

# 碳离子治疗恶性肿瘤研究进展

陈威佐<sup>1</sup>,唐君霞<sup>2</sup>,赵 达<sup>3</sup>,关泉林<sup>3</sup>,潘婷婷<sup>2</sup>

(1. 甘肃省武威肿瘤医院,甘肃 武威 733000;2. 兰州大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730000;  
3. 兰州大学第一医院,甘肃 兰州 730000)

**摘要:**碳离子束放射治疗因其精确的剂量分布、理想的生物效应及动态束流监控等优点,在强力杀伤肿瘤的同时可明显降低对正常组织的损伤及缩减治疗时间,对腺样囊性癌、骨肉瘤、软骨肉瘤、肝细胞肝癌等的治疗疗效被广泛认可,该项技术在德国、日本等国家发展较迅速,我国目前正处于临床试验阶段。文章就碳离子治疗肿瘤的原理、优势及临床研究现状进行综述。

**关键词:**碳离子束;恶性肿瘤;肺癌;肝癌;放射治疗

中图分类号:R730.55 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)03-0208-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.03.A009

## Progress of Carbon Ion Beam Radiotherapy for Cancer

CHEN Wei-zuo<sup>1</sup>,TANG Jun-xia<sup>2</sup>,ZHAO Da<sup>3</sup>,GUAN Quan-lin<sup>3</sup>,PAN Ting-ting<sup>2</sup>

(1. Gansu Heavy Ion Hospital, Wuwei tumor Hospital, Wuwei 733000, China; 2. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** Carbon ion beam radiotherapy (C-ion RT, CIRT) has the advantages of precise dose distribution, ideal biological effects, and dynamic beam monitoring, which can significantly decrease the damage to normal tissues while killing tumors strongly and reduce the treatment time. The treatment efficacy of CIRT for adenoid cystic carcinoma, osteosarcoma, hepatocellular carcinoma are well acknowledged. CIRT is thus quickly developed in German, Japan, and other countries, however, it is still in clinical trial stage in China. This article reviews the principle, advantages and clinical research status of CIRT for tumors.

**Key words:** Carbon ion beam; cancer; lung cancer; liver cancer; radiotherapy

一直以来,恶性肿瘤都是威胁全球人类健康的重要疾病,2015年全球疾病负担研究项目数据显示,肿瘤是全球范围内第2大死因<sup>[1]</sup>。恶性肿瘤的主要治疗方式包括外科疗法、化学疗法、放射疗法等,其中放射疗法在肿瘤综合治疗中一直处于不可取代的重要地位。常规放射治疗目前发展到调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)、图像引导放疗(image guided radiation therapy, IGRT)、容积调强放疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)等精确放疗,对正常组织的损伤较前明显减少,放疗副反应也明显降低,但仍未达到让人满意的程度,近年来,重离子放疗成为肿瘤放射治疗的前沿技术,其潜在优势不断被挖掘,治疗肿瘤的疗效也进一步被肯定。

收稿日期:2018-11-01;修回日期:2018-12-12  
通信作者:潘婷婷, E-mail: 286196481@qq.com

## 1 碳离子治疗肿瘤的原理

重离子是指重于元素周期表中2号元素氦并被电离的粒子。运用离子束轰击金靶,并以弹性散射后的离子束作为辐射源,利用Q3D磁谱仪的主四极和多极磁场的散焦作用,使散射离子束在垂直和水平方向均匀散开,并通过波速散射和波速扫描的方法,使离子束均匀准确地辐照在肿瘤区域<sup>[2]</sup>。

作为当前最热门研究的重离子,碳离子具有高的线性能量传递(linear energy transfer, LET),在穿透的路径上,碳离子能产生很强的局部电离,与传统光子辐射相比,能诱导更严重的辐射损伤。电离辐射通过直接和间接作用,引起DNA分子碱基位点损伤,导致DNA单链断裂(single-strand breaks, SSBs)或双链断裂(double-strand breaks, DSBs)<sup>[3]</sup>。有证据显示,高LET辐射能诱导肿瘤细胞在DNA局部产

生两个或更多损伤<sup>[4]</sup>,以上损伤被称为 DNA 团簇损伤,这种损伤通过影响修复酶与 DNA 片段结合,来阻碍肿瘤细胞 DNA 修复,进而导致细胞死亡或错误修复。碳离子辐照则是通过上述团簇损伤来杀伤肿瘤细胞,传统低 LET 辐射的 X 线,对肿瘤细胞损伤主要以独立的 DNA 单链或双链破坏为主,而肿瘤细胞可对这种损伤进行高保真修复,但对于重离子导致的更复杂多样的 DNA 团簇损伤,就不太可能修复,DNA 团簇损伤是碳离子杀伤肿瘤细胞的重要机制<sup>[5]</sup>。

## 2 碳离子治疗恶性肿瘤的优势

作为当今医学研究前沿热点,碳离子治疗恶性肿瘤有传统放射疗法不可比拟的优势,其中包括精确的剂量分布,强大的肿瘤细胞杀伤力及碳离子束流的可监控性等,将碳离子上述物理及生物学优势充分利用于恶性肿瘤的治疗,则可产生治疗效果好,不良反应轻,定位准确等一系列临床优势。

### 2.1 肿瘤定位准确,周围组织损伤减少

倒转剂量分布(inversed dose profile)是碳离子的重要特性。碳离子束属于高 LET 射线,即在贯穿靶物时,与靶原子核外电子不断碰撞,造成能量损耗,并且离子能量越低,碰撞概率也越大。因此,离子在射程末端就形成了一个高剂量的能量损失峰,叫布拉格峰(Bragg peak),峰前区能量低且平坦段为坪区,峰后能量则骤降。坪区的 LET 低于 X 线,峰区则远高于 X 线,利用此特点,并调整 Bragg 峰的宽度及初始能量,通过加速器使碳离子束的布拉格峰准确分布在肿瘤上,进而最大程度杀伤肿瘤,而对坪区正常组织影响不大,结合 Bragg 峰的骤降特性,碳离子束辐照时肿瘤周围正常组织损伤较常规放疗均减少<sup>[6]</sup>。

### 2.2 对肿瘤杀伤力大,氧依赖性小

放射治疗主要以损伤肿瘤细胞 DNA 来达到治疗的效果。常规放射线多数情况下,在 G<sub>0</sub> 期以外的细胞周期内通过射线与细胞内的水和氧等相互作用,产生自由基,间接损伤 DNA 单链,这种损伤比较单一,且氧依赖性强(乏氧环境下自由基产生少),肿瘤组织可启动修复机制对该损伤进行有效的修复。而碳离子束因其高 LET 特性,可在细胞周期任意阶段,致使肿瘤细胞 DNA 产生复杂的团簇损伤,这种损伤很难被修复,且氧依赖性低,所以碳离子对通常

的恶性肿瘤,甚至是抗辐射的乏氧肿瘤细胞均产生强大的杀伤力,降低肿瘤复发率<sup>[7,8]</sup>。

### 2.3 对治疗的实时观察

在碳离子 Bragg 峰跌落临近结束段,由 <sup>10</sup>C 和 <sup>11</sup>C 形成一个低剂量拖尾区,该区域可产生正电子束,被 PET 监测,进而追踪到碳离子束在人体内分布情况,对患者治疗进行实时观察和控制,以达到最佳治疗效果,这是碳离子特有的性质<sup>[9]</sup>。

## 3 碳离子治疗恶性肿瘤临床现状

20 世纪 70 年代,美国劳伦斯伯克利国家实验室(Lawrence Berkeley National Laboratory, LBNL)第 1 个将重离子治疗肿瘤运用于临床试验,并获得显著疗效,之后,日本、德国和中国也相继展开了肿瘤重离子治疗的临床研究,迄今为止,接受碳离子束治疗的肿瘤超过 2.4 万人次<sup>[10]</sup>。碳离子束治疗恶性肿瘤的数量及种类不断被拓展。

### 3.1 头颈部及颅底肿瘤

近 20 年间,日本国立放射线医学综合研究所(National Institute of Radiation Medicine, NIRS)间断对碳离子束放射治疗头颈部肿瘤进行临床研究,其中包括 175 例腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)、102 例恶性黏膜黑色素瘤(mucosal malignant melanoma, MM)、50 例腺癌,分别位于鼻旁窦、鼻腔、大唾液腺、口腔、喉部等,其中有近 74% 的肿瘤无法行手术治疗,5 年局部控制率(local control rate, LCR)分别为 74%、79%、81%,5 年总生存率(overall survival rate, OSR)分别为 72%、33%、57%<sup>[9]</sup>。另一项研究,共纳入 76 例颅底恶性肿瘤患者,包括 44 例脊索瘤,14 例软组织肉瘤,9 例嗅神经母细胞瘤,7 例恶性脑膜瘤,1 例巨细胞瘤和 1 例神经内分泌癌,在 NIRS 中使用碳离子治疗,5 年 LCR 和 OSR 分别为 88% 和 82%,全部患者均未出现严重不良反应<sup>[11]</sup>。对碳离子治疗腮腺癌的临床试验,共纳入 46 例患者,其中 16 例腺样囊性癌,8 例腺癌,8 例黏膜上皮癌,14 例其他类型癌,T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4a</sub>、T<sub>4b</sub> 的病例数分别为 3 例、18 例、8 例和 17 例,1 例患者为术后肿瘤残存,20 例为术后局部复发,其余患者为首次治疗,中位随访时间 62 个月,5 年 LCR、OSR 分别为 74.5% 和 70.1%,碳离子辐照前 30 例患者未出现面

神经麻痹,治疗后 25 例仍正常<sup>[12]</sup>。

目前,头颈部及颅底恶性肿瘤的主要治疗方式为手术切除,但对于浸润较深和位置较特殊的肿瘤,完全切除较为困难,且手术治疗有时会损坏患者面容,严重影响患者生存质量,故需借助放疗来提高 LCR。而部分肿瘤对常规射线有抵抗性,如脊索瘤、腺样囊性癌等,需要 60Gy 或以上的剂量才能达到局部控制的疗效<sup>[13]</sup>,常规放疗受周围危险器官(脊髓、脑干、视神经通路等)的影响不能安全释放这种剂量水平,碳离子束则能在不损伤周围危险器官、不改变患者面容的前提下达到局部控制疗效。基于上述优势,碳离子束单独或结合手术等其他治疗方式将是头颈部及颅底恶性肿瘤治疗的必然趋势。

## 3.2 胸腹部肿瘤

### 3.2.1 肺癌

日本一项单独使用碳离子束治疗 I 期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的临床研究,共纳入 218 例患者,治疗剂量为 28~50Gy,平均年龄为 75 岁, T<sub>1</sub> 期患者 123 例, T<sub>2</sub> 期 95 例,组织学类型为腺癌 146 例、鳞状细胞癌 68 例、大细胞癌 3 例和黏膜上皮癌 1 例,其中 61.5% 的患者经评价无法行手术治疗,平均随访时间为 57.8 个月。5 年 OSR 为 49.4%。LCR 为 72.7%。治疗剂量在 ≥36Gy 和 <36Gy 的患者,LCR 存在显著统计学差异,20 例治疗剂量在 48~50Gy 之间的患者中,5 年的 LCR 为 95.0%,5 年 OSR 为 69.2%,无进展生存率(progress free survival rate, PFSR) 为 60.0%(中位随访时间为 58.6 个月),随着治疗剂量的增加,LCR 也相对增高,其中不良反应均可接受<sup>[14]</sup>。目前,对肺癌的单次剂量爬坡研究正在进行。

碳离子束放射治疗对 NSCLC 患者正常肺组织损伤较小,放疗后肺纤维化发病率相对常规放疗较低,具有一定的治疗优势。但肺属于呼吸动度较大的器官,碳离子束放疗单次分割剂量较大,治疗过程中如何更精确跟踪肿瘤组织及如何确定照射的预防区域是目前研究的新方向。

### 3.2.2 食管癌

NIRS 在 2004~2008 年期间对可切除食管癌进行术前碳离子放射治疗的 I/II 期临床试验,共纳入 31 例患者,根据日本食管癌分期第 9 版对患者进行分期,其中 10 例患者为 I 期,14 例 II 期,7 例为 III

期。治疗剂量从 28.8Gy 升至 36.8Gy,在碳离子治疗评估后的 4~8 周,进行手术,随后进行病理评估,31 例患者中有 12 例完全缓解(complete response, CR),13 例部分缓解(partial remission, PR),其中 12 例达到了病理 CR, I 期、II 期、III 期患者的 5 年 OSR 分别为 90%、77% 和 33%,5 年 PFSR 分别为 80%、69%、17%,除 1 例患者出现的急性呼吸窘迫综合征与治疗关系不确定之外,其余患者均未出现不可控制的不良反应,之后随诊观察,31 例患者中 11 例复发,复发原因考虑与淋巴结转移有关<sup>[15]</sup>,目前针对化疗与碳离子束同步治疗食管癌的临床试验正在进行,而治疗过程中化疗药物剂量及碳离子束的缩减比例需大量临床研究验证。

### 3.2.3 肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)

局部 HCC 的标准治疗方式包括手术、肝移植、射频消融、肝动脉栓塞等,具体治疗方式根据患者及具体肿瘤情况决定,当患者不符合或拒绝上述治疗方式时,可用放射治疗替代,NIRS 自 1995 年开始研究应用碳离子治疗 HCC<sup>[16]</sup>,<sup>15</sup>Fr/5W 为最初临床研究方案,目前缩短到 4Fr/1W。2003~2012 年间,纳入 133 例 HCC 患者接受碳离子治疗,分为高剂量组(42.8~45.0Gy)和低剂量组(≤42.8Gy),并给予 2Fr 的临床治疗方案,治疗总剂量分布在 32.0~45.0Gy 之间,两组治疗均未对肝功能产生明显影响,高剂量组的 1 年、3 年 LCR 分别为 98% 和 83%,低剂量组为 90% 和 76%,两组数据差异无统计学意义,但高剂量组和低剂量组的 3 年 OSR 分别为 71%、59%,差异有统计学意义,并对高剂量组进行亚组分析,显示 LCR 与 HCC 体积大小无紧密联系<sup>[17]</sup>。一项关于质子重离子与光子放疗疗效与安全性的荟萃分析,共纳入 73 项队列研究,其结果显示质子重离子组的总体生存期及 LCR 均优于常规放疗组<sup>[18]</sup>。正常肝脏属于放射敏感器官,全肝照射大于 40Gy 时,有 75% 的患者会出现肝功能不全,而肝脏肿瘤的放疗致死量约为 60Gy/6W,常规放疗对正常肝脏组织损伤较大,碳离子束治疗相对于光子放疗可以给出更高的处方剂量,并且其安全性优于光子放疗,但治疗成本较高,且只有少数国家可实施重离子治疗。

### 3.2.4 胰腺癌

胰腺癌常规治疗方式为手术,而术前放化疗可提高肿瘤切除率,但因胰腺周围器官(如十二指肠)

的耐受剂量低,给常规放疗带来一定难度,而碳离子因其剂量锐减特性可在高剂量治疗肿瘤的同时降低危及器官(organs-at-risk,OARs)的受量。一项术前短疗程碳离子治疗胰腺癌的研究,共纳入26例,其中II A期15例,II B期11例,治疗方案为8Fr/2W,总剂量在30~36.8Gy之间,碳离子治疗2~4周后行手术切除,有5例患者因出现远处转移或拒绝而未行手术治疗之外,其余21例患者5年LCR为100%,5年OSR为52%<sup>[19]</sup>。研究碳离子联合吉西他滨治疗胰腺癌的最大耐受剂量的临床试验,该试验共纳入76例局部晚期胰腺癌患者,分两个阶段进行,第一阶段,碳离子治疗剂量固定为43.2Gy,将吉西他滨用量由400mg/m<sup>2</sup>到1000mg/m<sup>2</sup>,以300mg/m<sup>2</sup>标准增加剂量;第二阶段,吉西他滨用量固定为1000mg/m<sup>2</sup>,碳离子束照射剂量由45.6~55.2Gy,以5%的增量爬坡,结果显示,吉西他滨全量(1000mg/m<sup>2</sup>)时碳离子束的安全治疗剂量为55.2Gy,所有患者和高剂量组患者的2年OSR分别为35%和48%,仅1例患者在碳离子治疗10个月后发现3级胃溃疡伴出血<sup>[20]</sup>。

### 3.2.5 胆管癌

一项大分割碳离子放射治疗局部晚期、不能手术胆管癌患者的临床研究,共纳入7例患者,其中2例为I期,1例II期,1例III期,3例IV A期,治疗剂量为52.8Gy或60Gy,肝内病例给予4Fr,肝胃间病例给予12Fr,中位随访时间16个月,7例患者中有5例获得了局部控制,7例患者中有6例患者存活,未见3级以上不良反应,该试验得到了与常规放疗相似的LCR,但不良反应明显低于常规放疗<sup>[21]</sup>。胆管癌是一种相对罕见的恶性肿瘤,它起源于胆管上皮,通常预后不良,且该疾病进展速度快,症状不明显,大多数患者确诊时已失去手术机会,而碳离子束治疗可缩短治疗时间,与常规放疗相比较能明显降低不良反应,可作为胆管癌新的治疗方向进行研究。

## 3.3 骨与软组织肉瘤

### 3.3.1 骨肉瘤

骨肉瘤是好发于儿童和青少年的一种恶性肿瘤,尽管多药化疗和改进的外科治疗已经使整体存活率提高到65%~70%<sup>[22]</sup>,但部分肿瘤因特殊的解剖部位使得手术治疗受到限制,放化疗联合则成为不能手术患者的首选治疗方式。骨肉瘤对常规放射线敏感性差,故碳离子辐照可作为新治疗手段。NIRS自1996年6月~2009年7月期间应用碳离子治疗

不能手术骨肉瘤患者共78例,肿瘤位于骨盆区域61例,脊柱或椎旁15例,其他区域2例,病理分型为骨母细胞型36例,软骨母细胞型16例,纤维母细胞型14例,其他类型12例,碳离子治疗剂量为52.8~73.6Gy,16Fr,治疗后78例患者的中位生存时间达28个月(2~166个月),5年OSR、PFSR、LCR分别是33%、23%、62%,且单变量和多变量分析显示临床靶区(clinical target volume,CTV)是影响LCR及OSR的重要因素,其中38例CTV<500cm<sup>3</sup>的患者,5年OSR、LCR分别为46%、88%,而另外40例CTV≥500cm<sup>3</sup>患者5年OSR、LCR则为19%、31%<sup>[23]</sup>。

### 3.3.2 软骨肉瘤

软骨肉瘤约占骨骼肉瘤的20%,是原发于骨的第二常见恶性肿瘤。日本一项对比手术与碳离子束治疗软骨肉瘤的临床试验,共纳入31例患者,接受手术治疗组24例,碳离子束治疗7例(70.4Gy/16Fr,4W),结果显示,治疗过程(手术或碳离子治疗)并没有影响整体OSR( $P=0.347$ )。但手术患者与碳离子治疗患者相比,其功能受损严重( $P=0.03$ )<sup>[24]</sup>。另一项研究分析了碳离子治疗对颅底软骨肉瘤的疗效,该研究共收集未手术或手术不彻底的颅底软骨肉瘤患者79例,其中男性39例,女性40例,中位年龄分别为39岁(16~76岁)、45岁(16~81岁),碳离子束平均治疗剂量为60Gy(57~69Gy),中位随访时间为91个月(3~175个月),10年LCR及OSR分别为88%、78.9%,且观察到与基线(73.4%)相比,碳离子治疗后7~10年的颅神经缺陷(45.5%~53.3%)得到临床改善<sup>[25]</sup>。

### 3.3.3 骶骨脊索瘤

1996~2013年间,一个独立研究所使用碳离子放射治疗骶骨脊索瘤患者188例,平均年龄为66岁,治疗方案如下:中位CTV为345cm<sup>3</sup>,61例患者给予67.2Gy/16Fr,74例患者为70.4Gy/16Fr,7例患者为73.6Gy/16Fr,1例患者为64.0Gy/16Fr,中位随访时间为62个月(6.8~147.5个月),结果显示,5年LCR、OSR和PFSR分别为77.2%、81.1%和50.3%,41例患者有局部复发,性别、肿瘤体积和辐射剂量与LCR无紧密联系,6例患者发生周围神经3级毒性,2例患者发生皮肤4级毒性,治疗后,188例患者中97%的患者能正常行走<sup>[26]</sup>。

部分骨恶性肿瘤具有较强的放射耐受性,对常

规光子放射治疗不敏感,与光子放射治疗相比,碳离子放射治疗具有更好的肿瘤剂量分布。在达到相同甚至更佳的治疗疗效下,不损伤患者的机体功能。故碳离子束放射治疗将为骨恶性肿瘤患者术后或不能手术患者带来新的福音,但仍需要大量多中心临床研究来证实该结果。

### 3.4 其他肿瘤

#### 3.4.1 前列腺癌

NIRS 从 1995 年开始对碳离子束治疗前列腺癌进行临床研究,迄今为止,已有 1700 余例前列腺癌患者接受碳离子束治疗,且因其不良反应少、治疗效果明显而继续被推广<sup>[27]</sup>。一项来自日本碳离子放射肿瘤学研究组(J-CROS)的报告对使用碳离子治疗前列腺癌进行多中心、前瞻性分析,该研究纳入 T<sub>1b</sub>~T<sub>2a</sub>、T<sub>2b</sub>、T<sub>2c</sub>~T<sub>3b</sub> 的患者分别为 1210 例 (56.1%)、73 例 (3.4%)和 874 例(40.5%),共 2157 例,按 D'Amico 风险分级标准将患者分为低危、中危、高危组,各组人数分别为 1215 例 (56.3%)、679 例 (31.5%)、263 例(12.2%),研究结果显示,各组 5 年生物学无复发生存率 (biochemical recurrence-free survival, BRFS) 分别是 92%、89%和 92%,5 年 LCR 分别为 98%、96%、99%,5 年 OSR 分别为 100%、99%、96%,所有患者均未出现不可控的不良反应<sup>[28]</sup>。碳离子治疗前列腺癌的疗效有目共睹,主动扫描保护尿道及更短程的治疗方案将为碳离子束治疗前列腺癌患者提供更高的安全保障。

#### 3.4.2 宫颈癌

随机临床试验和与宫颈癌相关的荟萃分析表明,与单独放疗相比,结合化疗可改变宫颈癌患者的 LCR 及 OSR,腔内的近距离放射治疗在治疗子宫癌患者中起着重要的作用,但常规的腔内治疗,在多发或体积较大的肿瘤中无法提供足够照射剂量,因此需要体外辐照支持,而碳离子放射治疗的疗效明显优于已报道的最好的 X 线疗效。1995~2013 年, NIRS 用碳离子放射治疗 197 例晚期宫颈癌患者,治疗方案为 62.4~74.4Gy/20Fr,明确了碳离子放射治疗为治疗晚期宫颈癌安全、有效的短程疗法<sup>[29]</sup>。于 2010 年 2 月完成的使用碳离子放射治疗宫颈癌的临床研究,共纳入 58 例晚期宫颈腺癌患者,其中 II B、III B 和 IV A 期患者分别为 20 例、35 例和 3 例,肿瘤中位大小是 5.5cm (3.0~11.8cm),27 例患者有益

腔淋巴结转移,中位随访时间是 38 个月,5 年 LCR 及 OSR 分别为 54.5%和 38.1%,除 1 例 4 级直肠并发症需手术治疗外,其余患者均未见明显不良反应<sup>[30]</sup>。碳离子辐照结合化疗治疗宫颈癌的临床试验也正在进行,而化疗的最优方案是目前研究的主流方向。

#### 3.4.3 眼底黑色素瘤

尽管眼底黑色素瘤的发病率很低,但它仍是成人眼部较常见肿瘤,治疗方式主要是眼球摘除术,虽然这是一种成功的治疗策略,但丧失眼球及视力让很多患者难以接受,而放疗或可在保护眼球及视力的同时根除肿瘤。至 2013 年 2 月,有 127 例局部晚期或不宜手术的脉络膜黑色素瘤患者在 NIRS 接受碳离子束治疗,结果显示,5 年 OSR 为 80.8%,保眼率高达 93.1%<sup>[31]</sup>。因缺乏相关临床试验,碳离子束放疗是否可取代手术成为眼底黑色素瘤最佳治疗方式还需进一步研究

#### 3.4.4 妇科黑色素瘤

碳离子放射治疗是治疗恶性黑色素瘤的一种先进疗法。Karasawa 等<sup>[32]</sup>报道,2004 年 11 月~2012 年 10 月间,共有 23 例妇科黑色素瘤患者接受碳离子治疗,14 例位于阴道,6 例位于外阴,3 例在子宫内,23 例患者中,22 例患者辐照剂量为 57.6Gy,1 例患者 64Gy,其中 11 例患者结合化疗和干扰素治疗,中位随访时间为 17 个月 (6~53 个月),3 年 LCR 和 OSR 分别为 49.9%和 53.0%。碳离子放射治疗可能成为妇科黑色素瘤的一种非侵入性治疗方法。

## 4 展 望

碳离子放射治疗在医学中的地位和未来的发展潜力不容小觑,它是集放射生物学、加速器物理学和放射肿瘤学等多学科于一体的先进治疗手段。碳离子放射治疗具有独特的物理学和生物学优势,在强力杀伤肿瘤细胞的同时对周围正常组织损伤小,并因大分割治疗而缩短肿瘤患者住院时间。随着呼吸门控、主动扫描等技术的发展和经验的积累,碳离子束治疗肿瘤的种类也在不断增多,除常见肿瘤外,对射线抗拒肿瘤、二次放疗肿瘤及复杂解剖部位肿瘤的治疗均具有独特疗效。在碳离子放射治疗的优势发展中,仍有许多问题处于摸索阶段:①部分肿瘤临床试验数据较少,治疗剂量及方案不够明确;②胃、

肠肿瘤碳离子放射治疗过程中如何更好地保护正常空腔脏器的问题；③碳离子放疗结合化疗时化疗方案及药物剂量如何确定等。所以，如何将碳离子治疗与先进的影像学追踪等先进技术更完美地结合，来确保碳离子在肿瘤治疗过程中将其独特的优势完全发挥，及针对不同肿瘤及治疗剂量疗效关系的大样本、多中心随机对照实验等，都是我们未来研究的新方向。我国甘肃省重离子医院已于2017年正式筹建完成，为国内首家以碳离子束治疗肿瘤的临床医院，目前设备已调试成功，正处于临床试验阶段，相信碳离子放射治疗将是恶性肿瘤治疗新的转折点。

### 参考文献：

- [1] Collaborators MCO. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1459–1544.
- [2] Zhang HY. Principle and application suggestion in cancer treatment of neutron/proton and heavy ion [J]. *Technology and Innovation*, 2018, 2: 1–4. [张涵瑜. 中子、质子、重离子治癌的原理及应用建议[J]. *科技与创新*, 2018, 2: 1–4.]
- [3] Blaisdell JO, Harrison L, Wallace SS. Base excision repair processing of radiation-induced clustered DNA lesions[J]. *Radiat Protect Dosimetry*, 2001, 97(1): 25–31.
- [4] Brenner DJ, Ward JF. Constraints on energy deposition and target size of multiply damaged sites associated with DNA double-strand break[J]. *Int J Radiat Biol*, 1992, 61(6): 737–748.
- [5] Hada M, Sutherland B M. Spectrum of complex DNA damages depends on the incident radiation[J]. *Radiat Res*, 2006, 165(2): 223–230.
- [6] Xie JX, Zhang L. The application of proton/heavy ion radiotherapy techniques [J]. *China Medical Device Information*, 2017, 1: 1–4. [谢俊祥, 张琳. 质子/重离子放射治疗技术及应用[J]. *中国医疗器械信息*, 2017, 1: 1–4.]
- [7] Sunada S, Hirakawa H, Fujimori A, et al. Oxygen enhancement ratio in radiation-induced initial DSBs by an optimized flow cytometry-based gamma-H2AX analysis in A549 human cancer cells[J]. *Radiat Res*, 2017, 188(5): 591–594.
- [8] Cui X, Oonishi K, Tsujii H, et al. Effects of Carbon ion beam on putative colon cancer stem cells and its comparison with X-rays[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(10): 3676–3687.
- [9] Zhang YS, Wang HJ, Ye YC, et al. Clinical progress of Carbon ion beam radiotherapy for tumor[J]. *Medical Recapitulate*, 2017, 20: 4033–4038. [张雁山, 王慧娟, 叶延程, 等. 碳离子束放射治疗肿瘤的临床进展 [J]. *医学综述*, 2017, 20: 4033–4038.]
- [10] Kamada T. Clinical experience with Carbon-ions[EB/OL]. [https://ptcog.ch/archive/conference\\_p&t&v/PTCOG\\_56/Kamada.mp4](https://ptcog.ch/archive/conference_p&t&v/PTCOG_56/Kamada.mp4), 2017–07–20.
- [11] Hirohiko T, Tadashi K. A review of update clinical results of Carbon ion radiotherapy [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(8): 670–685.
- [12] Koto M, Hasegawa A, Takagi R, et al. Definitive Carbon-ion radiotherapy for locally advanced parotid gland carcinomas[J]. *Head Neck*, 2017, 39(4): 724–729.
- [13] Takagi M, Demizu Y, Nagano F, et al. Treatment outcomes of proton or Carbon ion therapy for skull base chordoma: a retrospective study [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 232.
- [14] Yamamoto N, Miyamoto T, Nakajima M, et al. A dose escalation clinical trial of single-fraction Carbon ion radiotherapy for peripheral stage I non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 12(4): 673–680.
- [15] Yasunori A, Shigeo Y, Matsuo N, et al. A phase I/II clinical trial of preoperative short-course Carbon-ion radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(8): 750–755.
- [16] Goro K, Hiroto K, Shigeo Y, et al. Progressive hypofractionated Carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: combined analyses of 2 prospective trials [J]. *Cancer*, 2017, 123(20): 3955–3965.
- [17] Ikai I, Kudo M, Arii S, et al. Report of the 18th nationwide followup survey of primary liver cancer in Japan[J]. *Hepatology Res*, 2010, 40(11): 1043–1141.
- [18] Yan H, Zhang XP. Progress in radiotherapy of hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Digestive Oncology (Electronic Version)*, 2017, 9(1): 59–63. [严皓文, 张秀萍. 肝细胞肝癌放射治疗进展[J]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2017, 9(1): 59–63.]
- [19] 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.
- [20] Shinoto M, Yamada S, Terashima K, et al. Carbon ion radiation therapy with concurrent gemcitabine for patients with locally advanced pancreatic cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 95(1): 498–504.
- [21] Abe T, Shibuya K, Koyama Y, et al. Initial results of hypofractionated Carbon ion radiotherapy for cholangiocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(6): 2955–2960.
- [22] Takahashi Y, Yasui T, Tamari K, et al. Radiation enhanced the local and distant anti-tumor efficacy in dual immune checkpoint blockade therapy in osteosarcoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189697.
- [23] Matsunobu A, Imai R, Kamada T, et al. Impact of Carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk[J]. *Cancer*, 2012, 118(18): 4555–4556.
- [24] Outani H, Hamada K, Imura Y, et al. Comparison of clinical and functional outcome between surgical treatment and Carbon ion radiotherapy for pelvic chondrosarcoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(1): 186–193.
- [25] Uhl M, Mattke M, Welzel T, et al. High control rate in patients with chondrosarcoma of the skull base after Carbon ion therapy: first report of long-term results. [J]. *Cancer*, 2014, 120(10): 1579–1585.
- [26] Abe S, Iwamoto Y, Ozaki T, et al. Carbon ion radiation therapy for unresectable sacral chordoma: an analysis of 188 cases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1): 322–327.
- [27] Ishikawa H, Katoh H, Kaminuma T, et al. Carbon-ion radiotherapy for prostate cancer: analysis of morbidities and change in health-related quality of life [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(10): 5559–5566.
- [28] 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]. *Radiation Oncol*, 2016, 121(2): 288–293.
- [29] Tsujii H, Kamada T, Shirai T, et al. Carbon-ion radiotherapy: principles, practices, and treatment planning [M]. Tokyo: Springer, 2014. 197–202, 221–228, 253–261.
- [30] Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, et al. Clinical outcomes of Carbon ion radiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the uterine cervix in phase 1/2 clinical trial (protocol 9704) [J]. *Cancer*, 2014, 120(11): 1663–1669.
- [31] 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.
- [32] Karasawa K, Wakatsuki M, Kato S, et al. Clinical trial of Carbon ion radiotherapy for gynecological melanoma [J]. *J Radiat Res*, 2014, 55(2): 343–350.