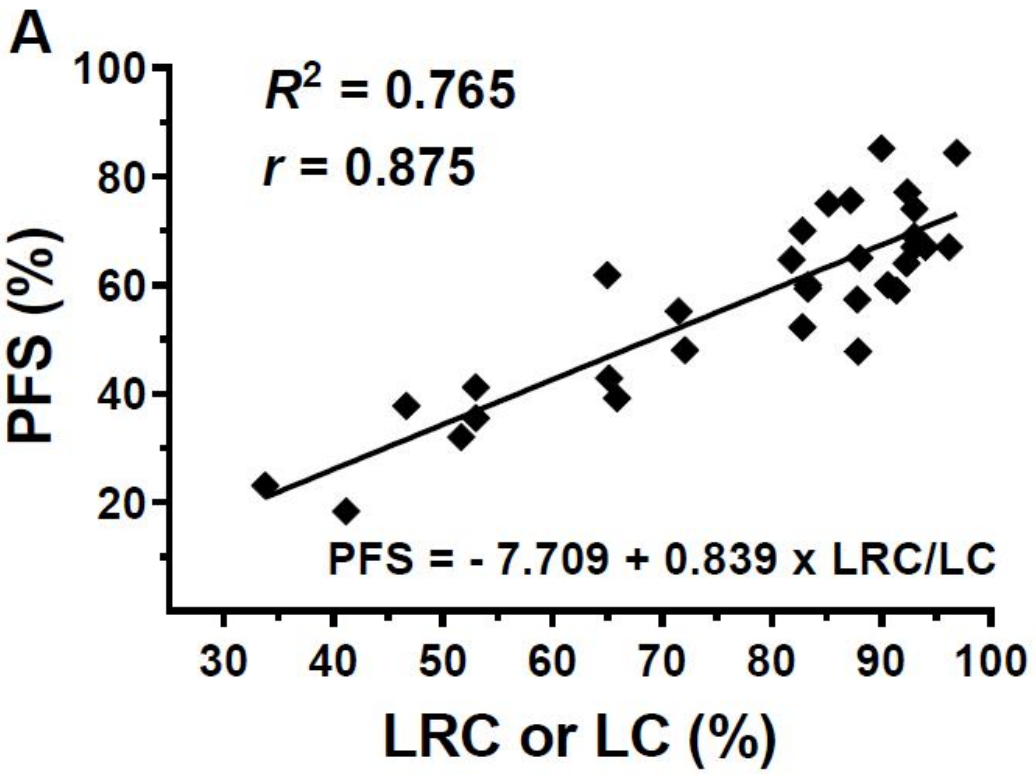
- 病理和免疫组化证实 (1983-2003)
- 83例I期, 22例II期
- B症状: 35%
- LDH增高: 50%
- ECOG 0-1: 83%
- 鼻旁侵犯: 61%
- mIPI 0-1: 74%
- 放疗±化疗

105例

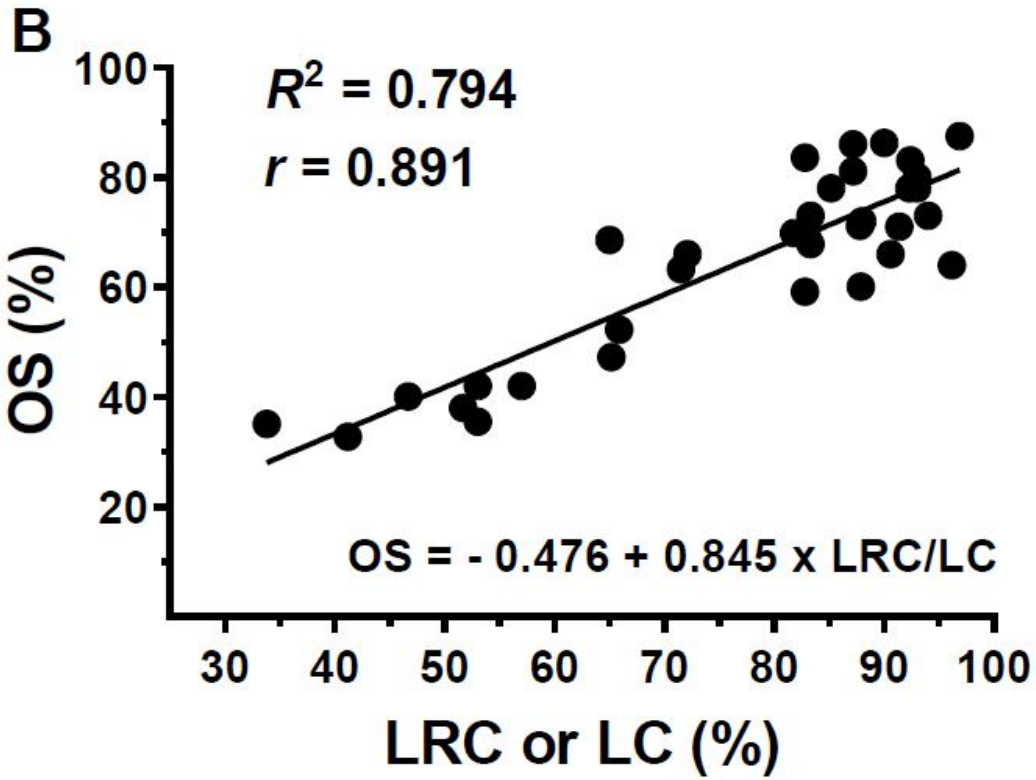


Li YX, et al. JCO, 24:181-189, 2006

早期NKTCL放疗局部控制率和生存率线性相关



- 放疗±化疗
  - 大野或小野照射
  - 低剂量或高剂量



- 局部±区域控制率
- 2-5年总生存率或无进展生存率

放射治疗进展与挑战

- 放疗新技术应用
  - 提高了肿瘤的生存率和局部控制率
  - 降低了正常组织毒副作用
  - 扩大了放疗适应证
  - 开展大分割照射，缩短治疗时间
- 治疗模式的转变
- 对于放疗可根治肿瘤，规范的照射技术非常重要

Cancer Hospital
CAMS/PUMC

欢迎参加靶区勾画学习班

每年4次，每次40人，定期举办

谢谢大家!