电子、语音版

·综述·

碳离子放射治疗在神经外科肿瘤中的应用与研究进展

李欣龙[1]，王军成[1,2]，潘亚文[1]，马东明[2]
1. 兰州大学第二临床医学院，甘肃 兰州 730030
2. 宁夏回族自治区人民医院神经外科，宁夏 银川 750001

摘　要：放射治疗已广泛应用于胶质瘤、脑膜瘤、颅内转移瘤等颅脑肿瘤，目前俨然是脑肿瘤治疗的一块基石。放射治疗的使用最早可以追溯至20世纪30年代，多年来，这一治疗方式趋于成熟，同时也经历了非常多的改进和创新。目前，重离子因其独特的物理学和生物学效应，具有对正常组织损伤小、肿瘤控制概率高等优势，成为肿瘤放射治疗研究热点之一，但还没有得到广泛的运用。重离子治疗中又以相对成熟的碳离子治疗研究最多。该文就碳离子在颅脑肿瘤中的治疗、应用情况进行综述，为重离子治疗在颅脑肿瘤中的应用提供参考。
[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(6): 58-64]
关键词：颅脑肿瘤；碳离子；重离子；胶质瘤；脑膜瘤

中图分类号：R739.41　　**DOI**:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.06.009

Application and research progress of carbon ion radiotherapy in neurosurgical tumors

LI Xinlong[1], WANG Juncheng[1,2], PAN Yawen[1], MA Dongming[2]
1. The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China
2. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan, Ningxia 750001, China
Corresponding author: MA Dongming, Email: Madongming0506@163.com

Abstract: Radiotherapy has been widely used in the treatment of various cranial tumors, including gliomas, meningiomas, and metastases, and it has been considered a cornerstone in the treatment of brain tumors. The use of radiotherapy can be traced back to the 1930s, and over these years, this treatment modality has undergone substantial refinement, with numerous improvements and innovations. At present, heavy ion therapy has emerged as a research hotspot in the field of radiotherapy for tumors due to its advantages of distinctive physical and biological effects, minimal damage to normal tissue, and a high tumor control rate, but with limited application in clinical practice. Carbon ions, among the spectrum of heavy ions, have attracted substantial attention. This article reviews the application of carbon ions in the treatment of brain tumors, in order to provide a reference for the application of heavy ion therapy in brain tumors.
[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(6): 58-64]
Keywords: cranial tumors; carbon ions; heavy ions; glioma; meningioma

最常见的放射治疗是使用高能光子向肿瘤区域传递致命剂量射线，同时在周围组织中保持较低的毒性水平。重离子疗法（heavy ion therapy，HIT）是放射治疗的另一种方法，它使用带电粒子束来传递剂量到目标区域。相较传统的光子放疗而言，带电粒子能够最大程度减少对邻近正常组织的损伤（图1）。光子放疗属于低线性能量

基金项目：宁夏回族自治区自然科学基金项目(2021AAC03313, 2024AAC03472)；2021年第六批宁夏回族自治区青年科技人才托举工程；银川市科技计划项目（2023SF08）；宁夏医科大学科学研究项目（XM2020087）；宁夏回族自治区人民医院国家自然科学基金预实验项目（2021GZRYSY017）。
收稿日期：2023-12-19；**修回日期**：2024-02-20
通信作者：马东明(1969—)，男，教授，主任医师，硕士生导师，主要从事神经外科常见疾病及颅内肿瘤的手术治疗与基础研究。Email：Madongming0506@163.com。

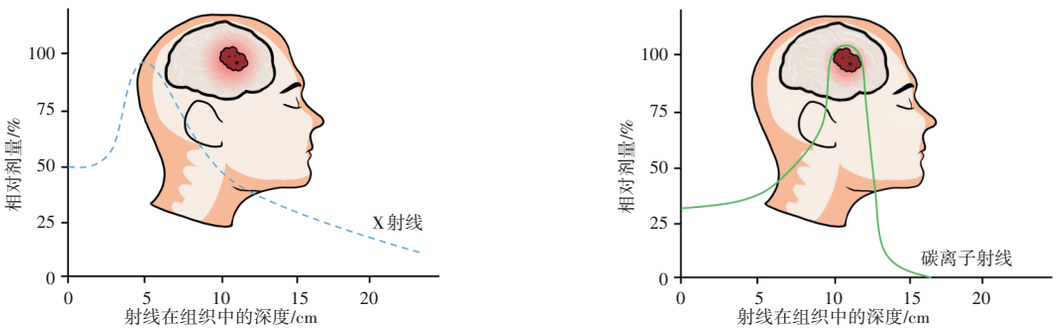

图1　两种射线对正常组织的损伤(红色区域系射线对周围组织的损伤范围)

传递射线,它的特性是在组织表层释放最高能量,随着射线深入组织能量逐渐减弱,射线到达肿瘤前的组织承受了更高剂量的辐照[1]。相较之下,重离子束是高线性能量传递射线,带电粒子在组织表层释放较低能量,但在深入身体的某一部位后达到能量释放的峰值,即所谓的布拉格峰(Bragg peak)[2](图2)。修改这个峰值,使得最大能量释放在我们期望治疗的肿瘤靶区,最大程度地发挥作用,同时也最大程度地保护周围正常组织。在重离子治疗当中,有多种重离子束,包括碳、氘、氮、氧、氖等重离子束[3]。但因为碳离子束($^{12}C^{6+}$)物理学剂量分布和生物学效应优于其他粒子,使得它的应用和研究最为广泛,目前的临床、基础实验中,碳离子放射治疗(carbon ion radiotherapy, CIRT)最为普遍。另外,碳离子束散射明显小于质子束和光子束,剂量分布更精确(见图3),具有更高的生物学效应,这种能力增强了对癌细胞的破坏,这在对传统放疗抵抗的缺氧肿瘤中表现明显[4]。临床上放射治疗仍以光子放射治疗为主,儿童则更倾向于质子放疗[5],CIRT应用较少,目前主要应用于对常规光子放射不敏感肿瘤、乏氧肿瘤以及复发肿瘤的再程放疗中,但实际其理论适应证应和光子放射治疗是相同的[6]。基于CIRT的Bragg峰效应、更强的生物学效应,越来越多的实验验证其相较于光子治疗更具有效性,其有望成为主流的放射治疗方式,甚至有人认为CIRT的出现将彻底改变放射治疗[7]。

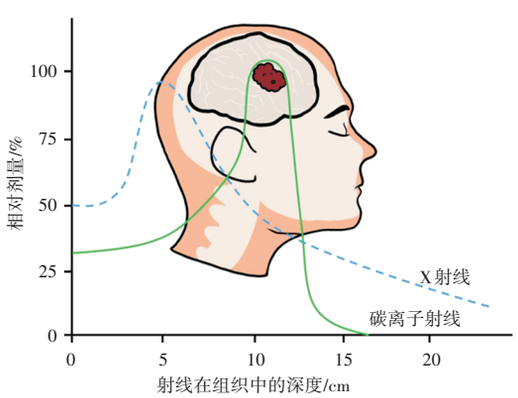

图2　2种射线放疗的布拉格峰示意图

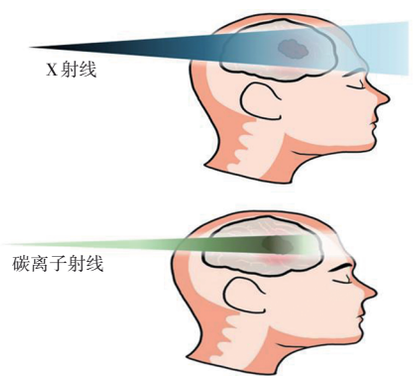

图3　2种射线散射范围(碳离子束散射小于X射线)

1　CIRT在脑膜瘤治疗中的应用

脑膜瘤被认为是起源于蛛网膜的脑膜上皮细胞,是成人常见的原发性脑肿瘤之一,占原发性脑肿瘤的25%[8]。大部分的脑膜瘤是良性的(80%～85%),对于有症状和/或较大体积的脑膜瘤,临床多采取手术或手术联合放疗的方式治疗。放射治疗可用于无法手术、非良性病变以及切除不完全的病例中[9-10]。Wu等[11]调查了CIRT在Ⅱ、Ⅲ级脑膜瘤中的有效性,其结果表示CIRT可以替代光子放疗,相对于光子放疗,CIRT有较高的局部控制率和总生存率。同年,Coggins等[12]也做了一项研究的,象是不典型性和间变性脑膜瘤,结果发现CIRT和常规放疗效果相当,但可以降低过度辐射造成的损害。上海质子与重离子中心回顾了从2015年到2022年收治的36名接受质子或CIRT的脑膜瘤患者(Ⅱ、Ⅲ级),整个队列在1、2和3年时的局部控制率分别为92.0%、82.0%和82.0%,高度肯定了质子、碳离子治疗对Ⅱ、Ⅲ级脑膜瘤的治疗效果及可接受的毒性反应[13]。也有学者应用碳离子治疗所有级别脑膜瘤,结果显示CIRT优于光子放疗,是治疗脑膜瘤的有效方法[14]。但是笔者认为,绝大部分良性脑膜瘤在手术全切的情况下能很好地控制,需要放射治疗的病例,往往具有更高的肿瘤级别和不完全的手术切除情况,即使这样的情况下,光子放疗在良性脑膜瘤发病10年时的局部控制率为91%,效果可观[15]。正如Susko

等[16]所说,额外的质子、CIRT在良性脑膜瘤上目前没有发现有额外的增益,甚至可能导致毒性增加。所以CIRT在脑膜瘤治疗中的效果应该聚焦在Ⅱ、Ⅲ级脑膜瘤,针对Ⅰ级脑膜瘤的放疗研究实验,重点应该放在相较于光子治疗的安全性以及远期毒性损伤上。针对CIRT的临床研究仍需进一步优化方案,以减少异质性,确保研究结果的准确性和可靠性。

随着CIRT的进一步发展,会有更多的前瞻性实验结果展露,这些研究结果将为CIRT治疗脑膜瘤提供前瞻性的依据。

2　CIRT在胶质瘤治疗中的应用

尽管胶质瘤只占所有原发性脑肿瘤比例的28%,却占成人恶性脑肿瘤的80%[17]。特别是不可治愈的弥漫性胶质瘤和胶质母细胞瘤,预后极差。对每一种有潜力的治疗方法,我们都希望他们能切实、有效地控制胶质瘤的进展[18]。与常规放疗一致,CIRT也通过细胞凋亡、自噬、细胞衰老、坏死等方式促进肿瘤细胞死亡。但是,与常规光子放疗不同之处在于CIRT对DNA双链损伤修复的抑制作用以及对肿瘤干细胞的杀伤作用更强[19-21]。国内学者使用神经胶质瘤干细胞模型也得出了相同的结论,他们分别使用X射线和碳离子辐照神经胶质瘤干细胞,发现碳离子产生的DNA损伤修复率低于X射线产生的DNA损伤修复率;重离子相比于X射线更能降低肿瘤干细胞活力[22]。这是除了Bragg峰之外,CIRT备受众多专家学者青睐的另一特点。提到放疗抵抗,它是治疗胶质瘤的一个棘手的难题。笔者所在的课题组从事胶质瘤放疗抵抗的相关研究,认为CIRT改善放疗抵抗的机制研究是一个非常好的方向,目前CIRT对胶质瘤的基础研究大多聚焦在此。光子放疗中肿瘤存在代偿机制,如血管生成、间质调节和一些调节基因的上调,肿瘤通过代偿机制产生放射抵抗。Kumar等[23]的研究指出,肿瘤迁移和成球的形成是导致放疗失败的2个重要因素;与常规X射线相比,CIRT非常有效地下调了notch信号,进而影响细胞迁移和成球;Chiblak等[24]认为CIRT可克服这些代偿和逃避机制,他们报道了CIRT可以通过根除缺氧情况和更强的胶质瘤干细胞杀伤作用以及调节胶质瘤微环境向抗血管生成和低免疫抑制状态转变,从而改善几种胶质瘤放疗抵抗状况。另外,代谢重编程是包括胶质瘤在内的各种恶性肿瘤的一个标志[25],糖酵解的增强对光子辐射存在抵抗作用,Vashishta等[26]团队证明,胶质瘤细胞系中增强的糖酵解可以抵抗X射线诱导的肿瘤细胞死亡和迁移,而这种情况在CIRT中表现不明显。上述实验为我们提供了CIRT克服胶质瘤放射抗性潜在的依据。放射治疗可以导致肿瘤细胞免疫原性死亡,从而激活机体抗肿瘤免疫反应,Huang等[27]通过比较碳离子、质子、光子放疗对4种胶质瘤细胞系的免疫原性死亡的差异,揭示了CIRT在2和4 Gy剂量时导致的钙网蛋白暴露明显强于光子放疗,这与Chiblak认为CIRT调低免疫抑制状态是相符的。使用碳离子和X射线照射的对比,X射线可以刺激肿瘤细胞迁移和小管形成,与之不同的是,CIRT可以减弱迁移和抑制内皮细胞小管的形成。X射线的辐照,增加肿瘤微环境中的血管内皮(细胞)生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)、MMP-9,他们都有助于肿瘤细胞的迁移和转移。然而在碳离子束的辐照下,上述细胞因子没有明显增加。笔者将上述的一些CIRT基础机制总结于图4,但CIRT作为放射治疗的一种方式,他发挥作用的机制是与传统光子放疗机制一致的,这里笔者强调的是相较于传统光子放疗更有优势的部分。除了基础实验中证明了CIRT胶质瘤的优势,临床研究也肯定了它的作用[28]。早在2007就有临床试验肯定了CIRT在高级别胶质瘤中的治疗效果,该实验在手术+化疗+光子放疗基础上增加CIRT的使用,结果提示额外的CIRT可以提高生存率[29]。当时使用的化疗药物是尼莫司汀,但如今标准化治疗使用替莫唑胺,在替莫唑胺的基础上是否能有更多的获益,我们都期待这样的研究。另外,在已有光子放疗的基础上增加CIRT,剂量的增加势必可以增加治疗的效果,该实验并不能说明CIRT相较于光子放疗的优势所在。CIRT在胶质瘤复发再照射中也有相关的研究,Eberle等[30]在临床试验中,对于30例复发的高级别胶质瘤患者(部分患者接受了再次的手术及化疗)使用CIRT进行再照射,结果强调CIRT用于复发高级别胶质瘤是安全的,毒性效果以及治疗耐受性均良好。但是其仍然没有体现相较于光子放疗的优势。对照的实验更加能说服我们,Lautenschlaeger等[31]通过回顾分析比较78例复发的胶质母细胞瘤患者再照射的效果,其中38例患者是碳离子再照射,40例患者是光子再照射。结果是以碳离子再照射总生存期8个月对比光子再照射总生存期6.5个月的结果,说明CIRT是治疗复发性胶质母细胞瘤一种安全可行的选择。作者认为这是碳离子具有更好效能所导致的,并且在文末让大家期待他们中心的前瞻性实验结果。笔者认为,胶质瘤的标准治疗中含有放射治疗,光子再照射存在放疗抵抗,CIRT能克服传统光子放疗的放疗抵抗,这也许是碳离子再照射效果更好的另一原因。在一项新诊断的胶质母细胞瘤和间变性星形细胞瘤切除后残留病变接受放疗的研究中,碳离子治疗也获得了安全性和疗效的认可[32]。复发胶质瘤的再照射当属CIRT的一个聚焦点。当前也有一些前瞻性研究正在进行,我们也正需要更多的前瞻性研究来确立CIRT在胶质瘤治疗中的地位[33]。

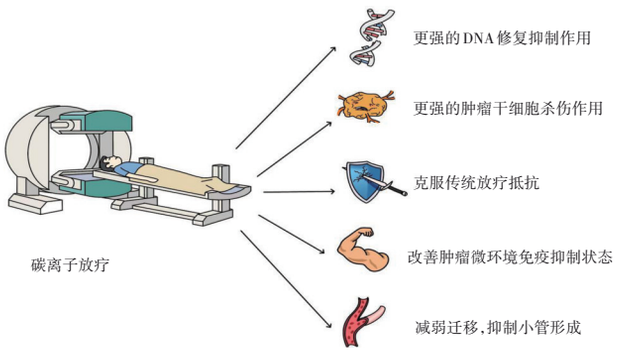

图4　CIRT强于传统光子放疗有效的机制

3　CIRT在脊索瘤治疗中的应用

脊索瘤是一种相对罕见且治疗难度较高的肿瘤,特别是当肿瘤位于颅底并毗邻重要的生理结构时,外科手术的难度显著增加[34]。由于脊索瘤通常难以通过手术完全切除,医学界一直在寻找更有效的治疗方法。放疗是提高肿瘤控制率的一种手段,但脊索瘤对常规放疗有一定的抵抗性,决定了脊索瘤的放疗需要更高的剂量。目前,广泛使用70 Gy光子放疗用于治疗脊索瘤,但这样的高剂量势必对邻近组织和结构产生较大的毒性作用[35]。在这一背景下,CIRT展现了其独特的优势。一项24例患者的回顾性研究结果提示,碳离子治疗脊索瘤是安全有效的,且有潜力成为脊索瘤的标准治疗方法,同时建议在常规手术后进行额外的CIRT[36];一项涉及91例患者的回顾性研究表明,对于颅底或颈椎脊索瘤患者,碳离子治疗是有效且安全的,但如果患者存在较大的肿瘤体积(>60 cc)和再照射,即使使用CIRT仍难以提升生存率[37];另一项147例的单中心随机对照试验结果也证实了CIRT在治疗颅底脊索瘤方面的有效性[38]。多篇系统性综述也做了相关的报道,它们普遍认为CIRT在颅底脊索瘤的肿瘤控制和总生存期方面具有很大的潜力[39-40]。前瞻性研究进一步表明,CIRT不仅是一种治疗颅底脊索瘤的有效方式,其晚期毒性作用相较于光子放疗也更轻[41]。综合上述研究(见表1),可以确认CIRT在治疗脊索瘤方面具有相对较高的有效性和安全性。目前CIRT设备的普及程度仍是CIRT使用的限制因素,但其在未来的应用前景仍然值得高度关注。未来的研究不仅需要关注CIRT的临床应用,还应深入探讨其与光子放疗相比的独特优势和作用机制。这对于完善脊索瘤的综合治疗方案,提高治疗效果,减少副作用具有重要意义。总之,CIRT作为一种新兴的放疗技术,在脊索瘤的治疗中展现了巨大的潜力。随着技术的不断进步和更多研究的开展,CIRT有望成为治疗脊索瘤,尤其是位于颅底的脊索瘤的主要治疗方法之一。

表1　碳离子治疗脊索瘤相关研究

作者	发表时间	病例数	方法	结论
Takagi[36]	2018	24	回顾性研究	CIRT是安全有效的方法
Guan[37]	2019	91	回顾性研究	碳离子治疗是有效且安全的
Mattke[38]	2023	147	随机对照实验	碳离子和质子治疗是治疗颅底脊索瘤的有效方法
Iannalfi[41]	2020	135	前瞻性研究	碳离子和质子治疗是治疗颅底脊索瘤的有效方法
Tubin[42]	2023	44	回顾性研究	质子和碳离子治疗的安全性和有效性
Yolcu[43]	2022	911	回顾性研究	CIRT可用于不首选手术的老年脊索瘤患者,可为手术切除和光子放疗患者提供额外益处
Demizu[44]	2021	219	回顾性研究	CIRT治疗骶骨脊索瘤有更高的局部控制和更低的毒性率
Wu[45]	2019	16	回顾性研究	CIRT治疗脊索瘤取得了良好的短期疗效,没有出现严重的急性或晚期不良事件,长期结果值得进一步研究
Koto[46]	2020	34	回顾性研究	60.8 Gy的CIRT是治疗无法手术的颅底脊索瘤很有前途的一种方式
Bostel[47]	2020	68	回顾性研究	CIRT后,长期局部控制率仅为中等
Aoki[48]	2022	19	回顾性研究	大剂量CIRT是治疗不可切除上颈椎脊索瘤的一种有效方式

4　CIRT在其他肿瘤治疗中的应用

CIRT作为一种前沿的医疗技术,在颅脑肿瘤治疗领域展现出了显著的潜力。虽然目前的应用主要集中在几种特定的肿瘤类型(胶质瘤、脑膜瘤、脊索瘤),而在其他类型的颅脑肿瘤治疗中研究较少,预示着CIRT仍有很大的发展空间。Murata等[49]在文献中报道了1例恶性孤立性纤维瘤患者,展示CIRT在控制复发性肿瘤方面的有效性。该例患者的肿瘤位于胸髓,在手术后复发,通过CIRT成功控制了复发肿瘤的进展,虽然案例缺乏长期随访信息,但其短期内的治疗效果仍然令人瞩目。类似地,另外1例恶性孤立性纤维瘤患者肿瘤位于右侧桥小脑角区,手术后5个月复发,后通过CIRT复发肿瘤,目前已经随访2年,没有局部复发进展出现[50]。一项聚焦于头颈部恶性肿瘤的回顾性研究,其大部分的病例属于头颈外科范畴,仍有部分病例是神经系统肿瘤,研究中的患者既往接受过光子放疗,现使用CIRT控制,证实后者疗效优于前者[51]。也有部分的研究者关注髓母细胞瘤的CIRT,小鼠实验中提示CIRT针对髓母细胞瘤既有高效的作用,又有良好的毒性控制[52]。既往肯定了质子放疗在儿童中应用的保护作用,儿童的放疗以质子放疗为主,一般不推

荐使用CIRT。但碳离子比质子有潜在的优势,两者的相互结合也许有更好的前景,但是限于设备的普及以及碳离子治疗在儿科的应用没有被广泛接受,这样的想法目前还处于理论阶段[53]。但令人欣喜的是,我们看到了儿童使用CIRT治疗室管膜瘤的报道,认为CIRT用于儿童小脑脑室室管膜瘤相较于光子放疗更有前途[54]。令人期待CIRT应用于儿童恶性神经系统肿瘤的前景。另外1个个案报道中提到他们使用手术加CIRT用于治疗患者右眼脉络膜黑色素瘤和右肺肺癌,患者两种肿瘤均获得了完全缓解,效果令人十分欣慰[55]。这一案例虽然在统计学上可能并不具有代表性,但它证明了CIRT在治疗复杂病例中的潜力,为未来的临床实践提供了宝贵的经验。目前,质子治疗神经鞘瘤的安全性和有效性在一些研究中得到了评估,CIRT在治疗神经鞘瘤方面似乎是空白的,对比碳离子、光子、质子对神经鞘瘤的治疗效果及残余肿瘤治疗效果的文献,笔者觉得具有指导意义。与之一样的,脑转移瘤的CIRT尚未见相关报道,脑转移瘤及脑转移瘤术后CIRT效果如何,以及对比常规光子、质子放疗效果的优劣,值得我们期待,毕竟CIRT在肺癌、乳腺癌的治疗上也有不俗的表现[56]。

5　展望与总结

尽管CIRT在颅脑肿瘤领域已初步显示出其独特优势,但总体而言,相关的研究深度和广度仍有待加强。国内的重离子研究主要集中在兰州、北京、上海等拥有先进重离子放疗技术的地区,这一现象与这些地区在重离子医院建设上的率先布局密切相关。然而就全国范围而言,我国拥有的重离子放疗机构数量相对较少。值得欣慰的是,目前有多个质子重离子医院正在建设中,预计未来将有更多的颅脑肿瘤患者能够从重离子放疗中受益。这不仅会推动碳离子治疗在颅脑肿瘤治疗中的应用,也将促进相关的基础和临床研究的深入发展,进而巩固碳离子治疗在神经系统肿瘤治疗中的重要地位。

参　考　文　献

[1] KASANDA E, BILDSTEIN V, HYMERS D, et al. Range verification in heavy-ion therapy using a hadron tumour marker [J]. Phys Med Biol, 2023, 68(19): 195018.

[2] 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.

[3] 孙建军, 李长栋, 荔志云. 重离子束对脑胶质瘤的实验与临床应用研究现状[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(1): 54-57.

[4] BYUN HK, KIM C, SEONG J. Carbon ion radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(4): 945-957.

[5] YAN SS, NGOMA TA, NGWA W, et al. Global democratisation of proton radiotherapy[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(6): e245-e254.

[6] 刘锐锋, 张秋宁, 田金徽, 等. 重离子治疗在肿瘤治疗中的临床应用及前景展望[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(8): 619-626.

[7] TANG HY, HUANG H, GUO Z, et al. Heavy ion-responsive lncRNA EBLN3P functions in the radiosensitization of non-small cell lung cancer cells mediated by TNPO1[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(2): 511.

[8] PIKIS S, MANTZIARIS G, DUMOT C, et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas[J]. Neurosurg Clin N Am, 2023, 34(3): 455-462.

[9] WEBER DC, BIZZOCCHI N, BOLSI A, et al. Proton therapy for intracranial meningioma for the treatment of primary/recurrent disease including re-irradiation[J]. Front Oncol, 2020, 10: 558845.

[10] 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.

[11] WU A, JIN MC, MEOLA A, et al. Efficacy and toxicity of particle radiotherapy in WHO grade II and grade III meningiomas: a systematic review[J]. Neurosurg Focus, 2019, 46(6): E12.

[12] COGGINS WS, PHAM NK, NGUYEN AV, et al. A systematic review of ion radiotherapy in maintaining local control regarding atypical and anaplastic meningiomas[J]. World Neurosurg, 2019, 132: 282-291.

[13] QIU XX, GAO J, HU JY, et al. Particle beam radiotherapy in the treatment of WHO grade 2 and 3 meningiomas: an early experience from Shanghai Proton and Heavy Ion Center[J]. J Neurooncol, 2023, 165(2): 241-250.

[14] LI JY, LI JW, JIN YC, et al. The efficacy and safety of carbon ion radiotherapy for meningiomas: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2021, 11: 620534.

[15] COMBS SE, ADEBERG S, DITTMAR JO, et al. Skull base meningiomas: long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT)[J]. Radiother Oncol, 2013, 106(2): 186-191.

[16] SUSKO MS, RALEIGH DR. Radiotherapy for meningioma[J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1416: 95-106.

[17] LI XL, WANG JC, YUAN GQ, et al. Efficacy of TTFields in high-grade gliomas: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2023, 13(9): e073753.

[18] HAUSMANN D, HOFFMANN DC, VENKATARAMANI V, et al. Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth[J]. Nature, 2023, 613(7942): 179-186.

[19] JINNO-OUE A, SHIMIZU N, HAMADA N, et al. Irradiation with carbon ion beams induces apoptosis, autophagy, and cellular senescence in a human glioma-derived cell line[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(1): 229-241.

[20] PALMA A, GRANDE S, RICCI-VITIANI L, et al. Different mechanisms underlie the metabolic response of GBM stem-like cells to ionizing radiation: biological and MRS studies on effects of photons and carbon Ions[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 5167.

[21] LOPEZ PEREZ R, NICOLAY NH, WOLF JC, et al. DNA damage response of clinical carbon ion versus photon radiation

in human glioblastoma cells[J]. Radiother Oncol, 2019, 133: 77-86.

[22] 孙放. 重离子对神经胶质瘤肿瘤干细胞的杀伤及其机理研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2017.

[23] KUMAR V, VASHISHTA M, KONG L, et al. Carbon ion irradiation downregulates notch signaling in glioma cell lines, impacting cell migration and spheroid formation[J]. Cells, 2022, 11(21): 3354.

[24] CHIBLAK S, TANG ZL, LEMKE D, et al. Carbon irradiation overcomes glioma radioresistance by eradicating stem cells and forming an antiangiogenic and immunopermissive niche[J]. JCI insight, 2019, 4(2): e123837.

[25] XU JC, GUO YD, NING WH, et al. Comprehensive analyses of glucose metabolism in glioma reveal the glioma-promoting effect of GALM[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 9: 717182.

[26] VASHISHTA M, KUMAR V, GUHA C, et al. Enhanced glycolysis confers resistance against photon but not carbon ion irradiation in human glioma cell lines[J]. Cancer Manag Res, 2023, 15: 1-16.

[27] HUANG YL, DONG YL, ZHAO JF, et al. Comparison of the effects of photon, proton and carbon-ion radiation on the ecto-calreticulin exposure in various tumor cell lines[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20): 542.

[28] LIU Y, LIU YY, SUN C, et al. Carbon ion radiation inhibits glioma and endothelial cell migration induced by secreted *VEGF*[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98448.

[29] 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.

[30] EBERLE F, LAUTENSCHLÄGER S, ENGENHART-CABILLIC R, et al. Carbon ion beam reirradiation in recurrent High-Grade glioma[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 633-639.

[31] LAUTENSCHLAEGER FS, DUMKE R, SCHYMALLA M, et al. Comparison of carbon ion and photon reirradiation for recurrent glioblastoma[J]. Strahlenther Onkol, 2022, 198(5): 427-435.

[32] QIU XX, GAO J, YANG J, et al. Carbon-ion radiotherapy boost with standard dose proton radiation for incomplete-resected high-grade glioma: a phase 1 study[J]. Ann Transl Med, 2022, 10 (22): 1193.

[33] KONG L, GAO J, HU JY, et al. Carbon ion radiotherapy boost in the treatment of glioblastoma: a randomized phase I/III clinical trial[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 5.

[34] TRIFILETTI DM, BROWN PD. Proton and carbon ion therapy for skull base chordomas[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(9): 1241-1242.

[35] HUG EB, LOREDO LN, SLATER JD, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base[J]. J Neurosurg, 1999, 91(3):432-439.

[36] 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.

[37] GUAN XY, GAO J, HU JY, et al. The preliminary results of proton and carbon ion therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and cervical spine[J]. Radiat Oncol, 2019, 14(1): 206.

[38] MATTKE M, OHLINGER M, BOUGATF N, et al. Proton and carbon ion beam treatment with active raster scanning method in 147 patients with skull base chordoma at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center-a single-center experience[J]. Strahlenther Onkol, 2023, 199(2): 160-168.

[39] LU VM, O'CONNOR KP, MAHAJAN A, et al. Carbon ion radiotherapy for skull base chordomas and chondrosarcomas: a systematic review and meta-analysis of local control, survival, and toxicity outcomes[J]. J Neurooncol, 2020, 147(3): 503-513.

[40] DONG M, LIU RF, ZHANG QN, et al. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy for chordomas: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiat Oncol, 2023, 18(1): 152.

[41] IANNALFI A, D'IPPOLITO E, RIVA G, et al. Proton and carbon ion radiotherapy in skull base chordomas: a prospective study based on a dual particle and a patient-customized treatment strategy[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(9): 1348-1358.

[42] TUBIN S, FOSSATI P, MOCK U, et al. Proton or carbon ion therapy for skull base chordoma: rationale and first analysis of a mono-institutional experience[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(7): 2093.

[43] 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.

[44] 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.

[45] WU S, LI P, CAI X, et al. Carbon ion radiotherapy for patients with extracranial chordoma or chondrosarcoma - initial experience from Shanghai Proton and Heavy Ion Center[J]. J Cancer, 2019, 10(15): 3315-3322.

[46] KOTO M, IKAWA H, KANEKO T, et al. Long-term outcomes of skull base chordoma treated with high-dose carbon-ion radiotherapy[J]. Head Neck, 2020, 42(9): 2607-2613.

[47] 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.

[48] AOKI S, KOTO M, IKAWA H, et al. Long-term outcomes of high dose carbon-ion radiation therapy for unresectable upper cervical (C1-2) chordoma[J]. Head Neck, 2022, 44(10): 2162-2170.

[49] MURATA K, ENDO K, AIHARA T, et al. Salvage carbon ion radiotherapy for recurrent solitary fibrous tumor: a case report and literature review[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2020, 28 (1): 2309499019896099.

[50] SHIBA S, TAKAKUSAGI Y, MIZOGUCHI N, et al. Carbon-ion radiotherapy for inoperable solitary fibrous tumor of the skull base: a case report[J]. In Vivo, 2023, 37(2): 908-911.

[51] TAKAHASHI D, DEMIZU Y, KOTO M, et al. Multicenter study of re-irradiation using carbon-ions for head and neck malignancies after photon radiotherapy[J]. Cancer Med, 2022, 11(19): 3593-3601.

[52] SIMOVIC M, BOLKESTEIN M, MOUSTAFA M, et al. Carbon ion radiotherapy eradicates medulloblastomas with chromothripsis in an orthotopic Li-Fraumeni patient-derived mouse model[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(12): 2028-2041.

[53] FRIEDMAN GK, DHALL G. Potential role of carbon ion radiotherapy in chromothripsis-induced medulloblastoma and other malignancies[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(12): 1991.

[54] MATSUMOTO S, YONAI S, BOLCH WE. Monte Carlo study of out-of-field exposure in carbon-ion radiotherapy: organ doses in pediatric brain tumor treatment[J]. Med Phys, 2019, 46(12): 5824-5832.

[55] ZHANG YS, HU TC, YE YC, et al. Carbon ion radiotherapy for synchronous choroidal melanoma and lung cancer: a case report[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(33): 10374-10381.

[56] 潘婷婷, 任益民, 叶延程, 等. 碳离子治疗肿瘤的临床进展研究[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(18): 951-956.

责任编辑:王荣兵