科学通报
医学物理专题 进 展
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

空间分割放射治疗技术的进展及展望

宋英杰[2], 王文宇[1], 马攀[1], 戴建荣[1*]

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021
2. 首都医科大学生物医学工程学院, 北京 100069
* 联系人, E-mail: dai_jianrong@cicams.ac.cn

2025-02-27 收稿, 2025-04-17 修回, 2025-04-20 接受, 2025-04-21 网络版发表
中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2023-I2M-C&T-B-076)资助

摘要 空间分割放疗(spatially fractionated radiation therapy, SFRT)是一种创新的放射治疗技术, 通过将高度不均匀的剂量分布集中在肿瘤特定区域, 利用免疫激活、旁观者效应等生物学机制杀伤肿瘤细胞, 同时减少对正常组织的伤害. SFRT的主要实现方式包括栅格放疗(GRID therapy)、晶格放疗(lattice therapy, LRT)、微束放疗(microbeam radiation therapy, MRT)和小束放疗(minibeam radiation therapy, MBRT), 其中栅格和晶格放疗已广泛应用于临床, 而微束和小束放疗仍处于临床前研究阶段. SFRT已在晚期癌症治疗中表现出显著的疗效和良好的耐受性, 尤其适用于大体积或难以手术的肿瘤. 然而, SFRT的技术复杂性、对设备要求高以及临床数据有限仍是其面临的挑战. 未来, 随着技术的进步和更多研究的开展, SFRT有望在肿瘤治疗中发挥更大的作用.

关键词 放射治疗, 肿瘤剂量分布, 生物效应模型, 靶区布置, 肿瘤治疗创新

1 引言

1.1 空间分割放疗概念和提出背景

放射治疗(radiotherapy, RT)一直是癌症治疗的主要手段之一, 尤其是在局部控制和缓解症状方面发挥着重要作用. 常规放疗要求剂量分布尽可能均匀, 对于一些大体积肿瘤, 特别是形态不规则或邻近危及器官(organs at risk, OARs)的肿瘤, 传统的均匀剂量分布往往效果不佳. 针对这种情况, 空间分割放射治疗可能发挥奇效. 空间分割放疗是指将原本均匀的靶区剂量分布分割为高低不平的剂量分布, 相对常规放疗, SFRT不仅能够在递送更高剂量的同时减少对正常组织的伤害, 还能够激活免疫系统, 通过旁观者效应和远隔效应增强抗肿瘤效果[1~8]. 其中, 剂量高的区域称为峰(Peak), 剂量低的区域称为谷(Valley). 峰谷剂量比(peak-to-valley dose ratio, PVDR)是决定疗效的关键参数, 高PVDR通过增强免疫激活、血管效应等生物学机制可能增强抗肿瘤效应[9].

1.2 发展历程

最早的SFRT由德国学者Alban Koehler[10]于1909年提出. 当时, 放射治疗主要依赖于低能量X射线或近距离放射治疗. 治疗深部肿瘤时, 使用X射线往往会造成过多的皮肤剂量. 为了减少皮肤损伤, Kohler引入了栅格治疗的概念, 早期的GRID治疗是将1 mm的铁丝编织成3.0~3.5 mm的方形网格, 并将其放置在皮肤表面, 照射总剂量相当于常规均匀剂量的10倍左右.

1990年, Mohiuddin等人[11]首次将栅格放疗应用于中等能量(MV级)X射线治疗大体积肿瘤. 1992年, Slatkin等人[12]首次提出了微束放疗的概念, 该方法通过同步辐射源生成的平行微束X射线阵列来治疗脑部病变, 并进行放射外科手术. 他们的研究表明, 微束放疗能够

引用格式: 宋英杰, 王文宇, 马攀, 等. 空间分割放射治疗技术的进展及展望. 科学通报
Song Y, Wang W, Ma P, et al. Achievements and prospects of spatially fractionated radiation therapy (in Chinese). Chin Sci Bull, doi: 10.1360/TB-2025-0213

© 2025《中国科学》杂志社

在不引起正常脑组织坏死的情况下，对肿瘤组织造成致命性损伤.

2010年，Wu等人[13]提出了晶格放疗，作为栅格治疗的三维扩展. 临床研究表明, LRT在治疗复杂肿瘤(如鼻窦恶性肿瘤)方面具有巨大潜力，尤其是在面临肿瘤与重要器官(如眼睛、脑部和脊髓)邻近时，LRT可以提供更好的剂量分布控制, 更好地保护正常组织.

2 空间分割放疗技术的实现方式

SFRT包括栅格、晶格、小束和微束等实现方式, 表1列举了4种SFRT的技术参数与示意图.

2.1 栅格放疗

栅格铅挡技术通常使用物理屏蔽(如黄铜、低熔点合金或铅)将高能X射线的开放野转化为一系列类似铅笔的小射野(如图1). 开放区与遮挡区比率通常为50:50, 形成的射线束通过局部的高剂量分布进行治疗. 栅格治疗通常采用单次剂量为10~20 Gy的照射方式，治疗后可能会进行常规分次放疗，如立体定向体部放疗(stereotactic radiosurgery, SBRT)、同步放化疗或外科手术切除. 此技术可以有效控制肿瘤, 尤其适用于大体积肿瘤.

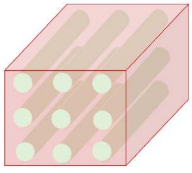
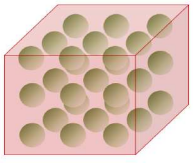
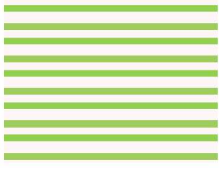
在传统的2D GRID铅挡治疗计划中，放射剂量通常是根据肿瘤的深度来计算的，通常会计算照射到肿瘤中心或最大剂量深度(D_{max})处的放射剂量[14]. 治疗计划会根据栅格屏蔽对辐射的影响(即输出因子)来调整治疗的剂量和机器跳数, 确保在使用栅格挡块时, 肿瘤能够获得所需的治疗剂量. 然而, 这种方法不能调整3D剂量分布，且无法根据肿瘤与周围器官的空间关系进行优化.

为了克服2D栅格铅挡方法的局限性，基于多叶准直器(multi-leaf collimator, MLC)的栅格技术应运而生. MLC栅格技术使用直线加速器配置的MLC，通过计算机控制调整每个照射角度的栅格形状，从而形成与传统栅格类似的高低剂量交替分布. 通过这种方法, 治疗计划不仅能够根据肿瘤位置、深度和危及器官的敏感性进行优化, 而且可以更精确地控制剂量分布, 减少对周围正常组织的辐射暴露.

在MLC栅格的实施过程中，患者的肿瘤轮廓会被用来生成一个模拟的栅格图案，通常栅格子束直径为

表 1 SFRT四种技术参数与示意图

Table 1 Four technical parameters and schematic diagrams of SFRT

类型	辐射源	束宽	典型峰剂量值(Gy)	峰谷剂量比	相邻峰之间距离	剂量率	示意
栅格	X射线(MV)、伽马射线、质子	1~2 cm	10~15	2~5	~3 cm	1~6 Gy/min	
晶格	X射线、质子	1~2 cm	10~15	2~5	~3 cm	2 Gy/min	
小束	X射线(MV)、质子	0.3~1 mm	50~100	10~20	~1 mm	2 Gy/min	
微束	X射线	50~100 μm	300~600	>50	100 μm	50~1000 Gy/s	

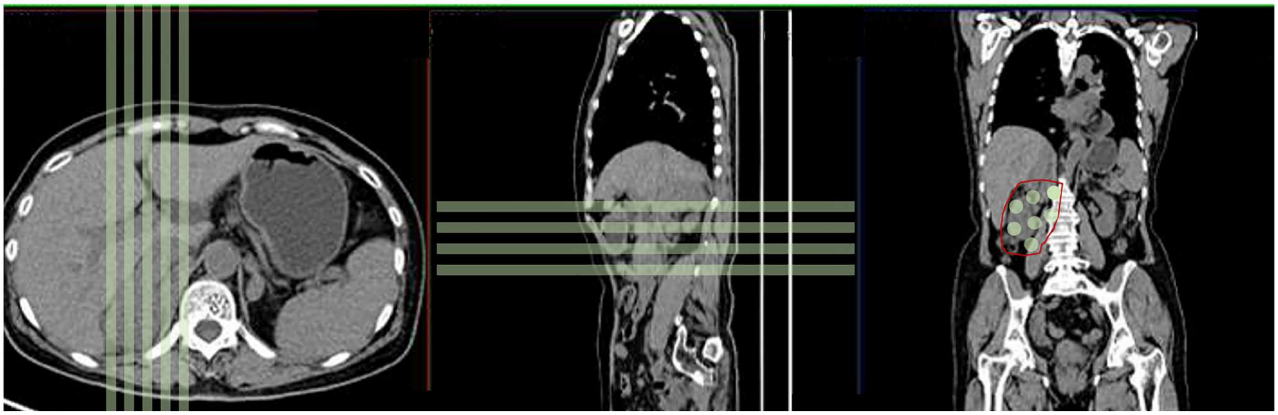


图 1 栅格技术示意图
Figure 1 Grid technology diagram

10 mm，子束间距为20 mm. 此技术能够在放疗计划系统(treatment planning system, TPS)中自动生成高剂量区域，避免了传统方法中的手动计算和不精确的剂量分布. 患者的每个治疗角度会根据肿瘤的具体位置进行调整, 从而确保最优的靶区覆盖度, 并将危及器官的最大剂量控制在安全范围内.

2.2 晶格放疗

作为2D栅格技术的扩展，LRT通过在肿瘤范围内分布三维的高剂量子靶区(即“顶点”)来进行治疗. 其中剂量被集中在高剂量顶点，而在顶点之间的区域则保持较低的剂量, 通常低于顶点剂量的30%.

在LRT中, 首先对大体肿瘤区(gross tumor volume, GTV)进行勾画(通常与传统放疗计划的定义相同). 然后, 基于肿瘤的体积、形状以及与危及器官的距离, 生成多个高剂量“顶点”(图2). 这些顶点的位置、大小和空间分布是预先设定的，顶点之间至少有3 cm的间隔, 且与危及器官保持至少1 cm的距离. 这些顶点的集合构成了晶格靶区.

LRT通过高剂量顶点的空间分布能够提供精确的治疗. 与传统的栅格治疗相比, LRT具有更多的自由度, 可以提供更加灵活和符合肿瘤形状的剂量分布，帮助更好地保护邻近的危及器官. 但其治疗计划的复杂性也相应增加，剂量分布的峰谷比通常低于传统的栅格技术[14].

2.3 微束放疗

微束放疗使用微束阵列进行照射，微束峰宽为25~50 μm，相邻峰之间的距离为200~400 μm. MRT的一个关键特性是能够在极高的剂量率(300~600 Gy/s)下, 照射非常高的剂量(最高可达1000 Gy). MRT能在有效控制肿瘤的同时, 减少正常组织的辐射剂量, 从而显著提高治疗比率.

目前, MRT的束流主要集中在低能X射线束上, 使用其他粒子束(如质子束或重离子束)并不常见, 因为它们会受到康普顿散射的影响, 导致剂量分布的模糊, 无法维持理想的峰值与谷值剂量分布. 为了产生高度定向且精确控制的微束流, 需要使用先进的准直技术, 通

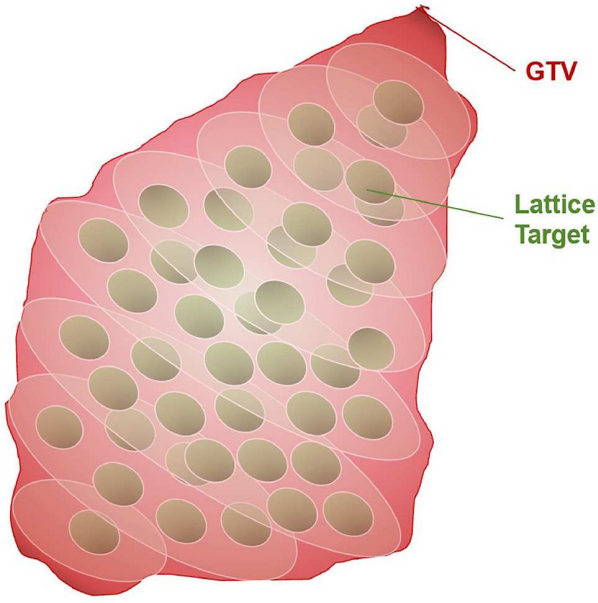


图 2 晶格技术示意图
Figure 2 Lattice technology diagram

过机械或动态准直器来形成微束阵列, 通常需要使用大型同步辐射设施, 如欧洲同步辐射源. 研究人员还在努力开发更为紧凑的X射线源, 例如碳纳米管系统或线聚焦X射线管[9].

2.4 小束放疗

小束放疗采用的是小束阵列, 束宽通常为0.5~1 mm, 束间距为1~4 mm.

MBRT主要使用低能X射线束, 但也可以使用其他带电粒子束, 如质子、碳离子或氖离子. MBRT使用低能X射线束流是最常见的方式, 通常使用同步辐射源产生, 因为它们能够提供足够的空间分辨率, 并且技术要求较低. 但由于它的穿透深度有限, 不能有效治疗深部肿瘤.

质子治疗是一种利用高能质子束精确治疗癌症的放射治疗方法. 与传统的X射线放疗相比, 质子束有个显著特点, 它们能够将大部分能量精确地释放在特定深度, 即布拉格峰(Bragg peak), 远离肿瘤区域时剂量迅速下降. 这种特点使得质子治疗能够精确地瞄准肿瘤, 同时最大限度地减少对周围正常组织的损伤. 笔形束扫描(pencil beam scanning, PBS)可以用来提供宽度为0.6~0.9 mm的质子小束, 通过优化束点的位置、权重和能量来实现更精确的剂量分布. PBS技术的一个重要优势是, 不需要使用准直器. PBS技术利用磁场和扫描系统, 将质子束分解为多个束, 每个束流的直径通常仅为几毫米, 可以灵活地调整每个剂量峰/谷的位置, 在三维空间内精确控制这些小束的扫描路径和能量, 实现高效的剂量照射.

碳离子束在MBRT中也得到了应用. 由于碳离子具有较大的质量和较高的能量, 它在治疗某些放射抗性肿瘤时表现出色. 然而, 碳离子束治疗所需的设备和技术要求极为复杂, 因此其治疗成本较高.

相比于MRT, MBRT可以使用更高的X射线能量, 更好地保护皮肤和浅表组织, 同时保持明显的峰谷模式, 这种“峰-谷”剂量比在10~20. MBRT在保持优势的同时对X线设备的要求更低, 更容易实现.

2.5 其他空间分割技术

除了上述四种技术, 还有其他SFRT技术. 例如, Tubin等人[15]提出立体定向体部放射治疗部分肿瘤照射靶向乏氧区的技术(stereotactic body radiation therapy for partial tumor irradiation targeting hypoxic segment of bulky tumors, SBRT-PATHY). 该技术使用氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和增强CT来明确肿瘤的位置及其不同部分的代谢活性和血流状态. 通过PET扫描, 可以定位肿瘤的乏氧区域, 这些区域通常位于肿瘤的中心, 表现为低代谢区. 通过高剂量(10~12 Gy)的单次或多次照射, 将放疗剂量集中于肿瘤的乏氧部分. 这些区域对放射治疗的反应更强, 不仅能够直接杀死这些区域的肿瘤细胞, 还能利用旁观者效应和远隔效应产生额外的抗肿瘤作用.

立体定向中央消融放疗(stereotactic central/core ablative radiation therapy, SCART)也是一种针对大型肿瘤的新治疗方法. 该方法基于SFRT的原理, 通过使用SBRT方法向目标中心部分提供消融辐射剂量, 同时将周围正常组织的剂量保持在相对较低的水平. 临床试验表明, SCART具有良好的可行性和有效性, 且毒性反应发生率低, 局部控制率高[16].

3 空间分割放疗的生物学效应机制及效应模型

大量证据表明, 辐射诱导的旁观者效应(radiation-induced bystander effect, RIBE)、微血管效应, 以及辐射引起的免疫调节效应等在SFRT的肿瘤反应中起到了关键作用. 这些生物学效应与不均匀的剂量分布密切相关, 这种剂量梯度的变化不仅影响肿瘤的免疫微环境, 还可能改变肿瘤的血管结构和氧合状态, 从而调节肿瘤的生物学反应.

3.1 空间分割放疗生物学效应

辐射诱导的旁观者效应是指未直接接受辐射的细胞因其周围辐射细胞的信号传递而产生DNA损伤、基因表达、细胞增殖、凋亡和死亡等现象. 该效应最早由Nagasawa和Little[17]在1992年发现, 他们观察到, 虽然只有少量细胞被α粒子直接照射, 但大量未受照射的细胞却出现了染色体交换频率增加的现象. Blythe和Sykes[18]对辐射诱导信号效应进行了更详细的分类, 提出了旁观者效应(肿瘤靶区附近未受照射细胞产生的信号介导效应)、远隔效应(即在辐射场外发生的效应)和群体效应(指辐射细胞在不均匀剂量分布区域内的相互作用)的框架.

SFRT通过非均匀的放射治疗来创建肿瘤内的剂量梯度, 改变肿瘤微环境引发抗肿瘤免疫应答能力, 有效

激活免疫系统. 研究表明, 高剂量辐射通过直接杀死肿瘤细胞来发挥作用, 而低剂量辐射则有助于免疫环境的重塑, 特别是通过减少免疫抑制性基质, 促进免疫细胞的浸润和免疫反应的增强[1~4].

微血管效应是指放疗对肿瘤血管网络的影响, 包括血管损伤、血管重塑、血管生成等生物学反应. 多项研究表明, SFRT会导致血管的扰动、损伤和炎症反应[5~7]. 神经酰胺可以使内皮细胞对辐射诱导的凋亡更加敏感, 是微血管反应的标志物[8]. 有研究发现, 接受栅格疗法的患者中, 神经酰胺水平的升高与放疗反应密切相关[19], 即SFRT会在一定程度上促进内皮细胞的凋亡, 从而使得肿瘤对放疗的敏感性增加, 支持了微血管效应是SFRT放射生物学机制的重要部分.

这些效应互相作用, 可能增强肿瘤控制, 并在新型免疫疗法的联合下提供更大的临床获益.

3.2 生物效应模型

生物效应模型是指用数学公式描述放射生物学实验发现的生物效应, 建立这类模型有助于优化治疗方案. 目前, 放射治疗通常假设肿瘤细胞死亡仅取决于肿瘤细胞直接受照的剂量. 然而, 在SFRT中, 辐射剂量在肿瘤不同区域之间存在差异, 这使得间接效应(如旁观者信号传递)变得更加重要.

根据已有研究, SFRT生物效应模型大致可以分为三类: 旁观者效应模型、血管系统效应模型和免疫效应模型. 2012年, McMahon等人[20]研究提出用偏微分方程来描述旁观者细胞的反应, 将旁观者信号建模为单一浓度, 该信号具有时间和空间依赖性; 2022年, Mahmoudi等人[21]基于McMahon等人[20]的研究, 模拟了0~20 mm的旁观者信号扩散范围.

血管系统效应模型中, Forster等人[22]建立了一个包含空间和时间维度的随机模型, 模拟肿瘤生长过程中的血管生成、细胞增殖与死亡动态, 首次实现了随机化细胞分布与血管网络动态连接, 更贴近真实肿瘤的复杂微环境, 可辅助预测放疗中肿瘤对辐射的响应. 2017年, Merrem等人[23]通过计算机模拟评估了微束对大脑皮层正常微血管网络的影响, 量化了剂量分布、血管半径与长度对辐射损伤的影响, 并通过实验数据校准了关键参数, 揭示了血管半径是决定血管整体辐射损伤和微束辐照剂量依赖性的关键参数. 2020年, Hormuth等人[24]开发的模型通过将放射治疗的即时效应和长期效应与血管分布耦合, 揭示了血管状态对放疗敏感性的影响. 结果表明, 血管丰富的区域(可能为富氧区)具有更高的放射敏感性, 而血管稀疏区域(可能为缺氧区)表现出更强的放射抗性.

2023年, Cho等人[25]提出结合T细胞浸润动力学的免疫-放疗模型, 预测SFRT联合免疫治疗的协同效应. 2025年, Misa等人[26]提出一种新的细胞存活模型, 首次整合了三种间接细胞杀伤(indirect cell-kill, ICK)机制, 即辐射诱导的旁观者效应、抗肿瘤免疫反应和微血管损伤, 将ICK机制与标准LQ模型结合, 创建了一个新的空间体素化数学公式来处理高低不平的SFRT剂量分布.

4 空间分割放疗技术的临床应用

GRID和LRT已在临床应用, 而MBRT和MRT则还处于临床前的研究阶段. MBRT与MRT在动物实验中显示出显著的正常组织保护能力. 例如, 在犬类自然发生的脑胶质瘤治疗中, MBRT (26 Gy)实现了71%的完全病理缓解, 且未观察到毒性反应[27]. MRT在放射性抵抗肿瘤模型中(如大鼠纤维肉瘤)通过免疫调节和血管效应增强疗效, 有效缓解了大鼠9 L胶质肉瘤[28]. 它们在动物研究中展示了良好的治疗效果, 但临床应用仍面临一定的挑战.

与传统的GRID相比, LRT在剂量分布和器官保护方面展现了更大的优势, 正取代GRID成为临床应用最多的SFRT技术. LRT的临床应用流程和常规的调强放疗类似, 但需要更复杂的靶区设置和计划设计[13].

4.1 靶区和处方

在临床使用中, LRT可使用调强放疗计划设计方法, 利用逆向优化来精确定位疾病内的高剂量和低剂量区域. 在调强计划的逆向优化中, 需要先布置靶区.

4.1.1 布置靶区

目前, 没有放疗计划系统考虑SFRT计划设计的特殊要求, 专业人员只能使用常规放疗计划系统, 手动完成SFRT子靶区的布置, 即通过使用计划系统提供的距离测量、棋盘格显示、三维立体显示等简单几何工具, 手工放置球体作为子靶区. 例如, 2021年有研究者[29]开发了一种手动放置子靶区的方法, 通过几何布局将多个高剂量子靶区分布在肿瘤体积中. 该研究采用了一种几何排列的球形高剂量子靶区方案: 子靶区阵列平面平行于CT横断位, 轴向切片之间的间隔为3.0 cm. 为了生成高梯度剂量分布, 在目标区域覆盖一个

3×3×3 cm^3的“棋盘格”, 子靶区要放置在网格的交点处, 要求每个高剂量子靶区直径为1.5 cm, 靶区间的中心间距为6 cm. 研究结果表明, 该方法在常规临床放疗设备上具有可行性, 并能满足≥95% PTV剂量覆盖和OAR剂量限制的要求. 但该方法的子靶区放置网格固定, 难以保证子靶区位置最佳.

虽然现有的规则基础方法可以手动放置球体, 但在大体积肿瘤或肿瘤形状不规则时, 这一过程可能耗时且主观性强, 无法保证放置球体的位置是最佳的. 因此, 有研究开发了基于脚本的自动化放置靶区方法.

2024年, Deufel等人[30]基于蒙特卡罗算法来自动化布置LRT球形子靶区, 证明了其可行性. 该方法在剂量学指标方面与手动放置方法相似, 所需资源更少、时间更短. 这种方法显著提高了工作效率, 促进了LRT技术的推广.

有专利[31]提出使用动态迭代优化方法, 结合CT影像基于最密堆积法生成初始子靶区, 并结合模拟退火算法优化间距与数量, 旨在最大化峰谷剂量比. 结果表明, 经过自适应模拟退火方法优化后, 靶区间距由4 cm增加为4.3 cm, 峰谷比由1.99增加至2.32, 增加了16.6%.

除了基于CT影像的靶区放置方法, 还有研究根据生物标志物整合子靶区自动放置方法. 例如, 结合PET-CT乏氧显像与免疫微环境标志物(如PD-L1), 指导高剂量峰区靶向乏氧区域[32].

目前, SFRT缺少计划系统支持, 而且缺乏一套标准化的靶区放置系统. 现有研究虽然在靶区放置和剂量分布上有相似之处, 但由于靶区放置规则和实现方法不同, 具有主观性和变异性.

4.1.2 处方剂量

在传统的放射治疗中, 目标区域尽可能覆盖最高的体积, 并确保在目标区域内剂量尽可能均匀, 同时达到特定肿瘤所需的最高剂量. 设定处方时, 需要设置肿瘤处方总量、分次数, 以及危及器官限量. 与此不同, SFRT有意对目标区域施加不均匀的剂量分布, 不仅要设置处方总量, 还要设置高剂量子靶区所需剂量.

目前, SFRT有两种应用方式: 单独应用, 或者结合常规外照射放疗、免疫治疗、和(或)化疗应用. 不同的应用方式, SFRT的总处方剂量和分次不同. 此外, 肿瘤的类型、分期、治疗目的和个体差异等因素也会影响处方剂量. 例如, 2021年有研究者[29]回顾性分析了11名患者的12个大于10 cm的肿瘤病例, 详细制定了LRT计划, 要求肿瘤计划靶区应接受至少2000 cGy的标准姑息剂量, 分为5次分次进行治疗; 对于LRT的高剂量区域, 同步加量到6670 cGy.

4.2 计划设计及评价

4.2.1 计划设计

临床使用LRT时, 需要逆向优化, 即根据预设的治疗目标(如肿瘤的剂量分布要求和正常组织的保护要求)来计算所需的射线束形状和强度. 首先定义治疗目标, 如肿瘤需要的处方剂量、高剂量子靶区所需剂量、正常组织的最大允许剂量等. 然后, 计算机使用这些目标和约束条件来优化射线束的位置、形状和强度, 以达到预期的治疗效果. 晶格治疗可通过容积旋转调强放疗、固定野调强放射治疗和质子/重离子束扫描等技术实施.

在逆向优化时, 会使用到峰谷剂量比优化方法, 其目的是在治疗过程中增加峰剂量, 减小谷剂量, 尽可能发挥SFRT对肿瘤的治疗效果. Prezado等人[9]在一些研究中发现, 谷剂量(即辐射较低的区域)与肿瘤控制和正常组织保护之间存在较强的关联, 而峰剂量(即辐射较高的区域)对治疗反应的关联较弱.

4.2.2 计划评价

在空间分割放疗的治疗计划生成后, 需要对治疗计划进行评价和验证.

PVDR是决定疗效的关键参数, 单纯高PVDR不足以保证疗效, 需结合足够的峰剂量与谷剂量协同作用. 现有研究对PVDR有不同的计算方法, 也有使用PVDR的倒数——谷峰剂量比(valley-to-peak dose ratio, VPDR)作为评价参数的. Wu等人[33]定义VPDR方法: 峰剂量定义为处方剂量, 谷剂量定义为晶格靶区中接受最低5%剂量区域的平均剂量(D_{avg}(95~100)). 由于谷剂量是从较大的区域计算得出, 该方法可能高估谷剂量. VPDR90/10也被广泛使用: 峰剂量定义为GTV的10%接受的最低剂量(D10%), 谷剂量定义为GTV的90%接受的最高剂量(D90%). 该方法未能准确反映LRT中实际的峰剂量, 因此常常低估PVDR. Prado[34]提出$VPDR_{Median}$方法, 通过计算每对相邻顶点的D1%剂量(即覆盖1%顶点体积的最小剂量)来定义峰剂量, 计算相邻顶点之间中点的剂量来定义谷剂量. 计算每对相邻顶点的谷与峰剂量的比率, 并最终报告这些比率的中位数. $VPDR_{Median}$方法虽然计算上更为复杂, 但通过考虑顶点的实际空间配置, 能更好地反映LRT中的剂量分布. 目前峰谷比和谷峰比定义的不统一, 导致了研究

之间的比较困难，并影响了结果在临床实践中的应用. 没有标准化的定义，也导致优化LRT治疗参数困难，影响了肿瘤控制和健康组织保护的效果.

体积剂量比(volume dose ratio, VDR)被定义为GTV10%体积接受的剂量和90%体积接受到的剂量比(D10%/D90%)，并且它是基于剂量体积直方图(dose and volume histogram, DVH)来计算的. 这一剂量指标可以用来评价SFRT中剂量分布的均匀性以及肿瘤治疗反应. Li等人[14]研究提到, VDR与其他剂量分布参数如峰谷剂量比(PVDR)有着密切的关系. PVDR和VDR都可以反映SFRT治疗中的剂量异质性.

最后，生成的治疗计划在实施之前需要通过严格的质量控制. 质量控制的目的是确保治疗计划的准确性, 特别是对于高剂量区域的准确度, 任何微小的偏差都可能影响治疗效果. 质量控制通常包括使用电子平面成像设备和电离室(ion chamber, IC)等设备进行剂量验证. 但LRT和SBRT对剂量分布的精度要求极高, 在高剂量梯度区域和复杂靶区分布的情况下，IC体积较大(典型直径5~8 mm), 难以分辨高梯度剂量区域, 也无法全面验证三维剂量分布. 因此，SBRT质量控制一般采用基于电子平面成像设备的在线剂量验证，或者使用独立蒙特卡罗算法(如EGSnrc、TOPAS)重新计算计划剂量，与治疗计划系统结果对比. 在质量控制过程中，需要特别关注峰谷剂量比的准确性，确保治疗计划的剂量分布既符合治疗需求，又能最大限度地减少对正常组织的损伤.

4.3 临床应用疗效

在近年来的研究中，空间分割放疗已在晚期癌症治疗中表现出显著的疗效和良好的耐受性，尤其在姑息治疗和一些难治性肿瘤的治疗中显示出潜力.

2020年，Asur等人[35]发表的一项关于SFRT的系统综述分析了71例晚期巨大肿瘤患者的GRID治疗临床研究数据，研究显示：75.7%的患者获得显著的治疗反应. 其中, 姑息治疗的反应率为78%. 16%的患者肿瘤完全消退. 在头颈癌患者中，GRID治疗与化放疗结合后，肿瘤控制率高达93%, 病灶特异性生存率达85%.

2022年，文献[36]汇总了LRT治疗在临床治疗中的安全性和有效性，其中临床病例和小样本研究显示: LRT可显著缩小肿瘤体积, 部分患者达到完全缓解. 姑息治疗患者的症状(如疼痛、呼吸困难)得到明显缓解. 高剂量区域的局部控制率达90%以上.

2024年，Prezado等人[9]综述指出，已有大约500例患者接受了SFRT治疗，其中69%使用LRT，31%使用GRID治疗. SFRT的临床应用集中于晚期癌症的姑息性治疗，症状缓解率在54.5%~100%之间，对局部晚期或转移性肿瘤的根治性治疗显示了潜在价值. SFRT总体耐受性良好，三级或更高级别的不良事件发生率为0%~24%, 对头颈癌等特定部位的治疗可能导致局部毒性(如黏膜炎).

5 未来展望

SFRT的未来研究方向应致力于解决当前面临的挑战, 以下几个方面的研究将尤为关键.

5.1 升级改造治疗计划系统

SFRT的实施依赖于高度精确的治疗计划系统(TPS)，但目前多数主流TPS并未考虑SFRT计划设计的特殊需求，不能实现SFRT计划制定、优化、评价和报告等功能. 因此，升级改造SFRT是推动SFRT广泛应用的重要工作.

微束核函数法(microbeam kernel method)是一种基于预计算微束剂量核的优化方法，能够显著提高容积旋转调强放疗治疗计划的优化速度. 在这一方法中, 通过使用已预计算好的微束剂量核，可以大幅缩短治疗计划的计算时间，例如将容积旋转调强放疗计划的优化时间缩短至10 min[37]. 这种方法的优势在于减少了治疗计划中大规模计算的时间消耗，使得复杂的SFRT计划能够更快速且高效地制定.

5.2 技术应用标准化

SFRT技术目前缺乏统一的标准化流程，这使得将这些临床数据推广应用到其他机构时存在一定困难. 尽管一些单一机构的研究报告显示LRT的治疗效果较好, 但由于缺乏广泛的标准化协议, 这些临床结果的普遍适用性仍需进一步验证. 为了确保不同医疗中心之间的治疗效果一致性，未来的研究应着力于建立多中心数据库，并验证峰谷剂量和等效均匀剂量等剂量学参数与临床结局的相关性. Prezado等人[9]提出, 通过跨中心的数据库对比，研究人员可以评价这些新型剂量学参数如何影响不同肿瘤类型、治疗方法以及患者个体差异的治疗效果. 这不仅有助于提升治疗的精确度, 还能为临床提供可参考的标准化剂量参数，从而更好地指导临床治疗.

5.3 整合生物效应模型

旁观者效应、免疫调节和微血管损伤在SFRT中的具体作用机制仍需进一步研究. SFRT对免疫系统的影响仍未完全明了, 需要更多的研究来揭示SFRT如何调节免疫细胞(如T细胞和B细胞), 以及其在抗肿瘤反应中的作用. 未来的研究还应致力于效应模型的整合, 尤其是在SFRT中引入免疫反应的考量. Asperud等人[38]提出一种基于免疫反应的迭代肿瘤辐射反应模型, 未来可以结合4D剂量优化方法, 开发能够实时动态调整治疗过程中峰值区域和谷值区域剂量分布的引擎, 提高肿瘤治疗的精准性, 为免疫治疗与放疗的联合应用提供更有力的支持. 通过整合免疫反应等生物效应模型, 4D剂量优化能够更好地提升治疗效果, 尤其是在复杂肿瘤或耐药性肿瘤的治疗中.

5.4 SFRT和Flash放疗的结合

Flash放疗利用超高剂量率(通常大于40 Gy/s)在极短时间内(通常少于200 ms)完成放射治疗. 研究表明, 这种快速的照射能够显著减少正常组织的毒性, 同时维持或增强肿瘤的治疗效果. 多项前临床研究表明, Flash效应能够有效保护正常组织, 如减少神经系统的损伤、保护血管结构等, 还能够在治疗某些类型的癌症时, 获得比传统放疗更好的治疗效果, 尤其是减少了对脑、肺等正常组织的损伤[39].

在未来的发展中, SFRT可能会与Flash放疗相结合[40], 形成时空分割放疗(图3). 这种时空分割的结合意味着放射治疗不仅在空间上通过高剂量“峰”和低剂量“谷”区域分割剂量, 同时也在时间上将剂量递送分为多个极短的时间段. 通过这种时空分割的结合, 有望进一步减少正常组织毒性、提高肿瘤治疗有效性.

5.5 质子/重离子在SFRT的应用

由于质子/重离子的布拉格峰特性, SFRT正加速向带电粒子(如质子、重离子)技术发展. 质子GRID技术已初步用于晚期肿瘤的姑息治疗[41], 但其终极目标是实现对大体积或抗辐射肿瘤的根治性治疗. 质子微束放射治疗具备潜力[42]. 然而, 目前针对窄束流测定的准确性不足, 对于带电粒子SFRT的生物学机制还没有完全理解, 比如免疫系统激活、抗血管生成、旁观者效应等. 例如, 研究表明, 带电粒子在激活免疫系统和抑制血管生成方面更有效[43,44]. 此外, 目前尚不清楚当粒子类型或射束宽度和间距改变时, 会对这些生物学效应产生什么影响. 因此, 未来应该聚焦于探究带电粒子SFRT的生物学机制, 以及射束宽度和间距对于疗效的影响以寻找最优的剂量分布.

5.6 结论

SFRT通过医学物理技术创新与生物学机制深度解析, 正从实验技术向临床常规迈进. 未来需突破剂量学标准化与生物效应模型整合瓶颈, 推动个性化治疗, 同时通过设备创新, 降低成本, 惠及更广泛患者群体.

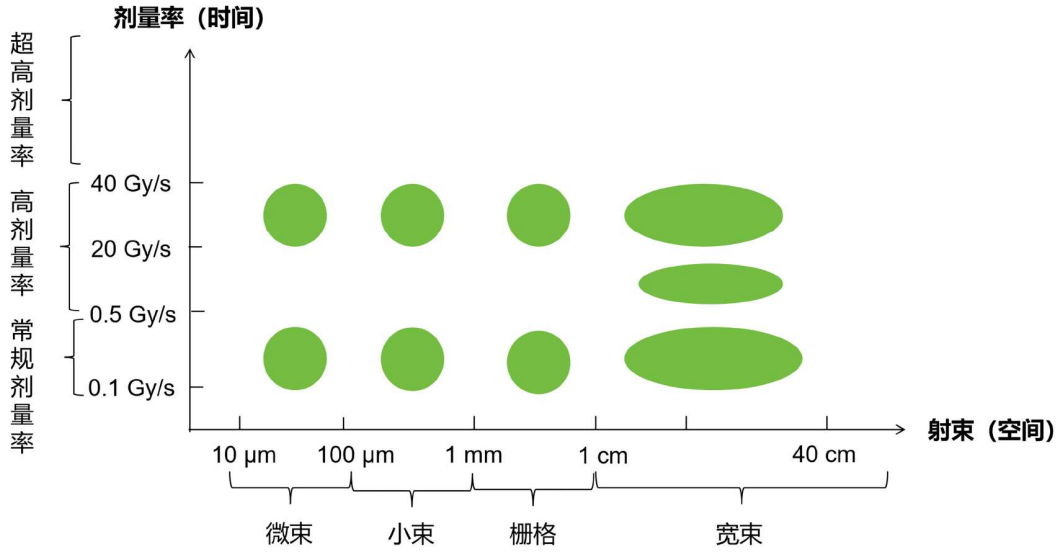


图 3 根据空间和时间分割示意图
Figure 3 Schematic diagram of spatial and temporal fractionation

参考文献

1 Welsh J W, Tang C, de Groot P, et al. Phase II trial of ipilimumab with stereotactic radiation therapy for metastatic disease: outcomes, toxicities, and low-dose radiation–related abscopal responses. Cancer Immunol Res, 2019, 7: 1903–1909

2 Menon H, Chen D, Ramapriyan R, et al. Influence of low-dose radiation on abscopal responses in patients receiving high-dose radiation and immunotherapy. J Immunother Cancer, 2019, 7: 237

3 Barsoumian H B, Ramapriyan R, Younes A I, et al. Low-dose radiation treatment enhances systemic antitumor immune responses by overcoming the inhibitory stroma. J Immunother Cancer, 2020, 8: e000537

4 Patel R R, He K, Barsoumian H B, et al. High-dose irradiation in combination with non-ablative low-dose radiation to treat metastatic disease after progression on immunotherapy: results of a phase II trial. RadioTher Oncol, 2021, 162: 60–67

5 Griffin R J, Koonce N A, Dings R P M, et al. Microbeam radiation therapy alters vascular architecture and tumor oxygenation and is enhanced by a galectin-1 targeted anti-angiogenic peptide. Radiat Res, 2012, 177: 804–812

6 Serduc R, Christen T, Laissue J, et al. Brain tumor vessel response to synchrotron microbeam radiation therapy: a short-term *in vivo* study. Phys Med Biol, 2008, 53: 3609–3622

7 Serduc R, van de Looij Y, Francony G, et al. Characterization and quantification of cerebral edema induced by synchrotron x-ray microbeam radiation therapy. Phys Med Biol, 2008, 53: 1153–1166

8 Kolesnick R, Fuks Z. Radiation and ceramide-induced apoptosis. Oncogene, 2003, 22: 5897–5906

9 Prezado Y, Grams M, Jouglar E, et al. Spatially fractionated radiation therapy: a critical review on current status of clinical and preclinical studies and knowledge gaps. Phys Med Biol, 2024, 69: 10TR02

10 Köhler A. A method of deep roentgen irradiation without injury to the skin. Arch Roentgen Ray, 1909, 14: 141–142

11 Mohiuddin M, Curtis D L, Grizos W T, et al. Palliative treatment of advanced cancer using multiple nonconfluent pencil beam radiation: a pilot study. Cancer, 1990, 66: 114–118

12 Slatkin D N, Spanne P, Dilmanian F A, et al. Microbeam radiation therapy. Med Phys, 1992, 19: 1395–1400

13 Wu X, Ahmed M M, Wright J, et al. On modern technical approaches of three dimensional high-dose lattice radiotherapy (LRT). Cureus, 2010, 2: e9

14 Li H, Mayr N A, Griffin R J, et al. Overview and recommendations for prospective multi-institutional spatially fractionated radiation therapy clinical trials. Int J Radiat Oncol*Biol*Phys, 2024, 119: 737–749

15 Tubin S, Popper H H, Brcic L. Novel stereotactic body radiation therapy (SBRT)-based partial tumor irradiation targeting hypoxic segment of bulky tumors (SBRT-PATHY): improvement of the radiotherapy outcome by exploiting the bystander and abscopal effects. Radiat Oncol, 2019, 14: 21

16 Yang J, Lu Q, Qi W, et al. Stereotactic central/core ablative radiation therapy: results of a phase I study of a novel strategy to treat bulky tumor. Front Oncol, 2024, 14: 1364627

17 Nagasawa H, Little J B. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. Cancer Res, 1992, 52: 6394–6396

18 Blyth B J, Sykes P J. Radiation-induced bystander effects: what are they, and how relevant are they to human radiation exposures? Radiat Res, 2011, 176: 139–157

19 Sathishkumar S, Boyanovski B, Karakashian A, et al. Elevated sphingomyelinase activity and ceramide concentration in serum of patients undergoing high dose spatially fractionated radiation treatment: implications for endothelial apoptosis. Cancer Biol Ther, 2005, 4: 979–986

20 McMahon S J, Butterworth K T, Trainor C, et al. A kinetic-based model of radiation-induced intercellular signalling. PLoS ONE, 2013, 8: e54526

21 Mahmoudi F, Shahbazi-Gahrouei D, Chegeni N, et al. Potential implications of the radiation-induced bystander effect for spatially fractionated radiotherapy: a theoretical simulation study. Int J Radiat Res, 2022, 20: 657–664

22 Forster J C, Douglass M J J, Harriss-Phillips W M, et al. Development of an *in silico* stochastic 4D model of tumor growth with angiogenesis. Med Phys, 2017, 44: 1563–1576

23 Merrem A, Bartzsch S, Laissue J, et al. Computational modelling of the cerebral cortical microvasculature: effect of x-ray microbeams versus broad beam irradiation. Phys Med Biol, 2017, 62: 3902–3922

24 Hormuth II D A, Jarrett A M, Yankeelov T E. Forecasting tumor and vasculature response dynamics to radiation therapy via image based mathematical modeling. Radiat Oncol, 2020, 15: 4

25 Cho Y B, Yoon N, Suh J H, et al. Radio-immune response modelling for spatially fractionated radiotherapy. Phys Med Biol, 2023, 68: 165010

26 Misa J, St Clair W, Pokhrel D. Radiobiological modeling of indirect cell-kill mechanisms in spatially fractionated radiation therapy (SFRT) treatment of large and bulky unresectable tumors. Cureus, 2025, 17: a1482

27 Kundapur V, Mayer M, Auer R N, et al. Is mini beam ready for human trials? Results of randomized study of treating de-novo brain tumors in canines using linear accelerator generated mini beams. Radiat Res, 2022, 198: 162–171

28 Bouchet A, Lemasson B, Le Duc G, et al. Preferential effect of synchrotron microbeam radiation therapy on intracerebral 9L gliosarcoma vascular networks. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78: 1503–1512

29 Duriseti S, Kavanaugh J, Goddu S, et al. Spatially fractionated stereotactic body radiation therapy (lattice) for large tumors. Adv Radiat Oncol, 2021, 6: 100639

30 Deufel C, Dodoo C, Kavanaugh J, et al. Automated target placement for VMAT lattice radiation therapy: enhancing efficiency and consistency. Phys Med Biol, 2024, 69: 075010

31 Ma P, Dai J R. Method and system for arranging radiotherapy target areas by spatial division (in Chinese). PRC Patent, CN116440426A, 2023-07-18 [马攀, 戴建荣. 空间分割放疗靶区布置方法和系统. 中国专利, CN116440426A, 2023-07-18]

32 Ferini G, Parisi S, Lillo S, et al. Impressive results after "metabolism-guided" lattice irradiation in patients submitted to palliative radiation therapy: preliminary results of LATTICE_01 multicenter study. Cancers, 2022, 14: 3909

33 Yang D, Wang W, Hu J, et al. Feasibility of lattice radiotherapy using proton and carbon-ion pencil beam for sinonasal malignancy. Ann Transl Med, 2022, 10: 467

34 Prado A, Martí J, García de Acilu P, et al. Dosimetrical and geometrical parameters in single-fraction lattice radiotherapy for the treatment of bulky tumors: insights from initial clinical experience. Physica Medica, 2024, 123: 103408

35 Asur R, Butterworth K T, Penagaricano J A, et al. High dose bystander effects in spatially fractionated radiation therapy. Cancer Lett, 2015, 356: 52–57

36 Iori F, Cappelli A, D'Angelo E, et al. Lattice radiation therapy in clinical practice: a systematic review. Clin Transl Radiat Oncol, 2022, 39: 100569

37 Day L R J, Donzelli M, Pellicioli P, et al. A commercial treatment planning system with a hybrid dose calculation algorithm for synchrotron radiotherapy trials. Phys Med Biol, 2021, 66: 055016

38 Asperud J, Arous D, Edin N F J, et al. Spatially fractionated radiotherapy: tumor response modelling including immunomodulation. Phys Med Biol, 2021, 66: 175012

39 Schneider T, Fernandez-Palomo C, Bertho A, et al. Combining FLASH and spatially fractionated radiation therapy: The best of both worlds. RadioTher Oncol, 2022, 175: 169–177

40 Dai J R, Ma M. Method and system for determining spatiotemporal segmented radiotherapy plan (in Chinese). PRC Patent, CN116741339A, 2023-09-12 [戴建荣, 马敏. 时空分割放疗计划确定方法及系统. 中国专利, CN116741339A, 2023-09-12]

41 Mohiuddin M, Lynch C, Gao M, et al. Early clinical results of proton spatially fractionated GRID radiation therapy (SFGRT). Br J Radiol, 2020, 93: 20190572

42 Prezado Y, Fois G R. Proton-minibeam radiation therapy: a proof of concept. Med Phys, 2013, 40: 031712

43 Tinganelli W, Durante M. Carbon ion radiobiology. Cancers, 2020, 12: 3022

44 Jeong J, Taasti V T, Jackson A, et al. The relative biological effectiveness of carbon ion radiation therapy for early stage lung cancer. RadioTher Oncol, 2020, 153: 265–271

Summary for “空间分割放射治疗技术的进展及展望”

Achievements and prospects of spatially fractionated radiation therapy

Yingjie Song[2], Wenyu Wang[1], Pan Ma[1] & Jianrong Dai[1*]

[1] *National Cancer Center / National Clinical Research Center for Cancer / Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China*
[2] *School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China*
* Corresponding author, E-mail: dai_jianrong@cicams.ac.cn

Spatially fractionated radiation therapy (SFRT) represents an innovative approach in radiotherapy, delivering highly heterogeneous dose distributions to tumor regions to exploit biological mechanisms such as immune activation, bystander effects, and vascular modulation while sparing adjacent normal tissues. Key SFRT techniques include GRID therapy, lattice radiotherapy (LRT), microbeam radiation therapy (MRT), and minibeam radiation therapy (MBRT). Among these, GRID and LRT have been clinically adopted for treating bulky or inoperable tumors, whereas MRT and MBRT remain in preclinical exploration due to technical challenges. SFRT achieves therapeutic efficacy through spatially alternating high-dose “peaks” and low-dose “valleys”, with the peak-to-valley dose ratio (PVDR) serving as a critical parameter influencing immune activation and tumor control. GRID therapy employs physical or multileaf collimator (MLC)-based shielding to generate 2D grid-like dose patterns, while LRT extends this concept into 3D by distributing high-dose vertices within the tumor volume. Both modalities demonstrate significant palliative benefits, with clinical studies reporting symptom relief in 54.5%–100% of advanced cancer patients and local control rates exceeding 90%. MRT and MBRT, utilizing ultra-narrow beams (50–1000 μm) at extreme dose rates (up to 600 Gy/s), show preclinical promise in normal tissue sparing, particularly for radioresistant tumors. However, their clinical translation is hindered by the need for specialized synchrotron sources and unresolved biological mechanisms. Biological effects underpinning SFRT include radiation-induced bystander effects (RIBE), immune modulation, and vascular disruption. High-dose peaks directly kill tumor cells, while low-dose valleys remodel the tumor microenvironment, enhancing immune infiltration and reducing immunosuppressive factors. Recent models integrating indirect cell-kill mechanisms (e.g., bystander signaling, immune recruitment) with dose optimization algorithms highlight the potential for personalized SFRT planning. Clinically, SFRT synergizes with immunotherapy and chemotherapy, exemplified by studies achieving 93% tumor control in head and neck cancers when combined with chemoradiation. Despite its promise, SFRT faces challenges, including technical complexity, limited clinical data, and the absence of standardized protocols. Future advancements necessitate upgraded treatment planning systems (TPS) capable of automating target placement and optimizing PVDR, alongside multi-center trials to validate dosimetric parameters. Emerging directions include combining SFRT with FLASH radiotherapy to exploit ultra-high dose rates for enhanced normal tissue protection, as well as leveraging proton/ion beams to capitalize on Bragg peak precision. Additionally, integrating biomarker-guided strategies (e.g., PET-CT hypoxia mapping) may refine dose delivery to resistant tumor subregions. In conclusion, SFRT stands at the frontier of precision radiotherapy, bridging physics innovation with radiobiological insights. Addressing current limitations through technological refinement, biological model integration, and clinical standardization will unlock its full potential in improving outcomes for patients with complex or advanced malignancies.

radiotherapy, tumor dose distribution, biological effect model, target area layout, innovations in tumor treatment

doi: 10.1360/TB-2025-0213