

• 循证医学 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.04.016

碳离子治疗胶质瘤临床效果的 meta 分析*

卜玉洁, 刘伟[△]

(兰州大学第二医院神经内科, 兰州 730030)

[摘要] **目的** 研究碳离子治疗胶质瘤的总生存率、无进展生存率及安全性。**方法** 计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方、维普、CBM 数据库, 收集碳离子治疗胶质瘤的相关研究。由两名研究者独立完成, 出现疑问或意见不一致时, 讨论后决定或咨询第三者的意见。采用 STATA 15.1 对数据进行 meta 分析。**结果** 共纳入 6 项碳离子治疗胶质瘤的治疗结果。结果显示, 碳离子治疗胶质瘤 6、12、24 个月的总生存率分别为 66%、61%、27%; 碳离子治疗胶质瘤 6、12、24 个月的无进展生存率分别为 67%、59%、54%; 碳离子治疗胶质瘤的不良反应发生率为 32%。根据合并结果, 碳离子治疗可以提高胶质瘤患者的总生存率及无进展生存率, 且不良反应的发生率较低。**结论** 碳离子对于胶质瘤有较好的治疗效果, 且不良反应较少。

[关键词] 碳离子; 胶质瘤; 总生存率; 无进展生存率; meta 分析

[中图分类号] R739

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)04-0558-04

Meta analysis of the clinical effect of carbon ions for the treatment of glioma*

BU Yujie, LIU Wei[△]

(Department of Neurology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China)

[Abstract] **Objective** To study the overall survival rate, progression-free survival rate and safety of carbon ions for the treatment of glioma. **Methods** Pubmed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, VIP, CBM and other databases were retrieved by computer, and the related research on heavy ions for the treatment of glioma was collected. The work was done independently by two researchers, and when doubt or disagreement arise, decide after discussion or consult with third parties. Meta analysis was performed by STATA 15.1. **Results** A total of six results of heavy ion for the treatment of glioma were included. The results showed that the overall survival rates of heavy ions for 6, 12 and 24 months were 66%, 61% and 27%, respectively. The progression-free survival rates of heavy ions for 6, 12 and 24 months were 67%, 59% and 54%, respectively. The incidence of adverse reactions to treat glioma for heavy ions was 32%. According to the results of the merger, the treatment of glioma in heavy ions could increase the overall survival rate and progression-free survival rate of patients, and the incidence of adverse reactions was low. **Conclusion** Carbon ions have a good treatment effect on glioma, and have less adverse reactions.

[Key words] carbon ions; glioma; overall survival rate; progression-free survival rate; meta analysis

胶质瘤起源于神经胶质细胞, 是最常见的脑和脊髓原发性肿瘤^[1]。脑胶质瘤治疗以手术切除为主, 结合放射治疗(简称放疗)、化学治疗(简称化疗)等综合治疗。碳离子射线属于高线性能量传递射线, 具有 Bragg 峰型的剂量分布, 具有相对生物学效应值(RBE)高、氧增比低、诱导复杂 DNA 损伤及杀伤效应不受细胞周期影响等生物学特点^[2-3], 其在肿瘤放疗方面, 不仅能增加有效性, 还能提高安全性。随着以碳离子放疗为代表的重离子放疗技术的出现及发展, 脑胶质瘤的放疗进入了一个新阶段。本研究采用 meta 分析方法评价碳离子在治疗胶质瘤时的总生存(OS)率、无进展生存(PFS)率及安全性, 旨在为临床

应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准: (1) 研究类型为非随机对照研究; (2) 原始数据提供暴露例数/总例数; (3) 语言限定为中、英文。排除标准: (1) 重复发表; (2) 无全文、信息不全或无法进行数据提取的研究; (3) 暴露的定义与多数文献的差异较大; (4) 动物实验; (5) 综述、评论、系统评价。

1.2 文献检索

计算机检索 Pubmed, Embase, Cochrane Library、中国知网、万方、维普、CBM 等数据库。检索时限

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(21JR1RA142)。 作者简介: 卜玉洁(1988—), 主治医师, 硕士, 主要从事神经内科相关疾病的工作及放疗脑保护的研究。 [△] 通信作者, E-mail: ery_liuwei@lzu.edu.cn。

为建库至 2021 年 10 月。中文检索词主要包括：“重离子”“ $^{12}\text{C}^{6+}$ ”“碳离子”“胶质瘤”等，英文检索词如下：“Carbon Ion”“Carbon-Ion”“ $^{12}\text{C}^{6+}$ ”“C12”“gliomas”。

1.3 文献筛选与资料提取

文献检索、筛选及信息提取均由两名研究者独立完成，出现疑问或意见不一致时，讨论后决定或咨询第三者意见。资料提取内容包括：作者、年份、研究类型、样本量、性别、年龄、世界卫生组织(WHO)分级及预后指标，包括 6、12、24 个月的 OS 率，以及 6、12、24 个月 PFS 率等。

1.4 方法学质量评价

由两名研究者独立进行文献质量评价，采用非随机对照试验方法学评价指标(MINORS)进行评价。意见不一致时通过讨论或咨询第三者决定。该 meta 分析依据系统评价和 Meta 分析优先报告条目(PRISMA)的相关内容执行。

1.5 统计学处理

采用 STATA 15.1 对数据进行分析。采用效应量(ES)和 95% 置信区间(95%CI)评估二分类数据汇总结果。采用 I^2 评价异质性，若异质性检验的 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ ，提示研究间具有同质性，采用固定效应模型进行合并分析；若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$ ，提示研究间具有异质性，使用敏感性分析或亚组分析寻找异质性来源；若异质性仍较大则使用随机效应模型或放弃结果合并，采用描述性分析。采用漏斗图及 Egger's 偏倚检验分析各指标的发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果

通过检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方、维普和 CBM 数据库，共获得 571 篇文章。排除重复的文献后，剩下 319 篇文章。进一步

浏览文章摘要，获得 201 篇文章。通过阅读全文获得 6 篇可用于 meta 分析的文章，见图 1。

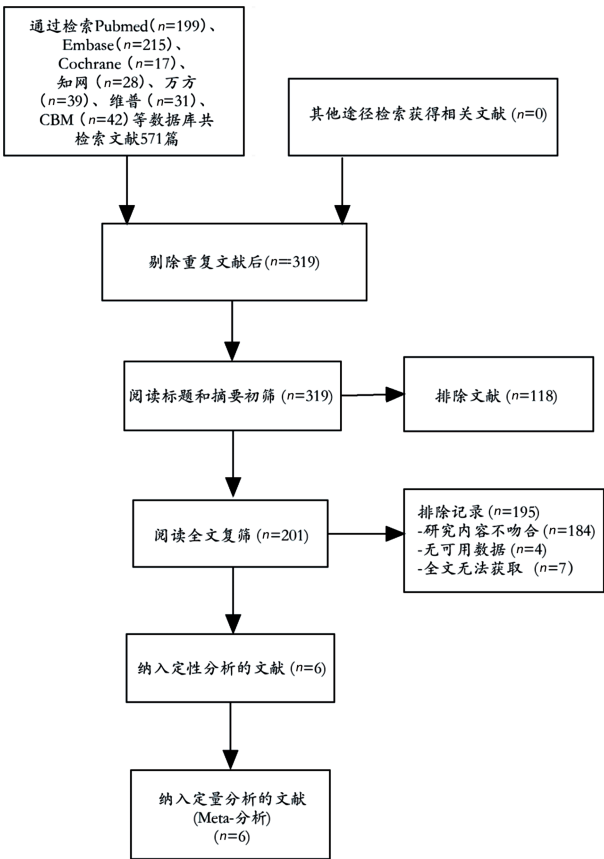


图 1 文献检索流程图

2.2 纳入文献基本信息及文献质量评价

2.2.1 基本信息

本次研究纳入 6 篇文献，包含 258 例患者。患者分别来自中国、日本和德国。患者的 WHO 分级包含 WHO II、III、IV 级，主要为 III、IV 级。见表 1。

表 1 各纳入研究的基本情况

纳入研究	年份 (年)	研究类型	国家	样本量 (n)	性别(n)		年龄(岁)		WHO 分级(n)		
					男	女	平均年龄	范围	II 级	III 级	IV 级
STEPHANIE 等 ^[4]	2013	非随机对照	日本	32	—	—	54	18~78	—	—	—
RIEKEN 等 ^[5]	2012	非随机对照	德国	26	—	—	42	7~77	5	3	18
FABIAN 等 ^[6]	2020	非随机对照	德国	30	14	16	56	28~76	—	7	23
KONG 等 ^[7]	2020	非随机对照	中国	50	30	20	54.5	22~76	—	16	34
QIU 等 ^[8]	2020	非随机对照	中国	82	48	34	55.5	19~76	—	23	59
LAUTENSCHLAEGER 等 ^[9]	2021	非随机对照	德国	38	20	18	60.6	19.4~75.7	—	—	—

—：无此项。

2.2.2 文献质量评价

本研究的文献质量评价结果，见表 2。6 篇文献的 MINORS 评分为 14~16 分，为中等质量。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 有效性

3 篇文献^[5-6,9]报道了碳离子治疗胶质瘤的 6 个月 OS 率。见表 3。由于不存在显著异质性($I^2 = 20.07\%$, $P = 0.29$)，研究采用固定效应模型合并 ES。结果显示，碳离子治疗胶质瘤的 6 个月 OS 率为 66% ($ES = 0.66$, $95\%CI = 0.56 \sim 0.76$)。

4 篇文献^[4,6-7,9]报道了碳离子治疗胶质瘤的 12 个月 OS 率。由于存在显著异质性($I^2=92.13\%$, $P<0.01$),研究采用随机效应模型合并 ES。结果显示,碳离子治疗胶质瘤的 12 个月 OS 率为 61%(ES=0.61, 95%CI=0.32~0.86)。

2 篇文献^[4,6]报道了碳离子治疗胶质瘤的 24 个月 OS 率。结果显示,碳离子治疗胶质瘤的 24 个月 OS 率为 27%(ES=0.27, 95%CI=0.17~0.39)。

3 篇文献^[5-6,8]报道了碳离子治疗胶质瘤的 6 个月 PFS 率。见表 3。由于存在显著异质性($I^2=92.37\%$, $P<0.01$),研究采用随机效应模型合并 ES。结果显示,碳离子治疗胶质瘤的 6 个月 PFS 率为 67%(ES=0.67, 95%CI=0.28~0.96)。

3 篇文献^[6-8]报道了碳离子治疗胶质瘤的 12 个月 PFS 率。见表 3。由于存在显著异质性($I^2=87.83\%$, $P<0.01$),研究采用随机效应模型合并 ES。结果显示,碳离子治疗胶质瘤的 12 个月 PFS 率为 59%(ES=0.59, 95%CI=0.33~0.82)。

2 篇文献^[7-8]报道了碳离子治疗胶质瘤的 24 个月

PFS 率。结果显示,碳离子治疗胶质瘤的 24 个月 PFS 率为 54%(ES=0.54, 95%CI=0.44~0.64)。

表 2 被纳入研究的质量评价

纳入文献	年份 (年)	样本量 (n)	MINORS 评分(分)
STEPHANIE 等 ^[4]	2013	32	15
RIEKEN 等 ^[5]	2012	26	14
FABIAN 等 ^[6]	2020	30	15
KONG 等 ^[7]	2020	50	16
QIU 等 ^[8]	2020	82	14
LAUTENSCHLAEGER 等 ^[9]	2021	38	14

2.3.2 安全性

3 篇文献^[6-7,9]报告了碳离子治疗胶质瘤的不良反应发生率。见表 3。由于存在显著异质性($I^2=90.53\%$, $P<0.01$),研究采用随机效应模型合并 ES。结果显示,碳离子治疗胶质瘤的不良反应发生率为 32%(ES=0.32, 95%CI=0.08~0.61)。

表 3 碳离子治疗胶质瘤的 meta 分析结果

项目	纳入文献数(n)	I^2 (%)	meta 分析模型	ES(95%CI)	P
6 个月 OS 率	3 ^[5-6,9]	20.07	固定效应模型	0.66(0.56~0.76)	0.29
12 个月 OS 率	4 ^[4,6-7,9]	92.13	随机效应模型	0.61(0.32~0.86)	<0.01
6 个月 PFS 率	3 ^[5-6,8]	92.37	随机效应模型	0.67(0.28~0.96)	<0.01
12 个月 PFS 率	3 ^[6-8]	87.83	随机效应模型	0.59(0.33~0.82)	<0.01
不良反应发生率	3 ^[6-7,9]	90.53	随机效应模型	0.32(0.08~0.61)	<0.01

2.4 敏感性分析

通过将每个纳入的文献逐一消除,并对其余文献进行汇总分析来开展敏感性分析,以评估单个纳入文献是否对整个 meta 分析的结果产生过大影响。结果显示,没有文献对本次 meta 分析的结果产生过大影响,表明本次 meta 分析的结果稳定可靠。

2.5 发表偏倚

本次研究绘制的漏斗图,见图 2。漏斗图基本对称,且根据漏斗图开展的 Egger's 检验,表明本研究的结果不存在明显的发表偏倚($P=0.488$)。

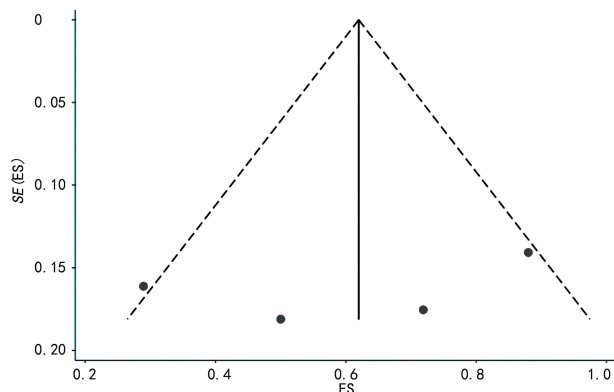


图 2 用于评估发表偏倚的漏斗图

3 讨论

随着放射生物学的深入研究,放疗特别是新型放疗技术已成为胶质瘤重要的辅助治疗手段,其被证明能显著改善局部控制和延长生存时间^[10-12]。碳离子放疗因其独特的物理和生物特性,对恶性胶质瘤的治疗作用在基础^[13-14]和临床研究^[15-16]中均已得到证实。

有研究回顾性分析了单独使用光子放疗、替莫唑胺联合放疗及碳离子放疗治疗高级别胶质瘤的疗效^[4],该研究结果表明,在传统光子放疗基础上加用碳离子放疗,高级别胶质瘤的 OS 时间得到提高^[4]。日本的一项 I/II 期试验^[15]评估了碳离子放疗在高级别胶质瘤中的临床作用。研究表明,多形性胶质母细胞瘤的中位 OS 时间为 17 个月,间变性星形细胞瘤的中位 OS 时间为 35 个月,在高级别神经胶质瘤的治疗中使用碳离子放疗,可提高 OS 和 PFS 时间^[4]。RIEKEN 等^[5]使用质子和碳离子放疗技术治疗原发性脑肿瘤,结果显示,所有患者耐受良好,治疗毒性为中度,提示碳离子治疗胶质瘤及脑膜瘤未见严重的急性中毒反应,且联合化疗后,耐受性亦良好,没有增加治疗毒性,具有较高的安全性。

进展性胶质瘤的再次照射是研究热点^[17]。目前

研究表明,碳离子再次照射可能有助于进一步优化对复发胶质瘤的管理^[18-19]。FABIAN 等^[6]研究了碳离子放疗复发性脑胶质瘤的毒性、局部控制和 OS 时间,结果显示,与光子放疗比较,碳离子放疗可能在清除肿瘤细胞方面更有效,同时不良反应更少,无 5 级、4 级不良事件发生,治疗耐受性良好,因此该研究认为碳离子再照射治疗复发性脑胶质瘤是安全可行的方法。研究发现,单纯增加放疗剂量并不能改善局部复发问题,但使用较高 RBE 的放疗可能会推迟复发时间^[5]。上海市质子重离子中心一项 50 例高级别胶质瘤患者的前瞻性研究^[7]表明,仅接受光子放疗患者和接受光子放疗联合碳离子放疗患者之间的 OS 或 PFS 时间没有明显差异,且未观察到急性或后期放疗诱导、>3 级的毒性反应。化疗对胶质瘤的控制和 OS 时间的改善有限^[20-21]。KONG 等^[7]的研究表明,即使在高剂量区域,高剂量粒子放疗也不太可能完全防止复发。然而,准确识别亚临床疾病的病灶,具有较高的肿瘤负荷和更高、更有效的生物剂量照射可能延迟复发。一项关于 78 例复发性多形性胶质母细胞瘤患者的回顾性研究显示,碳离子再照射可改善患者的 OS 时间,且未发生 5 级急性毒性反应,这与碳离子的特殊的生物物理特性有关^[9]。

本研究对 6 项碳离子治疗胶质瘤的研究进行了 meta 分析,根据分析结果,碳离子治疗可以提高胶质瘤患者的 OS 及 PFS 率,且不良反应发生率较低。受限于碳离子设备的稀缺,本研究中某些亚组分析纳入病例少,存在一定的选择偏倚,并且大多数研究为非随机对照研究,需要进一步的随机对照试验为临床提供证据。

参考文献

- [1] LOUIS D N, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathologica*, 2016, 131(6): 803-820.
- [2] 乐紫妤, 刘勇. 重离子肿瘤放射生物学的研究进展[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 14(5): 600-603.
- [3] 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.
- [4] STEPHANIE E C, THOMAS B, JUN-ETSO M, et al. Comparison of carbon ion radiotherapy to photon radiation alone or in combination with temozolomide in patients with high-grade gliomas: explorative hypothesis-generating retrospective analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(1): 132-135.
- [5] 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[J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 41.
- [6] FABIAN E, STEFAN L, RITA E, et al. Carbon ion beam reirradiation in recurrent high-grade glioma[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 633-639.
- [7] KONG L, WU J, GAO J, et al. Particle radiation therapy in the management of malignant glioma: early experience at the Shanghai proton and heavy ion center[J]. *Cancer*, 2020, 126(12): 2802-2810.
- [8] QIU X, GAO J, YANG J, et al. A comparison study of machine learning (random survival forest) and classic statistic (cox proportional hazards) for predicting progression in high-grade glioma after proton and carbon ion radiotherapy[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 551420.
- [9] LAUTENSCHLAEGE F S, DUMKE R, SC HYMALLA M, et al. Comparison of carbon ion and photon reirradiation for recurrent glioblastoma[J]. *Strahlenther Onkol*, 2022, 198: 427-435.
- [10] ROGER S, WARREN P M, MARTIN J V D B, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996.
- [11] WALKER M D, BYAR D P, ALEXANDER E J, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery[J]. *N Engl J Med*, 1980, 303(23): 1323-1329.
- [12] WALKER M D, STRIKE T A, SHELIN G E. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979, 5(10): 1725-1731.
- [13] COMBS S E, BOHL J, ELSASSER T, et al. Radiobiological evaluation and correlation with the local effect model (LEM) of carbon ion radiation therapy and temozolomide in glioblastoma cell lines[J]. *Int J Radiat Biol*, 2009, 85(2): 126-137.
- [14] COMBS S E, SCHULZ-ERTNER D, DEBUS J, et al. Improved correlation of the neuropathologic classification according to adapted world health organization classification and outcome after radiotherapy in(下转第 568 页)

- [11] 刘生发,张锋. 肌内效贴结合淋巴引流手法治疗全膝关节置换后下肢肿胀[J]. 中国组织工程研究,2017,21(11):1647-1651.
- [12] 全华山,陈能,吕燃,等. 徒手淋巴引流对全膝关节置换术后肢体肿胀程度及血液炎症指标的影响[J]. 现代生物医学进展,2020,20(14):2781-2785.
- [13] 田瑞瑞,徐薇薇,李娜,等. 徒手淋巴引流对全膝关节置换术后早期关节功能的影响[J]. 天津护理,2016,24(1):12-14.
- [14] FUJIURA T,NAGASAWA H,WAKABAYASHI H. Effect of manual lymph drainage for up to 10 days after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial[J]. Phys Ther Res,2020,23(1):39-46.
- [15] TORNATORE L,LUCA M L,CICCARELLO M,et al. Effects of combining manual lymphatic drainage and Kinesiotaping on pain, edema, and range of motion in patients with total knee replacement: a randomized clinical trial[J]. Int J Rehabil Res,2020,43(3):240-246.
- [16] GOATS G C. Massage: the scientific basis of an ancient art: part 2. Physiological and therapeutic effects[J]. Br J Sports Med,1994,28(3):153-156.
- [17] GEORGE J,EACHEMPATI K K,SUBRAM ANYAM K N,et al. The comparative efficacy and safety of topical and intravenous tranexamic acid for reducing perioperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled non-inferiority trial[J]. Knee,2018,25(1):185-191.
- [18] ZHOU K W H,LI J,WANG D,et al. Non-drainage versus drainage in tourniquet-free knee arthroplasty: a prospective trial[J]. ANZ J Surg,2017,87(12):1048-1052.
- [19] WILTING J,BECKER J,BUTTNER K,et al. Lymphatics and inflammation[J]. Curr Med Chem,2009,16(34):4581-4592.
- [20] 张惠婷,张慧珍,刘琳妃,等. 七步综合消肿疗法对乳腺癌术后上肢淋巴水肿的效果[J]. 中国康复理论与实践,2017,23(9):1015-1020.
- [21] 陈佳佳,汪立,于子优,等. 肢体淋巴水肿 CDT 疗法治疗周期的初步探讨[J]. 中华整形外科杂志,2018,34(10):844-847.
- [22] 王晓峰,陈百成. 影响全膝关节置换术后膝关节活动度的因素[J]. 中国矫形外科杂志,2008,16(15):1156-1160.
- [23] EZZO J,MANHEIMER E,MCNEELY M L,et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment[J]. Cochrane Database Syst Rev,2015(5):Cd003475.

(收稿日期:2022-04-14 修回日期:2022-11-16)

(上接第 561 页)

- patients with atypical and anaplastic meningiomas[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2011,81(5):1415-1421.
- [15] 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[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2007,69(2):390-396.
- [16] COMBS S E,HARTMANN C,NIKOGHOSYAN A,et al. Carbon ion radiation therapy for high-risk meningiomas [J]. Radiother Oncol,2010,95(1):54-59.
- [17] STUPP M B,BENT J,TONN C,et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol,2014,3:93-101.
- [18] COMBS S E,NIYAZI M,ADEBERG S,et al. Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the radiation oncology group(ROG) of the German cancer consortium (DKTK). [J]. Cancer medicine,2018,7(5):1742-1749.
- [19] KRAUZE A V,PETERS C,CHENG J,et al. Re-irradiation for recurrent glioma-the NCI experience in tumor control, OAR toxicity and proposal of a novel prognostic scoring system. [J]. Radiat Oncol,2017,12(1):191.
- [20] WELLER M,CLOUGHESY T,PERRY J R,et al. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma: are we there yet? [J]. Neuro Oncol,2013,15(1):4-27.
- [21] KATHARINA S,WOLFGANG W,MICHAEL W. Therapeutic options in recurrent glioblastoma: an update[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2016,99:389-408.

(收稿日期:2022-05-24 修回日期:2023-01-04)