

碳离子治疗肿瘤的临床进展研究*

潘婷婷^① 任益民^{①②} 叶延程^① 张雁山^① 祁英^① 马有国^① 陈东基^① 综述 陈威佐^① 审校

摘要 碳离子束拥有独特的物理学及生物学优势,在肿瘤治疗过程中具有高效性和低毒性,并且整体治疗周期短,因此被认为是 21 世纪最理想的肿瘤放射治疗射线。但是碳离子中心建设及设备运营费用昂贵,目前世界范围内,仅有日本、德国、中国、意大利、奥地利等极少数国家将碳离子应用于临床。自 1994 年以来,日本一直应用碳离子束治疗恶性肿瘤,治疗效果较好。截至 2022 年底,全球范围内超过 46 800 例患者接受了碳离子治疗,其中包括头颈部恶性肿瘤、肺癌、肝癌、胰腺癌等。本文总结近 20 年来碳离子在临床应用中的经验、治疗效果、最新发展及其作为一种新兴癌症治疗方式的优点,并将碳离子治疗与传统的光子放疗疗效及不良反应进行比较,可以帮助临床进一步了解碳离子治疗的优势及进展,并且指导关于新的碳离子治疗中心的建设,从而更好地服务于肿瘤患者。

关键词 碳离子束 碳离子束放疗 放射治疗 肿瘤

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230818

Clinical research progress of carbon ion radiotherapy for cancer

Tingting Pan¹, Yimin Ren^{1,2}, Yancheng Ye¹, Yanshan Zhang¹, Ying Qi¹, Youguo Ma¹, Dongji Chen¹, Weizuo Chen¹

Correspondence to: Weizuo Chen; E-mail: 15439951@qq.com

¹Department of Radiotherapy, Heavy Ion Center, Wuwei Cancer Hospital, Wuwei 733000, China; ²Department of Radiation Oncology, Yee Zen General Hospital, Yang Mei, Taiwan Province, China

This work was supported by Gansu Province Science and Technology Innovation Talent Plan-Western Light "Western Young Scholars" Project (No. 23JR6KH034), Gansu Provincial Party Committee Organization Department Longyuan Youth Innovation and Entrepreneurship Talent Individual Project (No. 2022LQGR29) and Wuwei Science and Technology Bureau Science and Technology Planning Project (No. WW2002064)

Abstract The use of carbon ion beam therapy for tumor treatment offers unique physical and biological advantages, high efficiency, low toxicity, and a short treatment cycle. Therefore, it is considered to be the most ideal radiation therapy for cancer in the 21st century. However, construction and equipment operation costs for a carbon ion center are prohibitive. Currently, carbon ions are only used for clinical purposes in Japan, Germany, China, Italy, Austria, and a few other countries. In Japan, patients with cancer have been treated with carbon ions since 1994, with strong positive effects. To date, over 46,800 patients worldwide have undergone carbon ion radiotherapy (CIRT) for conditions such as malignant head and neck tumors as well as lung cancer, liver cancer, pancreatic cancer, and other cancer types. We conducted a review encompassing over 20 years of global clinical experience with CIRT to summarize treatment outcomes, recent developments, and the merits of CIRT as an emerging cancer treatment modality. We also compare its efficacy and toxicity with those of photon radiotherapy. These findings can serve as a useful reference in decision making and planning regarding new heavy ion centers to better serve patients with cancer.

Keywords: carbon ion beam, carbon ion radiotherapy (CIRT), radiotherapy, cancer

肿瘤放射治疗的主要目标为不断改善射线的剂量分布,将射线剂量最大化聚焦在肿瘤上,以减轻肿瘤周围正常器官的受量;不断提高射线的生物学效应,更有效地杀伤肿瘤细胞^[1]。碳离子束放疗(carbon ion radiotherapy, CIRT)是 21 世纪最新兴的放疗方式,相较于光子在上述两个方面均具有明显优势。本文对 CIRT

临床治疗肿瘤的相关文献进行综述分析,整理治疗结果,并与光子疗效进行比较,为 CIRT 放疗的发展提供临床依据。

1 碳离子束的物理学和生物学优势

1.1 精确的剂量分布

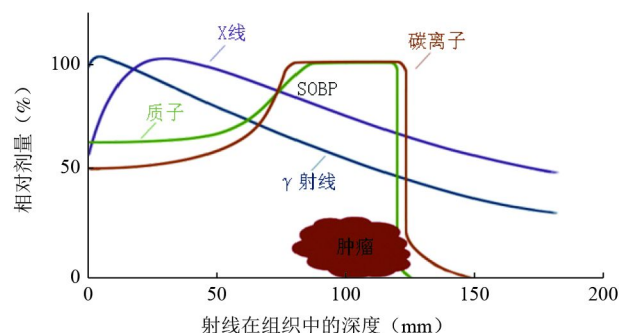
常规放射治疗采用的光子射线(γ 射线、X 射线)

作者单位:①甘肃省武威肿瘤医院重离子中心放疗科(甘肃省武威市733000);②台湾省杨梅市怡仁医院放射肿瘤科

*本文课题受甘肃省科技创新人才计划-西部之光"西部青年学者"项目(编号:23JR6KH034)、甘肃省委组织部陇原青年创新创业人才个人项目(编号:2022LQGR29)和武威市科技局科学技术计划项目(编号:WW2002064)资助

通信作者:陈威佐 15439951@qq.com

以及电子线均属低线性能量传递(linear energy transfer, LET)射线,上述射线进入人体后产生的剂量随深度的增加而呈指数衰减,杀伤癌细胞的同时,周围正常组织会吸收到比更深层肿瘤还高的射线,从而引起近、远期并发症。而碳离子束属高 LET 射线,进入组织时,在其射程末端呈现剂量反转,出现 Bragg 峰,峰区之后照射剂量骤降为 0。治疗过程中,调节 Bragg 峰位,将射线剂量最大化聚焦于靶区上,造成肿瘤细胞的最大化杀伤,同时最大限度保护周围正常组织^[2],见图 1。



SOBP: 展宽的布拉格峰

图 1 碳离子治疗的布拉格峰示意图^[2]

另外,碳离子运动方式近似直线,散射明显小于质子和光子,研究证明在 20 cm(330 MeV)深的水中,碳离子束的横向散射仅为 1.5 mm,而质子则高达 6.5 mm。因此,CIRT 具有更精确的剂量分布^[3]。

1.2 理想的生物学效应

质子和光子的相对生物学效应(relative biological effect, RBE)相似,峰区约为 1.0~1.1,其主要通过间接电离产生自由基,致使 DNA 双链或单链断裂,产生致死或亚致死性损伤;质子和光子射线对 S、G0 期及缺氧的肿瘤细胞几乎无杀伤能力,细胞周期依赖性较强。而 CIRT 的 RBE 在 Bragg 峰区为 2.5~3.0,CIRT 通过直接电离导致大量的 DNA 双链断裂,造成致死性损伤,彻底杀死肿瘤细胞。且碳离子杀伤肿瘤细胞的能力与肿瘤细胞的氧浓度、周期分布、次致死损失修复等关系较小,传统放疗分次照射的“4R 理论”不适用于碳离子^[4],见图 2。

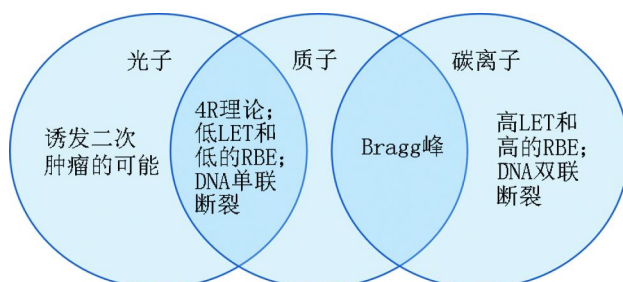


图 2 光子、质子、碳离子特性的比较^[4]

2 碳离子治疗肿瘤的临床应用现状

国际粒子治疗联合会(PTCOG)网站资料显示,截至 2023 年 10 月全球有 CIRT 治疗中心 14 家,已超

过 4.6 万余例患者接受了 CIRT 治疗。过去 CIRT 主要用于光子放疗不敏感或解剖复杂的肿瘤。随着经验的不断累积,CIRT 治疗肿瘤的数量及种类也不断被拓展。

2.1 头颈部肿瘤

头颈部腺癌是一种罕见的肿瘤,光子治疗疗效差。2003 年 11 月至 2014 年 12 月,日本多家重离子中心使用 CIRT 治疗头颈部腺癌患者 47 例,中位随访 51 个月,2 年和 5 年总生存率(overall survival, OS)分别为 87.9% 和 60.4%,2 年和 5 年局部控制率(local control rate, LCR)分别为 83.3% 和 79.3%^[5]。

2014 年德国重离子研究学会报道 CIRT 治疗 155 例颅底脊索瘤患者的研究,CIRT 中位总剂量为 60 Gy(RBE)/20 F,3、5 和 10 年的 OS 率分别为 95%、85% 和 75%,且年龄<48 岁和靶区体积>75 mL 与 LCR 和 OS 率呈显著相关性,治疗期间及治疗后未发生较重的不良反应^[6]。对比光子放疗,其 5 年 LCR 一般为 23%~66%,CIRT 已经被认为是脊索瘤的最佳放疗方式^[7]。

头颈部黏膜恶性黑色素瘤(malignant melanoma of the mucosa, MMM)对传统放疗抵抗。一项 Meta 分析共搜集 2 049 例头颈部 MMM 患者,接受根治性光子放疗的患者生存率低于单独手术或手术+放疗组^[8]。应用 CIRT 治疗后,MMM 患者的生存明显改善,一项 CIRT 联合 DAV 方案治疗 MMM 的前瞻性临床研究,共纳入 21 例 T4a/T4b 期患者,3 年 OS 率和无进展生存(progression-free survival, PFS)率分别为 49.2% 和 37.0%,3 年 LCR 为 92.3%,无 3 级以上不良事件发生^[9]。相较于普通光子放疗结果:LCR 为 0~61%,5 年 OS 率在 13%~18% 之间,碳离子在治疗 MMM 具有绝对的优势^[10]。

眼底黑色素瘤的主要治疗方式是手术摘除,但摘除眼球严重影响患者生存质量及美观。为保留眼球,近距离斑块放疗与立体定向消融放疗是可选的替代疗法。既往报道的两项研究使用立体定向消融放射治疗眼底黑色素瘤,眼球保存率为 79.7% 和 81.0%^[11-12]。日本放射线医学综合研究所(NIRS)报告了 CIRT 治疗脉络膜色素瘤的临床试验,5 年 OS 率和保眼率分别为 80.8% 和 93.1%,在 LCR 与保眼率方面,CIRT 与质子结果相似甚至更好,较高的保眼率可能是由于采用 2 野 CIRT 治疗,降低了新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)的发生率^[13]。

2.2 脑胶质瘤

脑胶质瘤是颅内最常见的原发肿瘤,全球每年发病率达 5~6/10 万^[14]。光子放射治疗合并替莫唑胺是高级别脑胶质瘤的常规治疗方式,但疗效不佳。CIRT 用于治疗脑胶质瘤始于 20 世纪 90 年代。一项高级

别脑胶质瘤放疗后 CIRT 补量的临床研究共纳入 48 例患者,其中 32 例胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM),16 例间变性星形细胞瘤,患者接受手术治疗、尼莫司汀化疗及常规光子放疗(50 Gy/25 F)后进行 CIRT 补量,根据 CIRT 剂量分为:低剂量组 16.8 Gy(RBE),中剂量组 18.4~22.4 Gy(RBE)和高剂量组 24.8 Gy(RBE),三组的中位生存期(median overall survival, mOS)分别为 7、19 和 26 个月,无严重急慢性不良反应发生,单变量分析显示,CIRT 剂量越高,疗效越好^[15]。

有研究对 30 例复发性高级别神经胶质瘤患者进行 CIRT 再程放疗,剂量为 45 Gy(RBE)/15 F,诊断为复发性高级别胶质瘤后的 mOS 为 13 个月,该研究中复发性高级别神经胶质瘤的 6、12 和 24 个月 OS 率分别为 76%、50% 和 19%,无 4 级以上不良反应出现^[16]。

高级别脑胶质瘤的治疗仍是医学难题,尤其是复发性高级别脑胶质瘤,CIRT 的出现为该患者提供了新的选择。研究显示,CIRT 还可激活恶性脑胶质瘤凋亡诱导因子相关的 Caspase 独立通道,进一步促进肿瘤细胞死亡^[4]。

2.3 乳腺癌

乳腺癌的标准治疗是手术±化疗±内分泌治疗±术后放疗。无法手术的乳腺癌患者可选择根治性放疗。日本文献报道 18 例可手术、分期 I A~III C 患者,接受光子根治性放疗,3 年 LCR 达 92%,且无皮肤晚期不良反应^[17]。另一项研究在光子根治性放疗的基础上,增加了肿瘤内过氧化氢注射或热疗,5 年 LCR 为 93.4%,同样效果较好^[18]。

2013 年 4 月日本开始了 CIRT 治疗 I 期乳腺癌的临床研究,入选标准为 cT1N0M0 期初治乳腺癌,最初总剂量为 52.8 Gy(RBE),4 次/周,后提高至 60 Gy(RBE),14 例患者入组,除 1 例三阴性患者进展外,其余 13 例始终保持完全缓解状态,治疗效果较好^[19]。研究证实,CIRT 可以作为治疗乳腺癌的可选方案^[20]。

2.4 肺癌

1994 年 NIRS 进行了 CIRT 治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)临床研究,共纳入 I 期 NSCLC 患者 179 例,5 年 LCR、OS 率分别为 88.1% 和 74.9%,结果优于常规放疗的历史值,与手术治疗效果相似^[21]。有研究报道了 CIRT 单次大剂量治疗 NSCLC 的长期随访结果,57 例 T1~2N0M0 期的 NSCLC 患者入组,单次剂量 50 Gy(RBE),中位随访时间 61 个月,3 年和 5 年 LCR 分别为 96.4% 和 91.8%,结果与手术效果相似,且未出现严重不良反应^[22]。

群马大学回顾性研究将 CIRT 大分割放疗与光子 SBRT 相比较,CIRT 有更好的 LCR,且肺损伤更小^[23],对于合并肺纤维化、肺功能较差或复发后二次放疗的

肺癌患者,治疗优势较大。

2.5 肝细胞肝癌

NIRS 最早的 CIRT 治疗肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)研究确定 52.8 Gy(RBE)/4 F 为 HCC 患者推荐的最佳治疗剂量,明确了 CIRT 的低不良反应和良好的 LCR^[24]。

高龄 HCC 患者 CIRT 治疗仍安全有效,一项研究纳入 31 例 80 岁以上 HCC 患者,结果显示两年 OS 率、LCR 和无病生存率(disease-free survival rate, DFSR)分别为 82.3%、89.2% 和 51.3%,无 2 级以上急性不良反应发生^[25]。

合并静脉癌栓的肝细胞性肝癌(locally advanced HCC, LAHCC)患者疾病复杂,治疗难度大,效果较差,而 CIRT 在治疗 LAHCC 方面的研究有了新的发现。一项评价 CIRT 治疗合并静脉癌栓的 LAHCC 患者疗效的临床研究,共纳入 11 例患者,结果显示 3 年 OS 率、LCR 和 PFS 率分别为 64%、78% 和 18%;而早期、原发病灶可切除的 LAHCC 患者手术治疗的 3 年 OS 率仅为 13%~68%^[26]。

碳离子比光子具有更优的物理及生物学效应,在>1 cm 的肝肿瘤中,正常肝脏的平均剂量可以从调强放疗的(18.8±3.7)Gy,降为 CIRT 的(12.8±2.7)Gy,这将使放射线引发的肝损伤几率从 22.3%±30.0% 下降至 1.2%±2.4%^[27]。光子 SABR/SBRT 用于 LAHCC 的根治性治疗的研究较多^[28-29]。近期一项研究提示,LAHCC 接受 SABR 光子放疗,2 年及 3 年 LCR 分别为 86.7% 与 84.2%^[30]。此与上述 CIRT 研究报告的 89.2%^[25] 相比,两者基本相似。然而 CIRT 肝损伤更低,CIRT 有望成为 LAHCC 患者治疗的更好选择。

2.6 胰腺癌

胰腺癌的碳离子治疗最能体现 CIRT 的物理学及生物学优势。胰腺癌因富含大量乏氧细胞以及其他生物学特性,对光子放疗不敏感^[31]。且其解剖位置深,周围被胃肠道等器官包绕,光子剂量明显受限。而 CIRT 治疗时胃肠道吸收的剂量远小于光子^[32]。且 CIRT 治疗胰腺癌的 RBE 比光子高 2~3 倍^[33],理论上可改善胰腺癌的预后。

NIRS 报道 CIRT 治疗可手术切除胰腺癌的临床研究,26 例患者入组,行 30.0~36.8 Gy(RBE)/8 F/2 W 的术前治疗,其中 21 例患者接受了根治性切除,根治术患者 5 年 LCR 和 OS 率分别为 100% 和 52%,有显著提高^[34]。

不可切除的胰腺癌,光子同步放化疗的 mOS 仅为 10.0~11.1 个月^[35-36]。光子治疗胰腺癌的疗效实在不佳。有研究报道了 CIRT 治疗局部晚期胰腺癌患者的多中心临床研究,入组 72 例患者,56 例患者(78%)接受同期化疗,1 年和 2 年 OS 率分别为 73% 和 46%,

mOS 为 21.5 个月,无 4~5 级不良发生^[37]。对于术后局部复发胰腺癌的研究,CIRT 也显示了较好的 LCR,但 OS 率无明显改善,究其原因可能与胰腺癌已发生远处转移相关^[38]。

2.7 前列腺癌

应用 CIRT 治疗前列腺癌的数量逐年增加。2017 年日本报道了首个 CIRT 治疗前列腺癌的前瞻性研究,共纳入 2 157 例患者,CIRT 治疗剂量包括 63~66 Gy(RBE)/20 F,57.6 Gy(RBE)/16 F,51.6 Gy(RBE)/12 F,低、中、高危患者 5 年无生化复发生存(biochemical recurrence-free survival, bRFS)率分别为 92%、89% 和 92%,5 年 LCR 分别为 98%、96% 和 99%,肿瘤特异性生存率分别为 100%、100% 和 99%^[39]。另一项研究共纳入 304 例局限期前列腺癌患者,CIRT 治疗剂量为 57.6 Gy(RBE)/16 F,根据危险因素给予雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)治疗,5 年 LCR 高达 98.4%,5 年 OS 率为 96.6%,无 3 级以上急性不良反应发生^[40]。根治性光子放疗对于前列腺癌的治疗,局部控制率与生存率均较好,碳离子的优势在于不良反应较低^[41]。

2.8 骶骨脊索瘤

骶骨脊索瘤是碳离子治疗的又一优势病种。目前,骶骨脊索瘤的主要治疗方式为手术切除,但因肿瘤体积大、易侵犯邻近结构、术后并发症的风险以及解剖的复杂性,通常很难达到根治性切除,而切缘阳性未行放疗患者的 OS 明显低于 CIRT(60.6 个月 vs. 64.7 个月)治疗,且 CIRT 后肛肠及泌尿系统不良反应发生率低于手术^[42]。一项多中心研究共纳入 219 例骶骨脊索瘤患者,CIRT 剂量为 67.2 Gy(RBE)/16 F,5 年 OS 率、PFS 率和 LCR 分别为 84%、48% 和 72%^[43]。一项研究报道 68 例 CIRT 治疗骶骨脊索瘤的治疗,5 年 LCR、PFS 率、无转移生存(metastasis-free survival, MFS)率和 OS 率分别为 53%、53%、52% 和 74%,3 级晚期不良反应发生率为 21%,骶骨闭合性不全骨折是该研究最常见的晚期不良反应^[44]。

2.9 非头颈部骨与软组织肉瘤

骨与软组织肉瘤种类繁多,个别肿瘤案例较少,传统光子放疗主要用于术前与术后的辅助治疗,可以提高 LCR 与 OS 率^[45]。根治性光子放疗主要用于无法切除的肿瘤。

有研究报道了 128 例不可手术切除的局限性中轴软组织肉瘤患者,应用 CIRT 治疗,3 年、5 年的 LCR 分别为 68% 和 65%;mOS 为 42(6~146)个月,5 年 OS 率和 DFSR 分别为 46% 和 39%,其中 43 例患者生存期超过 5 年,该结果均优于既往报道的光子放疗结果(5 年 LCR 分别为 40% 和 45%;OS 率分别为 37% 和 35%)^[46]。一项 CIRT 治疗四肢软组织肿瘤

的前瞻性临床研究,共纳入 13 例患者,CIRT 剂量为 70.4 Gy(RBE)和 67.2 Gy(RBE),中位随访时间 31.8 个月,3 年 OS 率、PFS 率、LCR 分别为 61.5%、44.9% 和 79.1%,除 3 级周围神经麻痹和关节运动障碍患者各 1 例外,无其他 3 级及以上不良反应发生^[47]。

手术是骨与软组织肿瘤的主要治疗方式,术后放疗是局部控制和功能保留的保障,CIRT 作为最新的放疗技术,对于不能手术或术后辅助放疗的骨与软组织肿瘤患者可能是更好的选择。

2.10 其他

CIRT 治疗胃肠道、宫颈、膀胱等空腔脏器肿瘤相关报道较少,究其原因主要为空腔脏器内存在气体或液体,密度不均匀,且蠕动性大,位置不易固定,导致 CIRT 治疗时射程和剂量的不确定,从而无法获得明确的疗效。因此,宫颈固定器具及膀胱定量器具等的定位、定量装置及 Space OAR(生物可吸收聚乙醇酸间隔剂)在碳离子治疗中的应用将是未来临床研究的新方向。

3 结论与展望

CIRT 相对于光子,对脑胶质瘤、头颈部肿瘤、肺癌、胰腺癌、骨与软组织肿瘤、骶尾部脊索瘤等疗效优于光子,这是基于 CIRT 的高 RBE、高 LET、Bragg 峰等独特的物理及生物学优势。在肝癌、前列腺癌的治疗疗效方面与光子相当,但不良反应明显轻于光子。对于瘤体靠近脊髓、脑干、神经、肠道等重要、敏感器官的肿瘤患者,CIRT 的不良反应明显小于光子,建议首选 CIRT 治疗。

CIRT 是集放射生物学、放射物理学、高能电子学等多学科于一体的最先进的放射治疗手段,目前正在全球推广。越来越多高质量、多中心、前瞻性临床研究报道了 CIRT 较好的疗效,随着 4D-CT、呼吸门控、主动扫描、大分割调强等先进技术的应用,不良反应的发生率已降至更低,患者体验舒适,治疗时间大幅缩短(多数患者在 3 周内完成治疗,部分患者甚至 1 天或在门诊完成治疗)。

目前,CIRT 唯一受限因素是由于设备建造和运营成本较高导致治疗费用高。今后随着建造技术的成熟会使建造和运营成本逐步下降。随着我国医保水平的提高,CIRT 在不久的将来可能成为常规的治疗手段,给肿瘤放疗带来新的变革。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] 张雁山,叶延程,张红.碳离子束放射治疗肿瘤的临床进展[J].科技促进发展,2020,16(1):18-33.
- [2] 马霄云,张雁山,张梦灵,等.重离子放射治疗靶区边缘剂量跌落分析[J].肿瘤学杂志,2021,27(5):390-394.
- [3] Tsujii H, Kamada T, Shirai T, et al. Carbon-ion radiotherapy: principles, practices, and treatment planning[M]. Tokyo: Springer, 2014:

- 121-132.
- [4] Mitchell G. The rationale for fractionation in radiotherapy[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2013, 17(4):412-417.
- [5] Saitoh JJ, Koto M, Demizu Y, et al. A multicenter study of carbon-ion radiation therapy for head and neck adenocarcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(2):442-449.
- [6] Uhl M, Mattke M, Welzel T, et al. Highly effective treatment of skull base chordoma with carbon ion irradiation using a raster scan technique in 155 patients: first long-term results[J]. *Cancer*, 2014, 120(21):3410-3417.
- [7] Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P, et al. Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6):1230-1242.
- [8] Grant-Freemantle MC, Lane O'Neill B, Clover AJP. The effectiveness of radiotherapy in the treatment of head and neck mucosal melanoma: systematic review and meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2021, 43(1):323-333.
- [9] Takayasu Y, Kubo N, Shino M, et al. Carbon-ion radiotherapy combined with chemotherapy for head and neck mucosal melanoma: prospective observational study[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(17):7227-7235.
- [10] Lazarev S, Gupta V, Hu K, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(5):1108-1118.
- [11] Eibenberger K, Dunavoelgyi R, Gleiss A, et al. Hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma: 20-year experience[J]. *Acta Oncol*, 2021, 60(2):207-214.
- [12] Van Beek JGM, van Rij CM, Baart SJ, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma: Long-term outcome and control rates[J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100:511-519.
- [13] Toyama S, Tsuji H, Mizoguchi N, et al. Long-term results of carbon ion radiation therapy for locally advanced or unfavorably located choroidal melanoma: usefulness of CT-based 2-port orthogonal therapy for reducing the incidence of neovascular glaucoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(2):270-276.
- [14] 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会.中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版)[J].中国肿瘤临床,2022,49(16):811-818.
- [15] Mizoe JE, Tsujii H, Hasegawa A, et al. Phase I / II clinical trial of carbon ion radiotherapy for malignant gliomas: combined X-ray radiotherapy, chemotherapy, and carbon ion radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(2):390-396.
- [16] Eberle F, Lautenschläger S, Engenhardt-Cabillier R, et al. Carbon ion beam reirradiation in recurrent high-grade glioma[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:633-639.
- [17] Shibamoto Y, Murai T, Suzuki K, et al. Definitive radiotherapy with SBRT or IMRT boost for breast cancer: excellent local control and cosmetic outcome[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17:153-158.
- [18] Shibamoto Y, Takano S, Iida M, et al. Definitive radiotherapy with stereotactic or IMRT boost with or without radiosensitization strategy for operable breast cancer patients who refuse surgery[J]. *J Radiat Res*, 2022, 63(6):849-855.
- [19] Karasawa K, Omatsu T, Shiba S, et al. A clinical study of curative partial breast irradiation for stage I breast cancer using carbon ion radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):265.
- [20] Malouff TD, Mahajan A, Mutter RW, et al. Carbon ion radiation therapy in breast cancer: a new frontier[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 181(2):291-296.
- [21] Jun-Ichi S, Katsuyuki S, Tatsuji M, et al. Hypofractionated carbon-ion radiotherapy for stage I peripheral nonsmall cell lung cancer (GUNMA0701): prospective phase II study[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(15):6644-6650.
- [22] Ono T, Yamamoto N, Nomoto A, et al. Long term results of single-fraction carbon-ion radiotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 13(1):112.
- [23] Miyasaka Y, Komatsu S, Abe T, et al. Comparison of oncologic outcomes between carbon ion radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2):176.
- [24] Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2004, 59(5):1468-1476.
- [25] Shiba S, Abe T, Shibuya K, et al. Carbon ion radiotherapy for 80years or older patients with hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):721.
- [26] Shiba S, Shibuya K, Okamoto M, et al. Clinical impact of Hypofractionated carbon ion radiotherapy on locally advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):195.
- [27] Sun JY, Wang Z, Sheng Y, et al. Indications of IMRT, PRT and CIRT for HCC from comparisons of dosimetry and normal tissue complication possibility[J]. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 2022, 198(4):361-369.
- [28] Eriguchi T, Tsukamoto N, Kuroiwa N, et al. Repeated stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2021, 11(1):44-52.
- [29] Loi M, Comito T, Franzese C, et al. Stereotactic body radiotherapy in hepatocellular carcinoma: patient selection and predictors of outcome and toxicity[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(3):927-936.
- [30] Shanker MD, Moodaley P, Soon W, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of local control, survival and toxicity outcomes[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2021, 65(7):956-968.
- [31] Seshacharyulu P, Baine MJ, Soucek JJ, et al. Biological determinants of radioresistance and their remediation in pancreatic cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(1):69-92.
- [32] Yu Z, Hong ZS, Zhang Q, et al. Proton and carbon ion radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: a phase I dose escalation study[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(3):470-476.
- [33] Sudo M, Tsutsui H, Hayashi S, et al. Autophagy inhibition increased sensitivity of pancreatic cancer cells to carbon ion radiotherapy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2023, 57(4):212-225.
- [34] Shinoto M, Yamada S, Yasuda S, et al. Phase I trial of preoperative, short-course carbon-ion radiotherapy for patients with resectable pancreatic cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(1):45-51.
- [35] Loehrer PJ, Feng Y, Cardenas H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(31):4105-4112.
- [36] Herman JM, Wild AT, Wang H, et al. Randomized phase III multi-institutional study of TNFerade biologic with fluorouracil and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: final results[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7):886-894.
- [37] Kawashiro S, Yamada S, Okamoto M, et al. Multi-institutional study of carbon-ion radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: Japan carbon-ion radiation oncology study group (J-CROS)

- study 1 403 pancreas[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2018, 101(5):1212-1221.
- [38] Liermann J, Ben-Josef E, Syed M, et al. Carbon ion radiotherapy as definitive treatment in locally recurrent pancreatic cancer[J]. *Strahlenther Onkol*, 2022, 198(4):378-387.
- [39] Nomiya T, Tsuji H, Kawamura H, et al. A multi-institutional analysis of prospective studies of carbon ion radiotherapy for prostate cancer: a report from the Japan Carbon ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS)[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 121(2):288-293.
- [40] Kawamura H, Kubo N, Sato H, et al. Moderately hypofractionated carbon ion radiotherapy for prostate cancer; a prospective observational study "GUNMA0702"[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):75.
- [41] Li MX, Li XX, Yao L, et al. Clinical efficacy and safety of proton and carbon ion radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:709530.
- [42] Yolcu YU, Zreik J, Wahood W, et al. Comparison of oncologic outcomes and treatment-related toxicity of carbon ion radiotherapy and en bloc resection for sacral chordoma[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(1):e2141927.
- [43] Demizu Y, Imai R, Kiyohara H, et al. Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma: a retrospective nationwide multicentre study in Japan[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 154:1-5.
- [44] Bostel T, Mattke M, Nicolay NH, et al. High-dose carbon-ion based radiotherapy of primary and recurrent sacrococcygeal chordomas: long-term clinical results of a single particle therapy center[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):206.
- [45] Allignet B, Waissi W, Geets X, et al. Long-term outcomes after definitive radiotherapy with modern techniques for unresectable soft tissue sarcoma[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 173:55-61.
- [46] Imai R, Kamada T, Araki N, et al. Carbon ion radiotherapy for unresectable localized axial soft tissue sarcoma[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9):4308-4314.
- [47] Takakusagi Y, Serizawa I, Koge H, et al. Clinical outcomes of scanning carbon-ion radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(7):3701-3706.

(2023-06-21 收稿)

(编辑: 孙喜佳 校对: 周晓颖)

作者简介

潘婷婷 专业方向为恶性肿瘤的放射治疗。

E-mail: 286196481@qq.com



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤临床》文章推荐: 免疫治疗联合化疗能否作为胃/胃食管结合部腺癌术后辅助治疗方案-ATTRACTION-5 研究结果解析

Checkmate-649 研究奠定了晚期胃癌一线免疫+化疗作为其标准治疗模式的基石。近年来, 免疫治疗在局部进展期胃癌围手术期治疗中的临床意义也在积极探索中, 免疫治疗的时机是需要明确的关键问题。术前新辅助免疫治疗和术后辅助免疫治疗之间如何选择, 哪种模式更好? 在亚洲国家和地区中, 特别是日本, D2 胃癌根治术后辅助化疗是标准治疗方案。免疫联合化疗用于术后辅助治疗是否能提高患者的远期生存是临床热点之一。ATTRACTION-5 研究为首项评估免疫检查点抑制剂联合化疗(N+C)术后辅助治疗 pⅢ期 G/GEJ 腺癌安全性和有效性的Ⅲ期研究。2023 年第 50 卷第 15 期《中国肿瘤临床》的研究动态栏目刊发了由天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科梁寒教授撰写的《免疫治疗联合化疗能否作为胃/胃食管结合部腺癌术后辅助治疗方案-ATTRACTION-5 研究结果解析》一文, 该文报道了 2023 年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议关于的 ATTRACTION-5 初步研究结果, 希望对此治疗方案的研究与应用提供参考。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公众号(扫描文章下方二维码)查看。

