

重离子治疗在肿瘤治疗中的临床应用及前景展望

刘锐锋^{1,2}, 张秋宁^{1,2}, 田金徽³, 罗宏涛^{1,2}, 王小虎^{1,2}

(1. 中国科学院近代物理研究所辐射医学室, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州重离子医院, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学循证医学中心, 甘肃 兰州 730000)

摘要:重离子因其独特的物理学和生物学效应,对光子放疗抗拒肿瘤具有较高的敏感性,且具有对正常组织损伤小、肿瘤控制率高等优势,成为肿瘤放射治疗研究热点之一。全文回顾了重离子治疗肿瘤的历史和应用现状,介绍了重离子的物理学及生物学效应,重点评价了碳离子治疗(Carbon ion radiotherapy, CIRT)适应证及临床应用经验和常见治疗模式,并对重离子治疗的临床应用前景进行了分析,提出基于我国国情的重离子治疗发展建议。

关键词:重离子治疗;临床应用;肿瘤;碳离子

中图分类号:R730.55 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2021)08-0619-08

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.08.A008

Application and Prospect of Heavy Ion Therapy in Cancer Treatment

LIU Rui-feng^{1,2}, ZHANG Qiu-ning^{1,2}, TIAN Jin-hui³, LUO Hong-tao^{1,2}, WANG Xiao-hu^{1,2}

(1. Department of Radiation Medicine, Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China; 2. Lanzhou Heavy Ion Hospital, Lanzhou 730000, China; 3. Evidence-based Medicine Center of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Due to the special physical and biological effects, heavy ion is highly sensitive to photon radiation resistance tumor with advantages of less damage to normal tissues and higher tumor control rate, so that it has become one of the research hotspots in radiotherapy. In this article, the history of heavy ion therapy and its status quo of application are reviewed, focusing on the physical and biological effects of heavy ion, the indications of Carbon ion radiotherapy, treatment experience and common treatment modes. The application prospect of heavy ion therapy is discussed to make recommendations of its development in China.

Key words: heavy ion therapy; clinical application; cancer; Carbon ion

粒子治疗的历史可追溯到1954年Lawrence Berkeley实验室的质子治疗^[1]。在经过多种粒子(包括中子、介子、氦离子和氮离子)的试验之后,1994年日本国家放射科学研究所(National Institute of Radiological Sciences, NIRS)开始应用碳离子。由于碳离子的物理学剂量分布和生物学效应显著优于其他粒子,使得其在众多粒子中脱颖而出。与常规光子

放疗相比,碳离子治疗(Carbon ion radiotherapy, CIRT)具有完全不同的效应,在目前的临床实践条件下,重离子治疗与碳离子治疗具有相似的概念。

1 粒子治疗设备分布情况

Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)统计数据显示,截至2019年底,全球超过22万患者接受了粒子治疗,其中重离子治疗的患者达2.8万人,占12.7%。2007—2018年相关统计数据显示,全球接受重离子治疗的患者人数正以年均超过10%的

收稿日期:2020-11-16;修回日期:2021-01-27

基金项目:兰州市人才创新创业项目(2017-RC-23);兰州重离子加速器国家实验室用户项目(HIFRLOGY007);甘肃省科技厅重点研发计划项目(20YF8FA116)

通信作者:王小虎, E-mail: xhwang@impcas.ac.cn

速度增长。截至 2021 年 1 月,全世界约有 100 多个正在运行的粒子治疗中心,其中仅有 12 家拥有重离子治疗设备(其中日本 6 家,德国 2 家,中国 2 家,意大利 1 家,奥地利 1 家),其他中心均为质子治疗设备^[2]。造成这种分布不均衡的主要原因是质子设备较重离子设备具有体积小、安装费用和运行费用均较低的优势,而且机架旋转治疗技术在质子设备中也更容易实现。目前,德国海德堡离子治疗中心(Heidelberg Ion Treatment Center, HIT) 是全球唯一拥有旋转机架治疗技术的碳离子治疗中心^[2]。

2 碳离子的物理学和生物学特征

光子由光波组成,不带电荷也没有质量,而质子和重离子带电荷,并具有一定质量。光子治疗表现为在组织表面能量释放最大,并随着穿过组织结构深度而逐渐减少。相比之下,带电粒子在靠近身体表面时会释放出较低的能量,而进入身体深处则会沉积最大能量,即 Bragg 峰。根据肿瘤位置和大小,可以修改这个峰值而得到一个扩展的布拉格峰(spread-out Bragg peak, SOBP)^[3],运用现代精确放疗技术,把 SOBP 准确地覆盖于肿瘤靶区,从而实现肿瘤组织较高的剂量照射,而其周围危及器官得到了更好的保护(Figure 1)。

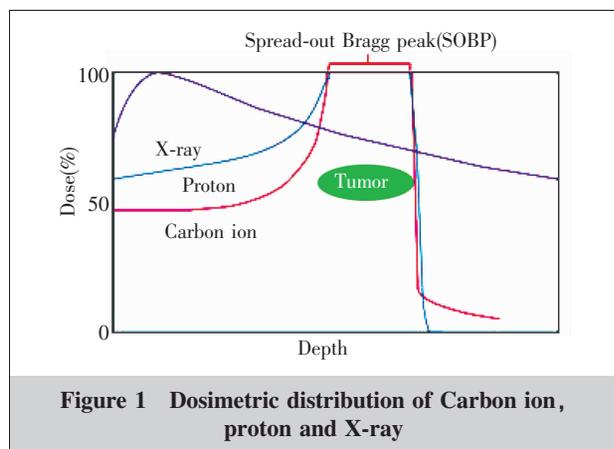


Figure 1 Dosimetric distribution of Carbon ion, proton and X-ray

碳离子是一种高 LET 射线,具有较高的电离密度和辐射损伤,会导致高 DNA 损伤(以 DNA 双链损伤为主)率,从而导致细胞死亡。碳离子具有以下生物学效应:较高的相对生物学效应(relative biological effectiveness, RBE),一般为光子射线的 2~5 倍;较低的氧增强比(Oxygen enhancement ratio, OER),

能够有效治疗对光子射线抗拒的乏氧肿瘤;对细胞周期的依赖性小,对光子射线抗拒的 S 期细胞也具有较高的辐射敏感性。因此,碳离子辐射导致细胞死亡的模式更加多样,包括凋亡、坏死、自噬、早衰、加速分化、子代细胞延迟增殖死亡和旁效应细胞死亡等。鉴于以上物理和生物学效应,碳离子治疗多采用较少的分次治疗方案,缩短了患者的治疗时间^[4]。除了以上直接生物学效应外,碳离子疗法还具有抑制癌细胞转移的潜能。早期体外和体内实验表明,即使在低剂量的情况下,碳离子辐照也具有抑制癌细胞转移的潜能,而光子低剂量水平辐照具有促进细胞迁移和侵袭的能力^[5]。

3 碳离子治疗的适应证

质子治疗的适应证较为广泛,几乎涵盖了光子放射治疗的所有疾病类型,在降低正常组织不良反应方面具有一定的优势,更加适合于儿童肿瘤的治疗。碳离子由于其独特的物理学和生物学优势,对常规光子放射不敏感肿瘤、乏氧肿瘤、复发肿瘤的再程放疗及某些特殊部位肿瘤治疗方面具有明显的优势。随着治疗中心的增加和临床试验的开展,碳离子作为一种很有前景的放射治疗技术,其适应证将越来越多。

3.1 颅脑肿瘤

3.1.1 脑膜瘤

对于位于颅底及其他特殊部位无法手术切除,或术后及常规光子放疗后复发的脑膜瘤病例,碳离子具有一定的治疗优势。在常规光子或质子治疗后碳离子推量的研究中,7 年局部控制率(local control rate, LCR)可达 72%^[6-7]。MARCIE 试验为一项正在进行的 II 期临床试验(NCT01166321),旨在评价碳离子在 Simpson 分级为 4~5 级脑膜瘤术后残留病变中的应用。所有入组患者均接受 48~52 Gy 光子治疗后,给予 18 GyE/3 Fx 的碳离子推量,其结果值得期待^[8]。

3.1.2 高级别胶质瘤

高级别胶质瘤多为放射抗拒肿瘤,手术切除联合替莫唑胺同步化疗是目前主要的综合治疗模式,但其生物学特性决定了该病具有术后复发率高、对常规光子射线不敏感、化疗有效率低、临床预后差等特点,碳离子凭借其独特的放射生物学优势在高

级别胶质瘤的治疗中被寄予厚望。目前碳离子在高级别胶质瘤中的主要治疗模式为术后常规光子放疗后瘤床区碳离子推量,并同步化疗。当然对于术后或首程放疗后复发肿瘤,则选择单独碳离子二程放疗^[9]。如 Maucourt-Boulch 等^[10]研究采用 50Gy 光子放疗后,瘤床区碳离子推量 16.8~24.8 GyE/6 Fx,整个放疗中同步采用尼莫斯汀化疗,2年总生存(overall survival, OS)为 10%~30%,中位生存时间为 13.9~19.0 个月。CLEOPATRA 试验为一项 II 期随机对照临床研究,采用 48~52 Gy 光子放疗后,比较瘤床区碳离子推量与质子推量的 OS、PFS 和安全性,剂量模式分别为 18 GyE/6 Fx 和 10 GyE/5 Fx,放疗中两组均采用替莫唑胺同步化疗,但结果尚未公布^[11]。

3.1.3 颅底脊索瘤或软骨肉瘤

颅底肿瘤由于解剖部位的特殊性,手术切除困难,常规光子放疗因危及器官所限无法给予较高剂量,而且脊索瘤和软骨肉瘤均属于常规放射抗拒肿瘤,从理论上而言,碳离子治疗对这类肿瘤具有独特的优势,因此其临床研究数据较为丰富。相关研究报道的碳离子治疗剂量为 60~72 GyE,5 年 LCR 可达 70%~100%,且无严重不良反应发生^[12]。

3.1.4 脉络膜恶性黑色素瘤

该类肿瘤碳离子治疗的经验主要来自 NIRS,采用单前野照射技术,剂量达 60~85 GyE,分 5~10 次完成,3 年 LCR 达 97.3%,能有效地保留眼球,但血管性青光眼是其最常见的并发症,部分患者仍需要摘除眼球^[13]。

3.1.5 眶内肿瘤

碳离子能有效治疗眶内球后视神经肿瘤或泪腺肿瘤,显著提高眼球保留率。治疗经验主要来自 HIT 和 NIRS,16 分次给予 57.6 GyE 或 64 GyE 的治疗剂量,中位局部控制时间达 24 个月,86%患者同侧眼球得以保留^[14]。

3.2 头颈部肿瘤

3.2.1 腺样囊性癌

该肿瘤是头颈部肿瘤中较为难治的一种类型,易沿血管、神经浸润,术后复发率高,对常规光子治疗不敏感,因此碳离子治疗在头颈部腺样囊性癌中有很大优势。HIT 和 NIRS 的经验表明,主要治疗模式为光子或质子大野照射后碳离子局部推量,同时联合化疗或分子靶向治疗的综合治疗,目前还有多

项研究正在开展^[15-16]。

3.2.2 鼻咽癌

以放疗作为主要治疗手段的鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC),其光子同步放、化疗的 5 年 OS 已达 80%,而碳离子的应用能否进一步提高 NPC 的疗效,临床数据有限。对于高危患者,如肿瘤紧邻脑干等重要结构、腺样囊性癌等放射抗拒性肿瘤类型,碳离子存在一定优势,目前首程放疗的模式仍然是 IMRT 或质子联合碳离子推量的治疗模式,同时联合化疗、分子靶向治疗等综合治疗手段。而对于复发 NPC 的二程放疗,碳离子治疗有其独特的优势,特别是我国上海质子重离子医院采用 50~66 GyE 单独碳离子的治疗剂量,1 年无进展生存期(progress free survival, PFS)达 98%,给复发 NPC 的治疗带来了新的希望^[17-18]。

3.2.3 其他肿瘤

涎腺肿瘤、耳部肿瘤、鼻腔和鼻窦癌、口腔癌等,特别是头颈部软组织肉瘤,由于解剖结构特殊、病理类型复杂,碳离子在上述肿瘤的应用方面治疗模式多样、剂量不统一、缺乏大样本的临床研究数据。回顾各个中心的应用经验,多采用 IMRT 联合碳离子推量的治疗模式,对于复发性疾病的二程放疗,则采用单独碳离子照射,根据病理类型的不同,可联合化疗、分子靶向治疗等药物治疗手段^[19-20]。

3.3 肺癌

碳离子主要应用于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗,特别是对于早期 NSCLC 具有较好的疗效。多采用大分割单纯碳离子治疗模式,在 60 GyE/4 Fx 的治疗模式下,在 T₁ 期肿瘤中 LCR 达 98%,T₂ 期肿瘤中达 80%,且无 4~5 级肺不良反应发生^[21]。对于局部晚期 NSCLC,碳离子治疗的研究也越来越多,从剂量分割模式来说,不同于早期 NSCLC,多采用 16~20 分次的治疗,剂量为 60~72 GyE^[22]。

3.4 消化系统肿瘤

3.4.1 肝细胞肝癌

碳离子对于单发肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的治疗具有显著的优势,治疗模式趋向于大分割治疗,特别是对于早期 HCC,多采用 52.8~60 GyE/4 Fx 的分割模式,邻近中央区肿瘤为 60 GyE/12 Fx,5 年 LCR 可达 90%。一项倾向评分匹

配分析研究显示,碳离子治疗组治疗单发 HCC 的疗效[OS(88% vs 58%),LC(80% vs 26%),PFS(51% vs 15%)]显著优于 TACE 组^[23]。由此可见,碳离子对于单发 HCC 是一种有效率高且安全的治疗手段。

3.4.2 胆管细胞癌

该类肿瘤碳离子治疗的数据和经验均较少,目前只有日本相关研究机构进行了报道。日本碳离子放射肿瘤研究组(Japan Carbon Ion Radiation Oncology Study Group,J-CROS)报道了 56 例碳离子治疗不可手术的肝内(27 例)及肝门部(29 例)胆管细胞癌的临床结果,采用 76 GyE/20 Fx 的剂量分割模式,中位 OS 分别为 23.8 个月和 12.6 个月,总体安全性良好^[24]。

3.4.3 肝转移癌

结直肠癌的肝寡转移病灶是碳离子治疗的适应证之一,而且分割次数趋向于单次分割照射,53~58 GyE 的单次治疗模式对于远离肝门区的病变来说是一种有效且安全的治疗选择^[25]。

3.4.4 胰腺癌

碳离子治疗胰腺癌有以下几种不同的治疗模式:对于潜在可切除胰腺癌,新辅助碳离子治疗能够显著提高手术切除率,改善局部控制率。Shinoto 等^[26]报道采用 30~36.8 GyE/8 Fx 的剂量分割模式照射,4 周后进行手术,28 例患者中仅有 2 例出现 3 级以上碳离子治疗相关不良反应。对于局部晚期病变,J-CROS 报道来自日本 3 个中心的 72 例局部晚期胰腺癌患者采用 52.8~55.2 GyE/12 Fx 的剂量分割模式治疗,中位 OS 为 21.5 个月,2 年局部复发率为 24%^[27]。碳离子同步含吉西他滨方案化疗或质子及光子放疗后碳离子 GTV 推量模式的研究正在进行中,其结果值得期待^[28]。

3.4.5 直肠癌术后复发

直肠癌术后复发尤其是骶前区复发,其位置毗邻膀胱和结、直肠等重要脏器,且常规光子放疗疗效较差。J-CROS 的研究显示,70.4 GyE/16 Fx 或 73.6 GyE/16 Fx 的剂量模式可使局部复发直肠癌 5 年 OS 达到 51%,LCR 高达 88%,且仅有 3 例患者出现 3 级不良反应,无 4~5 级不良反应发生^[29],说明碳离子治疗直肠癌术后复发安全、有效。

3.5 泌尿系统肿瘤

前列腺癌的碳离子治疗经验主要来自日本,局限期患者采用单独碳离子治疗,而进展期病例多采用盆腔淋巴结 IMRT+前列腺及精囊腺区碳离子推

量技术。J-CROS 1501 是一项来自日本的多中心观察性研究,纳入 2 157 例患者,高、中、低危组的 5 年无生化复发(biochemical recurrence-free survival,bRFS)分别为 99%、100%和 100%,晚期泌尿系统和消化系统的不良反应发生率分别为 4.6%和 0.4%,无 3 级以上不良反应发生^[30]。上海质子重离子医院报道了 64 例局限期前列腺癌采用单独碳离子 59.2~66 GyE/16~22 Fx 治疗的安全性,显示晚期泌尿系统 1、2 级不良反应发生率分别为 3.1%和 1.6%,无 3 级以上不良反应发生^[31]。说明碳离子治疗前列腺癌是一种有效且安全的治疗手段。碳离子治疗在原发性肾细胞癌的治疗中也具有良好的疗效和安全性。NIRS 报道了 19 例采用 12 或 16 分次碳离子治疗的原发性肾细胞癌患者,5 年癌症特异性生存率(cancer specific survival,CSS)为 100%,5 年 LCR 为 94.1%^[32]。

3.6 骨与软组织肉瘤

3.6.1 骨肉瘤

碳离子治疗的应用给躯干和四肢骨肉瘤的传统手术治疗带来了挑战,因为手术切除具有较高的复发率和严重的肢体残疾率。Matsunobu 等^[33]回顾性分析了 78 例医学上无法手术的躯干骨肉瘤患者,采用碳离子治疗的中位剂量为 70.4 GyE/16 Fx/4 w,5 年 LCR 和 OS 分别为 62%和 33%,无其他严重的晚期不良反应出现,但有 3 例患者需要植皮。

3.6.2 四肢原发骨与软组织肉瘤

碳离子治疗在该类肿瘤中的应用提高了肢体保留率,而且无明显不良反应发生。在一项 I/II 期研究中,纳入 17 例原发性或复发性疾病患者,分别接受了 52.8、64 和 70.4 GyE/13~16 Fx 的碳离子治疗,5 年 LCR 和 OS 分别为 76%和 56%,1 例患者发生股骨骨折,无其他 3 级以上晚期不良反应发生^[34]。

3.6.3 骶尾骨脊索瘤

骶尾骨脊索瘤是一种特殊部位、特殊类型的骨肿瘤,在生物学行为上属于低度恶性,对常规光子放疗抗拒,且手术难以完整切除,因此碳离子治疗成为目前骶尾骨脊索瘤最为有效的治疗手段。治疗模式包括术后碳离子治疗和单独碳离子治疗。日本自 1996—2007 年间采用碳离子治疗 95 例不可手术切除的骶尾部脊索瘤患者,给予 52.8~73.6 GyE/16 Fx 的剂量,5 年 OS 为 86%,5 年 LCR 为 88%,91%的患者在无需帮助的情况下可自由活动。毒副反应方面,2 例患者需要植皮,15 例患者有严重的坐骨神经并

发病,需要进行不定期药物治疗^[35]。

3.7 妇科肿瘤

3.7.1 宫颈癌

外照射联合腔内近距离照射的同步放化疗是局部晚期宫颈鳞癌的主要治疗手段,5年生存率已达60%以上^[36]。对于碳离子治疗而言,疗效能够媲美当前标准治疗并且避免腔内近距离治疗是其主要目标。Wang等^[40]采用系统评价的方法汇总分析来自NIRS的8项临床研究,治疗模式包括单独碳离子治疗(全盆腔48 GyE/16 Fx,宫颈局部推量至72.0 GyE/24 Fx^[37])、碳离子治疗同步每周顺铂化疗(744 GyE)^[38]、碳离子治疗联合三维腔内近距离放疗(全盆36 GyE/12 Fx+宫颈局部推量19.2 GyE/4 Fx+内照射^[39]),认为碳离子治疗是一种安全、有效的宫颈癌治疗方法,当剂量>70 GyE时,宫颈癌局部复发率较低。

3.7.2 子宫内膜癌

对于不可手术的子宫内膜癌,碳离子治疗也是一种有效的治疗手段,其经验主要来自日本。在NIRS 9704和9404研究中,纳入不可手术和未经治疗的I~III期子宫内膜癌患者,无主动脉旁淋巴结转移,给予36 GyE/12 Fx全盆腔照射,局部推量至62.4~74.4 GyE/20 Fx,所有患者均不进行近距离治疗。5年OS和LCR分别为68%和86%。在胃肠道剂量<60 GyE的情况下,没有患者出现3级及以上急性或晚期不良反应^[41]。

3.8 儿童肿瘤

碳离子治疗可能对儿童肿瘤患者更有益,这是基于采用碳离子治疗前列腺癌的长期生存患者中所观察到的,与光子放疗相比,碳离子治疗似乎具有更低的第二恶性肿瘤发生率^[42]。关于儿童肿瘤碳离子治疗的临床数据有限,其主要用于治疗颅底肿瘤及躯干骨与软组织肉瘤。目前仅有HIT和NIRS回顾性报道的数据,如HIT报道了17例采用碳离子治疗的年龄<21岁的颅底脊索瘤患者,采用60 GyE的剂量进行治疗后,均无严重不良反应出现^[43]。

3.9 皮肤肿瘤

碳离子治疗治疗皮肤肿瘤的经验主要来自中国。2006年,位于甘肃兰州的中国科学院近代物理研究所自主研发建成碳离子治疗系统的浅层治癌终端,于2006—2009年完成浅层肿瘤临床前期试验103例,其中45例为皮肤肿瘤患者,包括皮肤鳞状细胞癌(16例)、基底细胞癌(12例)、恶性黑色素瘤(7

例)、Bowen's病(8例)、Paget's病(2例)。在剂量方面,采用6~11分次的分割方式治疗:非恶性黑色素瘤皮肤癌为60~70 GyE,恶性黑色素瘤为61~75 GyE, Bowen's病为60 GyE, Paget's病为42.5 GyE。所有肿瘤的1年LCR达到80%~90%^[44]。此外,该中心还采用碳离子治疗治疗16例瘢痕瘤患者,所有患者于术后24h内给予16 GyE/8 Fx剂量,3年LCR达95%以上,无3级以上皮肤不良反应发生^[45]。

4 国产碳离子治疗系统的临床试验结果

2018年4月,武威重离子中心国产碳离子治疗系统完成第三方检测,于同年11月正式进入临床试验阶段,共46例受试者完成试验,包括以下病理类型:头颈部肿瘤包括颅底脊索瘤、听神经瘤、脑膜瘤、上颌骨肉瘤、海绵窦软骨肉瘤、恶性黑色素瘤、鼻咽癌;胸部肿瘤包括肺类癌、肺腺癌、骨肉瘤肺转移癌;腹部肿瘤包括原发肝细胞癌、直肠癌肝转移、腹部骨外尤文肉瘤;盆腔肿瘤包括前列腺癌、宫颈腺鳞癌、宫颈鳞癌、子宫内膜间质肉瘤、盆壁腺泡状软组织肉瘤、尿道恶性黑色素瘤;脊柱肿瘤包括骶骨脊索瘤、骶骨恶性纤维组织细胞瘤;躯干及四肢肿瘤包括背部平滑肌肉瘤、背部腺泡状横纹肌肉瘤、下肢脂肪肉瘤、前臂软骨肉瘤、下肢骨外骨肉瘤、上臂纤维肉瘤。

入组患者均有明确的病理诊断,治疗采用均匀扫描和点扫描两种治疗模式。肺癌及肝癌治疗时采用呼吸门控技术,根据病例类型不同,分别采用50.4~68 GyE/10~16 Fx的剂量分割模式,治疗结束后随访12个月,1年LCR为90.6%,客观缓解率为34.7%,仅有1例(2.1%)患者发生3级治疗相关晚期不良反应。基于该研究结果,我国自主研发的碳离子治疗系统于2019年10月正式获得国家药品监督管理局的批准注册^[46]。

5 重离子治疗的前景分析与发展建议

5.1 重离子治疗被业界广泛认可,患者与日俱增,机构建设空间巨大

重离子治疗被业界公认为当今世界上最尖端的癌症治疗技术,随着重离子治疗设备技术的进步、治疗费用的下降、基础及临床研究的深入开展,重离子

治疗将会在世界各个国家逐渐普及。全球接受重离子治疗的患者人数正以年均超过 10% 的速度增长的形势下,然而,截至 2020 年 9 月,全球运营和在建的重离子治疗机构仅分别为 12 家和 6 家,远远不能满足患者数量增长导致的治疗的需求。

5.2 缩短建设周期、降低设备建设和维护成本

由于重离子系统设备研发成本高、技术投入大,国际上除日本、德国、奥地利、意大利外,中国科学院近代物理研究所的重离子治疗技术也走在世界的前列,其自主研发的碳离子治疗系统已通过国家市场监督管理总局批准,正式进入临床应用阶段。按照“市场主导、政府引导;立足当前、着眼长远;整体推进、重点突破;自主发展、开放合作”的原则,发展重离子设备制造业完全符合国家《中国制造 2025》战略^[47]。发展科技尖端、全球领先的大型医用设备,有助于我国医学科学事业的发展和肿瘤治疗技术的进步,占领医学科技新高地。从设备建设成本和维护成本计算,国产重离子治疗系统的建设成本约 5.5 亿元,维护费用每年约 0.5 亿元。而国内已经运营的上海质子重离子医院,其设备建设成本约 12 亿元,维护成本每年约 1 亿元。因此,应用国产碳离子治疗系统,不仅可以大大降低建设成本和维护成本,同时有助于推动我国大型医疗设备的科技创新,并带动其他相关产业的科技进步。

5.3 创新投资机制和运营模式

重离子治疗技术的普及有限,除了设备成本投入大、运营维护费用高、回报周期长等原因,普及还受限于重离子治疗中心接纳患者的容量(德国、日本质子重离子中心近几年年诊疗人数为 500~700 人),就目前我国首家运行良好的上海市质子重离子医院而言,在最佳运行流程和最高运行效率的状况下,年诊疗人数为 800~1 000 例,但即便在这种情况下,也需要多年才能收回投资成本。因此很少有社会资本愿意投入这类项目,即便是日本、美国、德国等发达国家,走的也是“国家战略”路径。上海质子重离子医院在建设运营过程中积累了丰富的成功经验,后续建设机构可以“上海模式”为参照,坚持以“政府主导、企业投资”的机制来推动项目建设^[48]。

5.4 以“国际化视野、市场化运行”为模式,坚持“引育并重”的人才战略

重离子治疗机构要以国际化视野,建立与国际接轨的医疗运行体制,充分利用“互联网+”的宣传

功能,为海内外患者提供免费远程咨询与治疗前评估,逐步拓展国内外市场,而不是拘泥于本地区、本区域患者。在医院运营模式方面,应跳出传统公立医院的管理运行模式,建立以现代企业制度管理的市场化运行模式,创新人才引进方式,建立灵活的薪酬制度,吸引海内外高端人才加盟医院的建设和发展。在人才培育和建设方面,坚持“引育并重”的原则:一方面通过引进一批国内外核心人才,为其提供经费和团队保障,确保人尽其才、才尽其用,带动学科的建设与发展;另一方面通过核心人才队伍培育一批本土化人才。

5.5 多方协商,建立符合重离子治疗特点的收费制度及医疗保险政策

由于重离子设备研发及维护成本高、投入大,世界各国重离子放疗费用都比较高,且绝大部分国家没有将其纳入国家基本医疗保险,其费用大多由商业保险或者个人自行承担。一些国家将部分病种纳入基本医疗保险或给予一定程度的优惠政策,以日本为例,重离子治疗被归为“先进医疗”类别,此类别项目不纳入国民健康险支付系统,费用由个人或商业保险承担。但与之相配套的,如检查等相关医疗服务可纳入国民健康险系统,国民健康险将承担这部分费用的 70%。另外,日本各地政府对于进行重离子治疗的患者推出了日免息贷款等相应的优惠减免政策。上海市质子重离子医院参照国外质子重离子治疗与商业保险紧密合作的办法,与国内外主流商业保险机构签订直付协议,建立商业保险患者标准服务流程,并与商业保险机构联合开发具有质子重离子治疗特色的保险产品,努力让这项国际领先的医疗技术更多地惠及广大肿瘤患者^[48]。上述措施将为重离子治疗费用的支付方式开辟新思路。

5.6 坚持“科研与临床并重”的发展思路,在创新中求发展,努力占领医学科研制高点

重离子治疗机构运行之后,科研人员应把临床科研工作作为一项日常工作来做,积极做好、做实临床研究与研发创新,不断提高核心竞争力。由于重离子治疗肿瘤领域还有未知的问题尚待解决,在确保患者安全的前提下,科研人员应围绕重离子治疗肿瘤领域的临床关键问题,联合国内外相关治疗及研究机构开展前瞻性临床研究,探索建立符合重离子治疗特点的诊疗方案。同时,应积极配合研发机构,在国产医用重离子加速器辅助设备研发方面进行技

术创新;不断完善碳离子治疗系统设备的信息系统,对碳离子系统设备的运行和维护进行智能化管理,提高设备的运行维护效率,从而提高治疗效率。

参考文献:

- [1] Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report [J]. *Cancer Res*, 1958, 18(2):121-134.
- [2] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities in clinical operation[EB/OL].[2021-01-27]. <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
- [3] Kanai T, Furusawa Y, Fukutsu K, et al. Irradiation of mixed beam and design of spread-out Bragg peak for heavy-ion radiotherapy[J]. *Radiat Res*, 1997, 147(1):78-85.
- [4] Hamada N, Imaoka T, Masunaga S, et al. Recent advances in the biology of heavy-ion cancer therapy [J]. *J Radiat Res*, 2010, 51(4):365-383.
- [5] Ogata T, Teshima T, Kagawa K, et al. Particle irradiation suppresses metastatic potential of cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(1):113-120.
- [6] Combs SE, Hartmann C, Nikoghosyan A, et al. Carbon ion radiation therapy for high-risk meningiomas [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 95(1):54-59.
- [7] Adeberg S, Harrabi SB, Verma V, et al. Treatment of meningioma and glioma with protons and carbon ions[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1):193.
- [8] Combs SE, Edler L, Burkholder I, et al. Treatment of patients with atypical meningiomas Simpson grade 4 and 5 with a carbon ion boost in combination with postoperative photon radiotherapy: the MARCIE trial [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:615.
- [9] Eberle F, Lautenschläger S, Engenhardt-Cabillie R, et al. Carbon ion beam reirradiation in recurrent high-grade glioma[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:633-639.
- [10] Maucort-Boulch D, Baron MH, Pommier P, et al. Rationale for carbon ion therapy in high-grade glioma based on a review and a meta-analysis of neutron beam trials [J]. *Cancer Radiother*, 2010, 14(1):34-41.
- [11] Combs SE, Kieser M, Rieken S, et al. Randomized phase II study evaluating a carbon ion boost applied after combined radiochemotherapy with temozolomide versus a proton boost after radiochemotherapy with temozolomide in patients with primary glioblastoma: the CLEOPATRA trial [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:478.
- [12] Sprave T, Verma V, Sterzing F, et al. Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for skull base chordoma utilizing long-term (10-year) outcome data [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(8):4853-4858.
- [13] Tsuji H, Ishikawa H, Yanagi T, et al. Carbon-ion radiotherapy for locally advanced or unfavorably located choroidal melanoma: a phase I/II dose-escalation study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(3):857-862.
- [14] Mizoguchi N, Tsuji H, Toyama S, et al. Carbon-ion radiotherapy for locally advanced primary or postoperative recurrent epithelial carcinoma of the lacrimal gland[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114(3):373-377.
- [15] Akbaba S, Ahmed D, Mock A, et al. Treatment outcome of 227 patients with sinonasal adenoid cystic carcinoma (ACC) after intensity modulated radiotherapy and active raster-scanning carbon ion boost: a 10-year single-center experience[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11):1705.
- [16] Sulaiman NS, Demizu Y, Koto M, et al. Multicenter study of carbon-ion radiation therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: subanalysis of the Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) study (1402 HN)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(3):639-646.
- [17] Hu J, Bao C, Gao J, et al. Salvage treatment using carbon ion radiation in patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma: initial results [J]. *Cancer*, 2018, 124(11):2427-2437.
- [18] Kong L, Gao J, Hu J, et al. Phase I/II trial evaluating concurrent carbon-ion radiotherapy plus chemotherapy for salvage treatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1):101.
- [19] Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, et al. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(2):358-364.
- [20] Held T, Windisch P, Akbaba S, et al. Carbon ion reirradiation for recurrent head and neck cancer: a single-institutional experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(4):803-811.
- [21] Demizu Y, Fujii O, Iwata H, et al. Carbon ion therapy for early-stage non-small-cell lung cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:727962.
- [22] Karube M, Yamamoto N, Shioyama Y, et al. Carbon-ion radiotherapy for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer at multicenters [J]. *J Radiat Res*, 2017, 58(5):761-764.
- [23] Shiba S, Shibuya K, Katoh H, et al. A comparison of carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization treatment outcomes for single hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):137.
- [24] Kasuya G, Terashima K, Shibuya K, et al. Carbon-ion radiotherapy for cholangiocarcinoma: a multi-institutional study by and the Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS)[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(43):4369-4379.
- [25] Makishima H, Yasuda S, Isozaki Y, et al. Single fraction carbon ion radiotherapy for colorectal cancer liver metas-

- tasis: a dose escalation study[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(1): 303–309.
- [26] Shinoto M, Yamada S, Yasuda S, et al. Phase 1 trial of preoperative, short-course carbon-ion radiotherapy for patients with resectable pancreatic cancer [J]. *Cancer*, 2013, 119(1):45–51.
- [27] 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 1403 Pancreas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(5):1212–1221.
- [28] Shinoto M, Terashima K, Suefuji H, et al. A single institutional experience of combined carbon-ion radiotherapy and chemotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2):333–339.
- [29] Shinoto M, Yamada S, Okamoto M, et al. Carbon-ion radiotherapy for locally recurrent rectal cancer: Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1404 Rectum[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 132:236–240.
- [30] 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.
- [31] Zhang Y, Li P, Yu Q, et al. Preliminary exploration of clinical factors affecting acute toxicity and quality of life after carbon ion therapy for prostate cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):94.
- [32] Kasuya G, Tsuji H, Nomiya T, et al. Updated long-term outcomes after carbon-ion radiotherapy for primary renal cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9):2873–2880.
- [33] Matsunobu A, Imai R, Kamada T, et al. Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk[J]. *Cancer*, 2012, 118(18):4555–4563.
- [34] Sugahara S, Kamada T, Imai R, et al. Carbon ion radiotherapy for localized primary sarcoma of the extremities: results of a phase I/II trial [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 105(2):226–231.
- [35] Imai R, Kamada T, Sugahara S, et al. Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma[J]. *Br J Radiol*, 2011, 84 Spec No 1(Spec Iss 1):S48–S54.
- [36] Datta NR, Stutz E, Gomez S, et al. Efficacy and safety evaluation of the various therapeutic options in locally advanced cervix cancer: a systematic review and network Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(2):411–437.
- [37] Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, et al. Dose-escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix (9902)[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(1):87–92.
- [38] Okonogi N, Wakatsuki M, Kato S, et al. Clinical outcomes of carbon ion radiotherapy with concurrent chemotherapy for locally advanced uterine cervical adenocarcinoma in a phase 1/2 clinical trial (Protocol 1001)[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(2):351–359.
- [39] Ohno T, Noda SE, Murata K, et al. Phase I study of carbon ion radiotherapy and image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9):338.
- [40] Wang L, Wang X, Zhang Q, et al. Is there a role for carbon therapy in the treatment of gynecological carcinomas? A systematic review[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(26):3081–3095.
- [41] Irie D, Okonogi N, Wakatsuki M, et al. Carbon-ion radiotherapy for inoperable endometrial carcinoma [J]. *J Radiat Res*, 2018, 59(3):309–315.
- [42] Mohamad O, Tabuchi T, Nitta Y, et al. Risk of subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy, photon radiotherapy, or surgery for localised prostate cancer: a propensity score-weighted, retrospective, cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5):674–685.
- [43] Combs SE, Nikoghosyan A, Jaekel O, et al. Carbon ion radiotherapy for pediatric patients and young adults treated for tumors of the skull base[J]. *Cancer*, 2009, 115(6):1348–1355.
- [44] Zhang H, Li S, Wang XH, et al. Results of carbon ion radiotherapy for skin carcinomas in 45 patients[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(5):1100–1106.
- [45] Chen Y, Dong F, Wang X, et al. Postoperative carbon ion radiotherapy for keloids: a preliminary report of 16 cases and review of the literature[J]. *Wounds*, 2014, 26(9):264–272.
- [46] 国家药品监督管理局. 我国首台自主知识产权碳离子治疗系统获批上市 [EB/OL]. (2019–09–30)[2020–11–10]. http://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaowen/ypjgyw/2019093_0091701468.html. National Medical Products Administration. The first independent intellectual property rights-based carbon ion therapy system has been approved for the market in China[EB/OL]. (2019–09–30)[2020–11–10]. <http://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaowen/ypjgyw/20190930091701468html>.
- [47] 国务院. 国务院关于印发《中国制造 2025》的通知[EB/OL]. (2015–05–19)[2020–11–10]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-05/19/content_9784.htm. State Council of China. Circular of the State Council on the issuance of “Made in China 2025”[EB/OL]. (2015–05–19)[2020–11–10]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-05/19/content_9784.htm.
- [48] 吴晓峰, 郭小毛, 诸葛立荣. 国内首家质子重离子医院建设运营实践与思考[J]. *中国卫生资源*, 2018, 21(5):393–396. Wu XF, Guo XM, Zhuge LR. Practice and reflection on the construction and operation of the first proton and heavy ion center in China [J]. *Chinese Health Resources*, 2018, 21(5):393–396.