

# 碳离子放疗对脑胶质瘤的临床应用进展

陈嘉欣<sup>1</sup>，张荣<sup>2</sup>，何进鹏<sup>3</sup>，魏丽<sup>4\*</sup>

1.甘肃中医药大学公共卫生学院，甘肃兰州，730000；2.甘肃中医药大学基础医学院，甘肃兰州，730000；3.中国科学院近代物理研究所生物医学中心，甘肃兰州，730000；4.甘肃省人民医院检验科，甘肃兰州，730000

[摘要] 脑胶质瘤作为中枢神经系统最高发、预后最差的恶性肿瘤，尤其在高级别脑胶质瘤中，面临着复发率高、常规治疗有限等挑战。碳离子束凭借其特有的物理学与生物学特性，在肿瘤治疗中展现出疗效显著、毒副作用低、治疗周期短等优势，因而被视为21世纪肿瘤放射治疗中最具前景的射线之一。本文系统综述了碳离子治疗脑胶质瘤的临床实践经验、疗效评估、最新进展以及该新兴治疗模式的突出特点，旨在为临床深入认识碳离子在脑胶质瘤治疗中的应用价值与发展动态提供参考。

[关键词] 碳离子束；碳离子束放疗；放射治疗；脑胶质瘤

[中图分类号] R739.41

脑胶质瘤是起源于神经胶质细胞的肿瘤，占有脑肿瘤和其它中枢神经系统肿瘤的约23%<sup>[1]</sup>。世界卫生组织（world health organization, WHO）将脑胶质瘤的恶性程度从低到高分级为 I~IV 级，其中 I~II 级脑胶质瘤被分为低级别脑胶质瘤，III~IV 级脑胶质瘤为高级别脑胶质瘤（high-grade glioma, HGG）<sup>[2]</sup>。目前，脑胶质瘤的主要治疗方式包括外科手术切除治疗辅以放射治疗和化学治疗等，但是治疗效果并不理想<sup>[3]</sup>。传统光子放疗存在剂量分布难控、正常脑组织损伤大、肿瘤易产生放射抵抗等缺陷，而重离子放疗，特别是碳离子放疗（carbon ion radiotherapy, CIRT）兼具优良物理与生物学特性，成为脑胶质瘤治疗的重要研究方向，在日本放射医学综合研究所（national institute of radiological sciences, NIRS）、德国海德堡离子束治疗中心（heidelberg ion-beam therapy center, HIT）以及中国兰州重离子中心已开展相关临床研究并取得积极疗效<sup>[4-6]</sup>。

## 1 碳离子放疗的核心特性

### 1.1 碳离子放疗的物理学特性

碳离子放疗的核心优势为 Bragg 峰现象<sup>[7]</sup>，与光子束指数式能量衰减、全程沉积剂量不同<sup>[8]</sup>，碳离子束进入人体后剂量沉积少，主要能量集中在终末段的肿瘤靶区，实现精准剂量沉积<sup>[9]</sup>，大幅降低正常组织照射剂量，兼具优越的剂量适形性和正常脑组织保护效果，适用于颅内肿瘤治疗的特殊需求<sup>[10]</sup>。

### 1.2 碳离子放疗的生物学特性

碳离子属于高线性能量转移（high linear energy transfer, LET）辐射，其在单位径迹长度内沉积更高能量<sup>[11]</sup>，可诱导肿瘤细胞产生复杂 DNA 双链断裂，伴随碱基损伤、DNA 蛋白交联等多种损伤聚集，这类损伤修复延迟、易修复失败，细胞杀伤效果显著<sup>[12-14]</sup>。其相对生物学效应（relative biological effectiveness, RBE）远高于光子和质子，且对缺氧肿瘤细胞杀伤效应稳定<sup>[15]</sup>，能有效克服脑胶质瘤的放射抵抗，临床治疗中需根据能量、细胞类型等因素进行生物学剂量修正<sup>[16]</sup>。

## 2 碳离子治疗脑胶质瘤的临床应用

### 2.1 碳离子单独治疗脑胶质瘤

日本 NIRS 报告了 1994 年 10 月至 2002 年 2 月期间，单独使用碳离子治疗 14 例 WHO II 级弥漫性星形细胞瘤（astrocytoma, AA）患者的结果。碳离子治疗共分 24 次、历时 6 周完成。患者按剂量分为低剂量组和高剂量组：低剂量组 9 例，其中 2 例接受 46.2 Gy(RBE)、7 例接受 50.4 Gy(RBE)；高剂量组 5 例，均接受 55.2 Gy(RBE)。结果显示，高剂量组的无进展生存期和总生存期均优于低剂量组，且耐受性良好。无进展生存期（progression-free survival, PFS）在高剂量组显著提高，中位数为 91 个月，而低剂量组为 18 个月。低剂量组的中位总生存期（median overall survival, mOS）为 28 个月，而高剂量组的中位随访时间为 62 个月，总生存期未达到。两组均具有可接受的毒性，没有急性或晚期 3 级或以上毒性<sup>[17]</sup>。虽然治疗背景具有时代局限性，但是为碳离子在胶质瘤中的独立应用奠定了安全性基础。Lautenschlaeger 等人的一项回顾性研究对比 38 例接受碳离子再程放疗（45 Gy/15F）和 40 例接受光子再程放疗（39 Gy/ 13F）的复发异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase, IDH）野生型胶质母细胞瘤（glioblastoma, GBM）的疗效，研究发现碳离子放疗组 mOS 显著优于光子放疗组，碳离子组和光子组分别为 8.0 个月和 6.5 个月，这可能与碳离子在缺氧和坏死肿瘤中增强的生物学效应有关<sup>[18]</sup>。除上述国外临床研究外，国内武威重离子中心依托国产首台重离子治疗系统，也开展了脑胶质瘤重离子治疗的临床回顾性分析。截至 2026 年 3 月，该中心共治疗脑胶质瘤患者 76 例，其中男性 43 例、女性 33 例，平均年龄为（51.66±15.80）岁。随访分析显示，全组患者 mOS 为 44 个月，治疗后

[通讯作者] 魏丽，电子信箱：[peixiaoqiao@126.com](mailto:peixiaoqiao@126.com)。

[基金项目] 甘肃省联合科研项目（编号：25JRRA1204）。兰州市科技计划项目（编号：2023-4-60）。

12、24、36、48和60个月的累计生存概率分别为65.53%、57.90%、52.24%、41.55%和35.62%；其中68例高级别脑胶质瘤患者的mOS时间为30个月<sup>[19]</sup>。该结果提示，重离子治疗在脑胶质瘤，尤其是高级别脑胶质瘤患者中具有一定临床应用价值。

## 2.2 碳离子与其他粒子联合治疗脑胶质瘤

尽管碳离子在物理和生物学层面具备显著优势，但胶质瘤高度浸润性的生长方式决定了临床放疗靶区往往较大，其中包含大量功能性脑组织。在这一背景下，直接以碳离子替代光子或质子完成全程照射，可能因分割效应不足而增加正常脑风险。因此，临床多将碳离子定位为局部高风险区域的推量强化手段，而将光子或质子用于更大体积的常规靶区覆盖。

2009~2010年HIT有118名患者评估粒子放疗后初始毒性，包括11名脑胶质瘤，其中GBM 3名。数据显示，采用主动栅格扫描技术实施光子50 Gy联合碳离子18 Gy(RBE)推量的方法治疗GBM，4周后观察到影像学缓解，且无3级以上急性毒性，证实了该技术的安全性与可行性<sup>[20]</sup>。这一成果直接催生了CLEOPATRA随机对照试验，系统比较碳离子与质子推量的疗效差异。CLEOPATRA试验是由HIT开展的一项II期临床研究，为了评估碳离子增量放疗治疗GBM患者的疗效。该研究纳入经手术切除后仍有宏观残留的单发幕上原发性GBM患者，所有患者先接受48~52 Gy分次立体定向放疗(fractionated stereotatic radiation therapy, FSRT)联合替莫唑胺治疗，随后被随机分配至碳离子增量组(18 Gy(RBE)/6F)或质子增量组(10 Gy(RBE)/5F)，两组均继续使用替莫唑胺<sup>[21]</sup>。HIT还进行了一项I/II期随机试验(CINDERELLA)，在I期试验中，通过从30 Gy/10F~48 Gy/16F共7个梯度的剂量爬坡试验确定照射剂量，随后在II期研究中进行随机分组，一组进行碳离子放疗，另一组予以FSRT 36Gy/18F<sup>[22]</sup>。HIT在其关于使用粒子治疗的前80名患者的报告中，报告了7例HGG患者，HGG患者接受了50 Gy的光子治疗，随后对肿瘤进行18 Gy(RBE)/6F的碳离子增程。复发性GBM患者接受了CIRT治疗，剂量为36 Gy(RBE)，分12次进行，目前仍无后续文章更新<sup>[23]</sup>。还有一项试验包括26名脑胶质瘤患者接受了碳离子和质子的治疗，在碳离子放疗后，无论是用于复发GBM的再放疗(30 Gy(RBE))还是用于先前50Gy光子放疗后的增量放疗(18 Gy(RBE))，肿瘤大小显著减小，同时对比剂摄取也显著减少<sup>[24]</sup>。基于光子-碳离子联合放疗的物理与生物学特性，BENNAN等人提出了一种联合优化方法，用于GBM的治疗<sup>[25]</sup>。在6名GBM患者中的应用表明，这种联合应用使碳离子的应用更加精准，减少了靶体积内正常组织的剂量，以及提高了靶体积中心区域的剂量<sup>[25]</sup>。

Mizoe JE<sup>[26]</sup>等开展了一项前瞻性I/II期临床试验，探索放疗后采用CIRT进行剂量补充的效果，该研究共纳入48例患者，病例包括32例GBM与16例间变性AA，未采用随机分组设计。这些患者首先接受了手术、尼莫司汀化疗，以及总剂量为50 Gy，分25次照射的常规光子放疗，在完成前期治疗后，研究人员再为患者实施CIRT补量治疗，并依据补量时的CIRT剂量将患者划分为3个组别：低剂量组补量16.8Gy、中剂量组补量18.4~22.4 Gy、高剂量组补量24.8 Gy。结果显示，3个剂量组患者的mOS存在明显差异，分别为低剂量组7个月、中剂量组19个月、高剂量组26个月，而且在整个治疗及随访过程中，未观察到严重的急性或慢性不良反应。此外，通过单变量分析进一步证实，在该研究设定的剂量范围内，CIRT补量剂量越高，患者获得的治疗效果越理想<sup>[26]</sup>。Eberle F等人在2015年10月至2018年12月期间对30例复发性HGG患者进行CIRT再放疗，剂量为45 Gy (RBE) /15F，患者预后显著优于传统重照射方案，复发诊断后的mOS达13个月，6、12、24个月OS率分别为76%、50%、19%，且重照射后的中位局部控制(LC)时间为7个月，6、12个月LC率分别为45%、30%。无4级以上不良反应出现<sup>[27]</sup>。Li X等人纳入34例组织学确诊的HGG患者(8例WHO III级、26例IV级)，均联合替莫唑胺，对CIRT单独治疗与FSRT后CIRT增强的疗效及安全性。结果显示，全HGG病例mOS分别为28个月、31个月，两组OS、PFS差异无统计学意义( $P>0.05$ )，仅出现1级急性毒性，且单独CIRT组急性毒性发生率显著更低，晚期毒性无差异。研究表明两种方案均安全，未来需通过随机试验探索CIRT增强剂量提升对HGG患者生存的改善作用<sup>[28]</sup>。Xianxin Qiu等人开展的I期临床试验纳入18名HGG患者(16名GBM患者和2名AA患者)，探索了CIRT推量联合标准剂量PRT的安全性及有效性，确定CIRT推量的最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)为15 Gy (RBE) /3F。该方案安全性良好，仅1例接受18 Gy (RBE)推量者出现3级放射性坏死，无更高等级毒性反应，疗效也很有潜力，GBM患者12个月无进展生存率、总生存率分别达50.6%、78.6%，AA患者随访期内均无疾病进展。这项研究证实CIRT推量联合PRT在术后残留高级别胶质瘤治疗中安全可行，为中枢神经系统恶性肿瘤的粒子放疗联合方案提供了关键临床依据，也为后续III期试验奠定基础<sup>[29]</sup>。上海质子与重离子中心开展了一项I/III期临床试验，采用碳离子增量放疗联合质子放疗与替莫唑胺的综合治疗方案<sup>[30]</sup>。这个研究纳入经病理确诊的单发幕上AA或GBM患者，要求残留肿瘤最大径≤5厘米，且Karnofsky功能状态评分≥60分，所有入组患者均接受总剂量60 Gy(RBE)的质子放疗，并同步接受替莫唑胺化疗。研究分为两个阶段：I期阶段采用剂量递增模式(3~6 Gy(RBE)/3F)确定碳离子增量部分的MTD，其靶区限定于术后残留的肉眼病变区域，包括MRT/FET PET或MRS显示的异常强化灶及FLAIR异常信号区；随后进入III期阶段，患者被随机分配至联合碳离子增量组或单纯质子放疗组，以总生存期为主要终点进行疗效比较<sup>[30]</sup>，目前该试验未更新进展。

表1 碳离子治疗脑胶质瘤的主要临床研究汇总

来源	研究类型	患者类型	治疗策略	碳离子剂量方案	主要临床结局	安全性与毒性	研究要点
Mizoe JE <sup>[33]</sup>	I/II期	HGG (GBM+AA)	光子RT后CIRT推量	16.8~24.8 Gy(RBE)	mOS 7~26个月 (剂量相关)	无严重急慢性毒性	首次提示CIRT剂量和生存相关性
NIRS <sup>[17]</sup>	I/II期	WHO II弥漫性星形细胞瘤	CIRT单独治疗	46.2~55.2 Gy(RBE) / 24 F	高剂量组PFS显著延长	无≥3级毒性	CIRT在低级别胶质瘤中的长期控制潜力
武威重离子中心 <sup>[19]</sup>	回顾性	胶质瘤	CIRT单独治疗	—	mOS 44个月	未观察到严重放射性脑坏死或≥3级毒性，安全性良好	重离子治疗可能具有较好的临床获益
Combs SE <sup>[22]</sup>	回顾性	HGG	CIRT ± PRT	不同粒子方案	未设生存终点	急性毒性可控	验证技术可行性
Rieken S <sup>[20]</sup>	回顾性	CNS肿瘤	CIRT / PRT	常规临床剂量	影像学反应	无严重急性毒性	主动扫描技术安全性
Rieken S <sup>[24]</sup>	回顾性	原发脑肿瘤	CIRT / PRT	常规粒子剂量	未设OS终点	毒性低	粒子放疗流程成熟
Eberle F <sup>[27]</sup>	回顾性	复发HGG	CIRT再照射	45 Gy(RBE) / 15 F	mOS 13个月	无≥4级毒性	再程放疗可行
Lauteaeger FS <sup>[18]</sup>	回顾性对照	复发GBM	CIRT vs 光子RT	45 Gy(RBE) vs 39 Gy	mOS: 8.0个月 vs 6.5个月	1例4级坏死	CIRT可能改善OS
CINDERELLA <sup>[22]</sup>	随机I/II期	复发GBM	CIRT vs FSRT	30~48 Gy(RBE)	mOS 12个月	安全性为主要终点	再照射前瞻性验证
CLEOPA <sup>[21]</sup>	随机II期	初治GBM	光子RT+TMZ vs CIRT vs PRT推量	CIRT 18 Gy(RBE) / 6 F	—	毒性监测	比较不同粒子推量
Qiu X <sup>[29]</sup>	I期	残留HGG	CIRT推量 + PRT + TMZ	MTD=15 Gy(RBE) / 3 F	12个月 OS 78.6%	1例3级坏死	明确推量安全窗
Li X <sup>[28]</sup>	回顾性	HGG	CIRT单独 vs 光子+CIRT	不同组合	OS、PFS无差异	急性毒性低	两种路径均安全
Kong L <sup>[30]</sup>	前瞻性计划	初治GBM	光子RT + CIRT推量	未统一	局控改善趋势	可接受	支持推量思路
BENAN <sup>[25]</sup>	计划学	GBM	光子-CIRT联合优化	计划模拟	剂量学优势	—	为联合治疗提供理论支持

### 3 碳离子治疗的新兴技术与联合策略

#### 3.1 FLASH碳离子放疗

FLASH重离子以超高剂量率(> 40 Gy/s)射线束以快速照射肿瘤区域，可显著减少对正常组织的放射损伤并维持对肿瘤的杀伤效应<sup>[31]</sup>，碳离子等带电粒子更易实现FLASH物理条件<sup>[32]</sup>。但该技术的疗效受组织类型、剂量学条件影响大，部分人体细胞实验未重复出预期效应，需开展更系统的参数学研究，解决临床可行性、剂量学监测等问题<sup>[33]</sup>。

#### 3.2 碳离子放疗联合免疫治疗

碳离子放疗可诱导肿瘤细胞免疫原性死亡，重塑肿瘤免疫微环境，通过释放I型干扰素启动抗肿瘤免疫反应，且能维持外周T细胞功能，减少免疫抑制细胞聚集<sup>[34]</sup>。动物模型显示，CIRT与CTLA-4抑制剂联合可显著抑制肿瘤生长、诱导远端效应并形成免疫记忆，优于单一治疗<sup>[35]</sup>。但脑胶质瘤领域的相关数据匮乏，暂无专门探究免疫学终点和长期毒性的报道。

两类新兴策略的临床转化，需要依托加速器技术、精准剂量学的发展，结合长期毒性随访和多中心早期试验设计协同推进。

#### 4 毒性与不良反应

碳离子放疗治疗脑胶质瘤的总体耐受性良好，急性不良反应以皮炎、脱发、头痛为主，多为1~2级，可通过对症处理缓解<sup>[36]</sup>。仅少数研究中药10%的患者出现3级以上急性毒性，但未见放射性脑坏死的高发<sup>[26]</sup>。

长期随访数据显示，碳离子放疗的慢性毒性主要表现为局部脑组织坏死、脑水肿及认知功能减退，其发生率明显低于传统光子放疗。这与碳离子优异的剂量分布及对周围正常组织的高剂量保护效应有关<sup>[37]</sup>。但目前相关研究的样本量有限，仍需大样本、多中心临床研究进一步验证长期毒性风险，优化剂量方案。

#### 5 小结与展望

碳离子放疗凭借独特的物理和生物学特性，在脑胶质瘤治疗中展现出显著优势，无论是单独治疗、与光子、质子联合推量，还是复发胶质瘤的再程放疗，均在安全性和初步疗效上取得积极结果，成为传统放疗的重要补充。

当前研究仍存在局限性，多为小样本、单中心或早期临床试验，部分研究完成于分子分型普及前，结果在精准医学背景下的可推广性受限；胶质瘤的高度异质性、浸润性生长及靶区外复发问题，在一定程度上削弱了单纯局部剂量强化的长期生存获益，因此碳离子放疗更适合在联合治疗框架中发挥作用。

未来，碳离子放疗要在脑胶质瘤治疗中发挥更大价值，还需要多方面的探索与配合。开展更多高质量、多中心的随机对照试验，明确它在不同临床场景下的最佳适用范围、最优剂量方案，以及对比标准治疗的实际获益。推动新兴技术的融合应用，比如FLASH碳离子放疗、碳离子联合免疫治疗等方向，同时结合功能影像和分子标志物实现放疗靶区的精细化设计，让治疗更精准，进一步提升全身抗肿瘤的效果。还需持续长期随访验证其安全性，推动放疗的物理技术、生物学机制与临床治疗策略深度结合，让碳离子放疗的临床价值得到充分发挥。

#### 【参考文献】

- [1] PRICE M, BALLARD C, BENEDETTI J, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2017–2021. *Neuro-oncol*, 2024, 26(Supplement\_6): vi1–vi85.
- [2] BERGER T R, WEN P Y, LANG-ORSINI M, et al. World health organization 2021 classification of central nervous system tumors and implications for therapy for adult-type gliomas: A review. *Jama Oncol*, 2022, 8(10): 1493–1501.
- [3] WELLER M, WEN P Y, CHANG S M, et al. Glioma. *Nat Rev, Dis Primers*, 2024, 10(1): 33.
- [4] IQUBAL A, IQUBAL M K, SHARMA S, et al. Pathogenic mechanisms and therapeutic promise of phytochemicals and nanocarriers based drug delivery against radiotherapy-induced neurotoxic manifestations. *Drug Delivery*, 2022, 29(1): 1492–1511.
- [5] HUANG H, XU Y, GUO Z, et al. Irradiation-responsive PRDM10-DT modulates the angiogenic response in human NSCLC cells in an SP1-dependent manner via the miR-663a/TGF- $\beta$ 1 axis. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 235.
- [6] SEKIYAMA K, HIMURO H, SAITO N, et al. Evaluation of X-ray and carbon-ion beam irradiation with chemotherapy for the treatment of cervical adenocarcinoma cells in 2D and 3D cultures. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 391.
- [7] LIANG X, MOHAMMADI H, MORENO K C, et al. Heavy ion particle therapy in modern day radiation oncology. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2025, 39(2): 377–397.
- [8] BAUMANN M, KRAUSE M, OVERGAARD J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(4): 234–249.
- [9] RACKWITZ T, DEBUS J. Clinical applications of proton and carbon ion therapy. *Seminars in Oncology*, 2019, 46(3): 226–232.
- [10] LAWRENCE Y R, LI X A, EL NAQA I, et al. Radiation dose–volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S20–S27.
- [11] TINGANELLI W, DURANTE M. Carbon ion radiobiology. *Cancers*, 2020, 12(10): 3022.
- [12] WILKINSON B, HILL M A, PARSONS J L. The cellular response to complex DNA damage induced by ionising radiation. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4920.
- [13] BUGLEWICZ D J, WALSH K D, HIRAKAWA H, et al. Biological effects of monoenergetic carbon ions and their associated secondary particles. *Front Oncol*, 2022, 12: 788293.
- [14] LOPEZ PEREZ R, NICOLAY N H, WOLF J C, et al. DNA damage response of clinical carbon ion versus photon radiation in human glioblastoma cells. *Radiat Oncol*, 2019, 133: 77–86.
- [15] SCHLAICH F, BRONS S, HABERER T, et al. Comparison of the effects of photon versus carbon ion irradiation when combined with chemotherapy in vitro. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 260.
- [16] CHIBLAK S, CAMPOS B, GAL Z, et al. Photon versus proton versus carbon irradiation of glioma

- initiating cells. *Int J Radiat Oncol\* Biol\* Phys*, 2012, 84(3, Supplement): S677.
- [17] HASEGAWA A, MIZOE J E, TSUJII H, et al. Experience with carbon ion radiotherapy for WHO Grade 2 diffuse astrocytomas. *Int J Radiat Oncol\* Biol\* Phys*, 2012, 83(1): 100—106.
- [18] LAUTENSCHLAEGER F S, DUMKE R, SCHYMALLA M, et al. Comparison of carbon ion and photon reirradiation for recurrent glioblastoma. *Strahlenther Onkol*, 2022, 198(5): 427—435.
- [19] 甘肃省武威医学科学学院. 武威重离子中心重（碳）离子治疗脑胶质瘤 76 例临床分析 [EB/OL]. (2026-03-25)[2026-03-25].
- [20] RIEKEN S, HABERMEHL D, NIKOGHOSYAN A, et al. Assessment of early toxicity and response in patients treated with proton and carbon ion therapy at the heidelberg ion therapy center using the raster scanning technique. *Int J Radiat Oncol\* Biol\* Phys*, 2011, 81(5): e793—e801.
- [21] COMBS S E, 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. *BMC Cancer*, 2010, 10: 478.
- [22] COMBS S E, BURKHOLDER I, EDLER L, et al. Randomised phase I/II study to evaluate carbon ion radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with recurrent or progressive gliomas: The CINDERELLA trial. *BMC Cancer*, 2010, 10: 533.
- [23] COMBS S E, ELLERBROCK M, HABERER T, et al. Heidelberg ion therapy center (HIT): Initial clinical experience in the first 80 patients. *Acta Oncol*, 2010, 49(7): 1132—1140.
- [24] RIEKEN S, HABERMEHL D, HABERER T, et al. Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors delivered with active raster scanning at the heidelberg ion therapy center (HIT): Early treatment results and study concepts. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 41.
- [25] BENNAN A B A, UNKELBACH J, WAHL N, et al. Joint optimization of photon-carbon ion treatments for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol\* Biol\* Phys*, 2021, 111(2): 559—572.
- [26] MIZOE J E, 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. *Int J Radiat Oncol\* Biol\* Phys*, 2007, 69(2): 390—396.
- [27] EBERLE F, LAUTENSCHLÄGER S, ENGENHART-CABILLIC R, et al. Carbon ion beam reirradiation in recurrent high-grade glioma. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 633—639.
- [28] LI X, ZHANG Y, YE Y, et al. Carbon-ion radiotherapy alone vs. standard dose photon radiation with carbon-ion radiotherapy boost for high-grade gliomas: A retrospective study. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 837.
- [29] QIU X, 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. *Ann Transl Med*, 2022, 10(22): 1193.
- [30] KONG L, GAO J, HU J, et al. Carbon ion radiotherapy boost in the treatment of glioblastoma: A randomized phase I/III clinical trial. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 5.
- [31] ATKINSON J, BEZAK E, LE H, et al. The current status of FLASH particle therapy: a systematic review. *Phys Eng Sci Med*, 2023, 46(2): 529—560.
- [32] TINGANELLI W, WEBER U, PUSPITASARI A, et al. FLASH with carbon ions: Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model. *Radiother Oncol: J Eur Soc Ther Radiol Oncol*, 2022, 175: 185—190.
- [33] TASHIRO M, YOSHIDA Y, OIKE T, et al. First human cell experiments with FLASH carbon ions. *Anticancer Res*, 2022, 42(5): 2469—2477.
- [34] CHIBLAK S, TANG Z, LEMKE D, et al. Carbon irradiation overcomes glioma radioresistance by eradicating stem cells and forming an antiangiogenic and immunopermissive niche. *JCI Insight*, 2019, 4(2): e123837.
- [35] HU W, PEI Y, NING R, et al. Immunomodulatory effects of carbon ion radiotherapy in patients with localized prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 149(8): 4533—4545.
- [36] WANG Y, LIU R, ZHANG Q, et al. Charged particle therapy for high-grade gliomas in adults: A systematic review. *Radiat Oncol (Lond Engl)*, 2023, 18(1): 29.
- [37] MALOUFF T D, MAHAJAN A, KRISHNAN S, et al. Carbon ion therapy: A modern review of an emerging technology. *Front Oncol*, 2020, 10: 82.