

陽子線治療を用いた 小児がん治療における システマティックレビュー (SR)

SR-1：陽子線治療の線量分布に対する医学物理学的研究の
システマティックレビュー

SR-1.1：全脳全脊髄照射 (craniospinal irradiation : CSI)

1 方法と結果

PubMedを用いて「Key word : proton, (child OR children OR childhood OR pediatric OR pediatrics), (dose OR volume OR comparison), 言語 : English, 期間 : 1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、840編の文献が該当した。この840編の中から、2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児、陽子線治療、DVH評価」に関連する文献を抽出した。片方の専門家だけに抽出された文献は再評価を行い、81編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、文献を「症例数、疾患名、照射部位、DVHの比較の有無」により分類し、「X線治療とDVH上での比較がある文献、X線治療と陽子線治療の差が数値化されている文献、10例以上の解析が行われている文献」のすべてを満たす23編（全脳全脊髄8編、脳局所9編、頭頸部/体幹部6編）を最終的に選択した。本項では、全脳全脊髄照射について検討した8編について、その意義を検討した。

CSIにおけるX線治療と陽子線治療の線量分布比較は数多く報告されている。Cochranらは、髄芽腫を中心とした39例に対して、CSI 23.4Gy (RBE) + 後頭蓋窩30.6Gy (RBE) の照射を施行した場合、X線3D-CRTより陽子線治療の方が、晩期有害事象として白内障につながる水晶体への線量を約1/5に有意に低減させることを報告している ($p=0.0001$)¹⁾。Yoonらは、CSI 36Gy (RBE) 施行の10症例において、陽子線治療により、X線による3D-CRT、IMRTよりも、食道、胃、肝臓、肺、脾臓、腎臓をはじめとした多数の臓器において、平均線量が

低減され正常組織の照射体積を減らすことが可能であり、X線より過剰絶対リスクが低下可能であるという予測を報告している²⁾。

Brodinらは、10例の髄芽腫において、X線3D-CRT、VMAT、IMPTによるCSIを比較した結果、陽子線治療により病巣への線量の集中性が改善し、視交叉、下垂体や脳幹などの多数の臓器への線量低下が可能で、陽子線治療は二次がんリスクとこれらの臓器への有害事象の低減に寄与することを報告している³⁾。また、X線による3D-CRT、VMATとIMPTによるCSIと比較すると、心臓の平均照射線量を低減することが陽子線治療では可能であり、X線より、生命予後を1.09~1.46年改善することが可能で、二次がんリスクも15~22%低下可能であるという予測を報告している⁴⁾。

Howellらは、18例の髄芽腫において、X線の3D-CRTと陽子線治療によるCSI 23.4Gy (RBE)を比較すると、陽子線治療では、食道、心臓、肝臓や甲状腺などの正常臓器への低線量域(線量の5~20%が照射される体積)を有意に縮小することが可能であったと報告している($p<0.01$)⁵⁾。またSongらも、30例の髄芽腫や胚細胞腫瘍において、CSI 19.8~39.6Gy (RBE)を施行した場合、X線の3D-CRTと陽子線での治療計画の比較では、陽子線治療のほうが、有意に肝臓と腸管の照射体積や平均線量を低減させることが可能であったと報告している⁶⁾。

Zhangらは、17例の髄芽腫において、X線の3D-CRTと陽子線治療によるCSI 23.4Gy (RBE)の線量分布を比較した場合、陽子線治療は、胃、大腸、肝臓、肺、心臓、乳房、前立腺、膀胱、甲状腺など多岐にわたる正常臓器への照射線量を低減し、特に心臓では中央値線量を10.4Gy (RBE)から0.2Gy (RBE)と低減できたとしており、予測計算では二次がんや心疾患リスクの有意な低減($p=0.001$)に寄与することを報告している⁷⁾。

Munckらは、24例の小児腫瘍のうち、11例のCSI [23.4~36Gy (RBE)] + 局所boost [19.8~32.4Gy (RBE)]が施行された症例に対して、X線3D-CRTと陽子線で線量分布比較を施行すると、海馬、蝸牛、下垂体など、頭蓋内臓器への線量低減が陽子線治療により可能となるため、将来的な高次脳機能障害や、記憶力低下、聴力低下、成長ホルモン抑制などの機能障害の低減にも寄与しうることを報告している⁸⁾。

表 線量分布の比較：全脳全脊髄照射

著者, 報告年, 文献番号	症例数	評価項目	照射方法	リスク臓器線量	備考
Cochran et al, 2008 (1)	39 (MB30, PB3, GCT2, others4)	左右水晶体	3D-CRT/PBT (Lateral) / PBT (Angled) ・全脳全脊髄 23.4 GyE + 後頭蓋窩 30.6 GyE	3D-CRT/PBT (Lateral) /PBT (Angled) ・左-右水晶体 D5% (Gy) 23.5/21.5/6.1~24.3/18.4/7.9 ・左-右水晶体 D50% (Gy) 15.7/17.5/3.3~21.2/15.5/4.4 ・左-右水晶体 D90% (Gy) 7.7/12.2/1.7~11.1/11.0/2.1 (p=0.0001)	・特になし
Yoon et al, 2011 (2)	10 (ALL1, MB2, PNET2, PB1, GCT3, others2)	食道, 胃, 肝臓, 肺, 膀胱, 腎臓など	3D-CRT/IMRT/PBT ・局所照射 ・全脳全脊髄 36 GyE	3D-CRT/IMRT/PBT 平均線量 (GyE) : 食道 34.6/22.9/19.4, 胃 3.6/4.5/0.6, 肝臓 8.0/6.1/0.3, 肺 4.6/4.0/2.5, 膀胱 22.9/13.3/0.2 腎臓 4.3/4.9/2.2, その他低線量域を縮小	・過剰絶対リスクの予測計算あり
Brodin et al, 2011 (3)	10 (MB)	視交叉, 下垂体, 視床下部, 脳幹, 小脳, 甲状腺, 視神経, 水晶体, 網膜, 蝸牛	3D-CRT/RapidArc/IMPT ・全脳全脊髄 23.4 GyE or 36 GyE + 後頭蓋窩 30.6 GyE or 18 GyE Boost	・3D-CRT/RapidArc/IMPT ・Conformity Index (PTV) 0.61/0.73/0.89	・二次がんリスクと有害事象予測計算あり
Brodin et al, 2012 (4)	10 (MB)	心臓	3D-CRT/VMAT/IMPT ・全脳全脊髄 36 GyE + 後頭蓋窩 18 GyE Boost	3D-CRT/VMAT/IMPT ・心臓平均線量 (Gy) : 18.9/7.3/ ・生命予後 : VMAT/IMPT 1.09/year ・3D-CRT/VMAT 0.37/year ・二次がん : 33%/40%/18%	・治療による寿命短縮 ・二次がんの予測計算あり
Howell et al, 2012 (5)	18 (MB)	食道, 心臓, 腎臓, 肝臓, 肺, 甲状腺	・3D-CRT/PBT ・全脳全脊髄 23.4 GyE	3D-CRT/PBT V20~V5 : 食道 65.87~99.61/3.89~24.67, 心臓 2.80~60.68/0.03~1.31, 腎臓 2.03~8.89/0.60~10.58, 肝臓 3.09~24.78/0.08~1.10, 肺 3.07~11.69/2.27~11.31, 甲状腺 11.91~92.50/0.00~0.76 (%) (p<0.01 腎臓・肺 V10,V5 以外)	・特になし
Song et al, 2014 (6)	30 (MB, GCT など)	肝臓, 腸管	3D-CRT/PBT ・全脳全脊髄 19.8~39.6 GyE	3D-CRT/PBT ・肝臓照射体積 : 61/8 (%) ・肝臓平均線量 : 9.7/0.7 (GyE) ・腸管照射体積 : 59/14 (%) ・腸管平均線量 : 11.9/1.1 (GyE) (p<0.001)	・特になし
Zhang et al, 2014 (7)	17 (MB)	胃, 大腸, 肝臓, 肺, 心臓, 乳房, 前立腺, 膀胱, 甲状腺	3D-CRT/PBT ・全脳全脊髄 23.4 GyE	3D-CRT/PBT 中央値線量 : ・胃 3.4/0.1, 大腸 5.6/0.2, 肝臓 5.1/0.2 ・肺 3.2/1.8, 心臓 10.4/0.2, 乳房 1.7/0 ・前立腺 0.9/0, 膀胱 1.9/0, 甲状腺 15.3/0.1 (GyE)	・二次がん, 心疾患リスク の予測計算あり (p=0.001)
Munck et al, 2016 (8)	24 (全脳全脊髄11, 頭蓋内8, 頭頸部3, 傍髄膜3)	海馬, 蝸牛, 下垂体, 甲状腺, 心臓, 肺	3D-CRT/PBT ・全脳全脊髄 23.4 GyE + 局所 Boost ~32.4 GyE	3D-CRT/PBT 平均線量 : 海馬 42.5/36.9, 蝸牛 37.7/33.7 下垂体 36.5/33.8, 甲状腺 18.6/0.2 心臓 17.3/0.6, 肺 5.6/3.0 (GyE)	・全脳全脊髄照射を施行した11例での比較のみ記載 ・その他成長ホルモン低下の抑制など

GyE : Gy (RBE), MB : 髄芽腫, PB : 松果体芽腫, GCT : 胚細胞腫瘍, PNET : 原始神経外胚葉腫瘍, PBT : 陽子線治療

2 解説

小児がんに対するCSIにおいて、医学物理学（線量分布）の視点から、従来のX線治療と比較して、陽子線治療では正常組織への線量分布が改善することは明らかであると考えられる。正常臓器への照射線量の低減は、成長障害や知能低下といった晩期有害事象や心疾患などの生命予後リスクの低減に寄与すると考えられる。また、将来の二次がんの予測からは、陽子線治療による低減が期待できる。しかしながら、有害事象や二次がんの減少といった陽子線治療による利益の厳密な評価については、実臨床において長期的な経過観察が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Cochran DM, Yock TI, Adams JA, et al : Radiation dose to the lens during craniospinal irradiation-an improvement in proton radiotherapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70 : 1336-1342, 2008
- 2) Yoon M, Shin DH, Kim J, et al : Craniospinal irradiation techniques : a dosimetric comparison of proton beams with standard and advanced photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 637-646, 2011
- 3) Brodin NP, Munck Af Rosenschöld P, Aznar MC, et al : Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol* 50 : 806-816, 2011
- 4) Brodin NP, Vogelius IR, Maraldo MV, et al : Life years lost-comparing potentially fatal late complications after radiotherapy for pediatric medulloblastoma on a common scale. *Cancer* 118 : 5432-5440, 2012
- 5) Howell RM, Giebler A, Koontz-Raisig W, et al : Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton and photon craniospinal irradiations for medulloblastoma. *Radiat Oncol* 7 : 116, 2012
- 6) Song S, Park HJ, Yoon JH, et al : Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. *Acta Oncol* 53 : 1158-1164, 2014
- 7) Zhang R, Howell RM, Taddei PJ, et al : A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiother Oncol* 113 : 84-88, 2014
- 8) Munck af Rosenschöld P, Engelholm SA, Brodin PN, et al : A Retrospective Evaluation of the Benefit of Referring Pediatric Cancer Patients to an External Proton Therapy Center. *Pediatr Blood Cancer* 63 : 262-269, 2016

SR-1.2：頭蓋内局所照射

1 方法と結果

PubMedを用いて「Key word：proton, (child OR children OR childhood OR pediatric OR pediatrics), (dose OR volume OR comparison), 言語：English, 期間：1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、840編の文献が該当した。この840編の中から、2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児，陽子線治療，DVH評価」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみ抽出された文献は再評価を行い、81編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、「文献を症例数，疾患名，照射部位，DVHの比較の有無」により分類し、「X線治療とDVH上での比較がある文献，X線治療と陽子線治療の差が数値化されている文献，10例以上の解析が行われている文献」のすべてを満たす23編（全脳全脊髄8編，脳局所9編，頭頸部/体幹部6編）を最終的に選択した。本項では，脳局所照射について検討した9編について，その意義を検討した。

小児脳腫瘍に対する陽子線局所照射について10例以上のDVH解析を行っている9編の文献すべてで正常脳の平均線量が評価され，すべての解析でX線治療と比較して，陽子線治療により正常脳の平均線量の低減が可能であった^{1,9)}。照射法が不均一であるものの，脳への局所照射では陽子線治療を用いることにより通常のX線治療（3D-CRTもしくはIMRT）と比較して正常脳の平均線量を22～42%低減可能であった^{2,7,9)}。Merchantらは視神経の神経膠腫10例に対するX線治療と陽子線治療のDVH比較および機能予測評価を行い，陽子線治療がDVH上の計算では視機能温存に寄与すると報告している¹⁾。

Brodinらは髄芽腫への局所ブースト照射の際に，陽子線治療を用いて海馬への照射を最小限にすることにより作業効率，記憶などの機能温存に寄与すると報告している⁶⁾。Freundらは放射線生物学的反応モデル（NTCP）を用いて，脳局所照射時の影響予測を行い，陽子線治療を用いると有害事象のリスクが5割以下になると報告している⁷⁾。また，側頭葉，視床下部，下垂体，海馬，脳幹，視交

表 線量分布の比較：脳の局所照射

著者, 報告年, 文献番号	症例数	評価項目	照射方法	正常脳の平均線量	陽子線による正常組織の線量 (X線との比較)	備考
Merchant et al, 米・St Jude 2008 (1)	40 (OPG, CR, EP, MB 各 10)	正常脳, 側頭葉, 視床下部, 蝸牛	・ Proton (PBT) ・ Photon (XRT)	数値記載なし (DVH上は低下)	すべてのROで線量低下 (DVH上)	・ IQ 低下 (MB) ・ XRT 15/5y, PBT 5/5y ・ WIAT (OPG) ・ XRT 12/5y, PBT 4/5y 特になし
Macdonald et al, 米, MGH 2008 (2)	17 (EP)	正常脳, 側頭葉, 脳幹, 下垂体, 視交叉, 蝸牛, 視床下部	・ Proton, IMPT, IMRT ・ 局所照射 ・ 55.8 GyE	・ テント上 IMPT 5, PBT 7, IMRT 12 ・ テント下 IMPT 6, PBT 9, IMRT 13	視床下部以外のすべてのROで線量低下	特になし
Macdonald et al, 米, MGH 2011 (3)	22 (GCT)	正常脳, 全脳室, 側頭葉, 視交叉, 視神経	・ IMRT, 3D-CPT, IMPT ・ 全脳室照射 ・ 23.4 GyE	IMRT / 3D-CPT / IMPT 15.7 / 10.0 / 9.4	全脳室以外のすべてのROで線量低下	特になし
Boehling et al, 米, MDA 2012 (4)	10 (CR)	正常脳, 脳幹, 血管, 海馬	・ IMRT, 3D-CPT, IMPT ・ 局所照射 ・ 50.4 GyE	IMRT / 3D-CPT / IMPT 8.3 / 7.0 / 6.2	血管以外のすべてのROで線量低下	特になし
Beltran et al, 米, St Jude 2012 (5)	14 (CR)	正常脳, 側頭葉, 蝸牛, 海馬, 全身, 視神経, 視交叉, 脳幹	・ IMRT, DSP, IMPT ・ 局所照射 ・ 54 GyE	IMRT / DSP / IMPT 12.22 / 9.48 / 7.58 (p = 0.001)	脳幹以外のすべてのROで線量低下	特になし
Brodin et al, スウェーデン, Sahlgrenska Hp 2014 (6)	17 (MB)	正常脳, 海馬, 蝸牛, 下垂体, 眼球, 耳下腺, 視交叉	・ 3D-CRT, IMRT, PBT ・ Boost部分 ・ 30.6 GyE	3D-CRT / IMRT / PBT 6.1 / 5.9 / 3.8	すべてのROで線量低下	・ IMRT-PBT比較 ・ Organization 25% ↓ ・ Memory 12% ↓ ・ Task efficiency 31% ↓
Freund et al, 米, Many Bird Hp 2015 (7)	13 (GI 8, EP 5)	正常脳, 脳幹, 視交叉	・ IMRT, PSPT, IMPT ・ 局所照射 ・ 59.4 GyE	IMRT / PSPT / IMPT 17.5 / 7.9 / 10.3	すべてのROで線量低下	NTCP ・ PSPT/IMRT 0.5 ・ IMPT/IMRT 0.32
Park et al, 韓, Goyang-Si PC 2015 (8)	17 (GCT)	正常脳, 側頭葉, 海馬, 下垂体	・ IMRT, PSPT, SSPT ・ 全脳室照射	IMRT / PSPT / SSPT 22.1 / 19.8, / 17.5 (p=0.05)	下垂体以外のすべてのROで線量低下	特になし
Harrabi et al, 独, Heidelberg 2016 (9)	36 (GL, 30歳以下)	正常脳, 脳幹, 脳室, 海馬, 視神経, 内耳, 視交叉, 視床	・ 3D-CRT, PBT ・ 局所照射 ・ 54 GyE	3D-CRT / PBT 37.2 / 23.1 (p=0.001)	すべてのROで線量低下	特になし

OPG: 視神経腫瘍, CR: 頭蓋咽頭腫, EP: 上衣腫, MB: 髄芽腫, GCT: 胚細胞腫瘍,

GI: 神経膠腫, WIAT: Wechsler individual achievement test, RO: リスク臓器, IMRT-PBT比較: Boosted risk differences,

DSP: 重散乱体陽子線治療, PSPT: Passive scattered proton therapy, SSPT: スボットスキャン陽子線治療

又、視神経、蝸牛、内耳、眼球などのDVH評価が行われ、表のようにほとんどのリスク臓器は陽子線治療により線量の低減が期待できる。一部のリスク臓器においては陽子線治療とX線治療が同程度の照射線量となるが、陽子線治療が放射線治療よりもリスク臓器の線量が増加する報告は認められなかった。

以上のように、小児頭蓋内腫瘍に対する局所照射において、陽子線治療とX線治療を比較した文献すべてで、陽子線治療によってリスク臓器の照射線量低減が可能であると報告されている。

2 解説

本章で検討したすべての文献で、陽子線治療はX線治療と比較してリスク臓器の照射線量低減が可能であったと報告されている。また、3編の文献では、線量低下により晩期有害事象が減少すると予測している。したがって、線量分布の改善が実際の有害事象の低減に直接結びつくとは断定できないことを考慮する必要はあるが、陽子線治療による頭蓋内局所照射においてリスク臓器の線量低減が可能であると考えられた。ただし、これらはDVHを用いた線量分布の比較による検討結果であり、陽子線治療の評価には長期的な経過観察と症例数の蓄積が不可欠と考えられる。

参考文献

- 1) Merchant TE, Hua CH, Shukla H, et al : Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors : comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer* 51 : 110-117, 2008
- 2) MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, et al : Proton radiotherapy for childhood ependymoma : initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 : 979-986, 2008
- 3) MacDonald SM, Trofimov A, Safai S, et al : Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors : early clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 : 121-129, 2011
- 4) Boehling NS, Grosshans DR, Bluett JB, et al : Dosimetric comparison of three-dimensional conformal proton radiotherapy, intensity-modulated proton therapy, and intensity-modulated radiotherapy for treatment of pediatric craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : 643-652, 2012
- 5) Beltran C, Roca M, Merchant TE : On the benefits and risks of proton therapy in

- pediatric craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : e281-287, 2012
- 6) Brodin NP, Munck af Rosenschöld P, Blomstrand M, et al : Hippocampal sparing radiotherapy for pediatric medulloblastoma : impact of treatment margins and treatment technique. *Neuro Oncol* 16 : 594-602, 2014
 - 7) Freund D, Zhang R, Sanders M, et al : Predictive Risk of Radiation Induced Cerebral Necrosis in Pediatric Brain Cancer Patients after VMAT Versus Proton Therapy. *Cancers (Basel)* 7 : 617-630, 2015
 - 8) Park J, Park Y, Lee SU, et al : Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors. *Radiat Oncol* 10 : 135, 2015
 - 9) Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A, et al : Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther Onkol* 192 : 759-769, 2016

SR-1.3：頭頸部，体幹部照射

1 方法と結果

PubMedを用いて「Key word：proton, (child OR children OR childhood OR pediatric OR pediatrics), (dose OR volume OR comparison), 言語：English, 期間：1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、840編の文献が該当した。この840編の中から、2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児，陽子線治療，DVH評価」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみが抽出した文献は再評価を行い、81編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、文献を「症例数，疾患名，照射部位，DVH比較有無」で分類し、「X線治療とDVH上での比較がある文献，X線治療と陽子線治療の差が数値化されている文献，10例以上の解析が行われている文献」のすべてを満たす23編（脳局所9編，全脳全脊髄8編，頭頸部/体幹部6編）を最終的に選択した。本章では，頭頸部および体幹部照射について検討した6編について，その意義を検討した。

Kozakらは，傍髄膜横紋筋肉腫に対するIMRTと陽子線治療の線量分布比較を行い，陽子線治療によって多くの臓器で有意な線量低減が達成できたことを報告している（眼球，水晶体，網膜，視神経，視交叉，脳耳下腺，下垂体，涙腺）。しかし，陽子線治療による治療計画がIMRT以上に左右差の大きな線量分布を形成する可能性も報告しており，陽子線治療により非対称性成長発育のリスクが高まる可能性が示唆されている。著者は，これらの線量分布が臨床的にどのような結果をもたらすのか，長期的な評価が必要であると結論付けている¹⁾。Ladraらは，頭頸部原発横紋筋肉腫に対し，IMRTと陽子線治療の線量を視交叉，下垂体，視床下部，脳幹，小脳，甲状腺，視神経，水晶体，網膜，蝸牛，耳下腺について比較し，甲状腺と患側の蝸牛を除く全臓器において陽子線治療が線量を有意に低減させることが可能であったと報告している²⁾。この報告では，IMRTの平均累積線量は陽子線と比較して頭頸部では1.8倍，眼窩では3.5倍高かった。また陽子線治療により，眼窩原発症例全例で側頭葉，涙腺，視床下部，下垂体，上

顎、対側の水晶体と網膜について、骨盤原発症例では性腺、骨盤骨、大腿骨頭すべてで線量が有意に低減していた。さらに、Grantらは、耳下腺腫瘍に対するX線/電子線治療群11例と陽子線治療群13例での線量分布、急性期有害事象との比較を報告している³⁾。線量分布比較では、陽子線治療群において、眼・視神経・下垂体・側頭葉・甲状腺・脊髄・耳下腺・口腔・内耳のうち、甲状腺・患側眼・側頭葉・口腔・患側顎関節・患側蝸牛以外で線量を低減しえたと報告している。Grade 2/3の急性有害事象に関しては、皮膚障害はX線/電子線群で54%に対し、陽子線単独群では53%と同等であった。粘膜障害はそれぞれ91%対46%、食欲低下は27%対0%であり、皮膚障害以外の急性障害を有意に低減したと報告している。ただ、同側頸部照射の頻度はX線/電子線群で多く [X線/電子線群 vs. 陽子線治療群：8/11 (73%) vs. 4/13 (31%), $p=0.10$]、その解釈には注意を要する。

縦隔への照射については、Andolinoらによる10~18歳の女性ホジキンリンパ腫患者10例の検討では、乳房への照射回避を目的にしたリンパ領域照射において、X線の3D-CRTに対して陽子線治療を行うことで肺・心臓・甲状腺・脊髄・食道のうち、乳房、肺と甲状腺の平均線量、乳房の最大線量を低減可能であったと報告している⁴⁾。同様の検証はHoppeらより報告されているが、X線3D-CRT、IMRT、陽子線治療を比較し、陽子線治療で心臓に対する平均線量を低減可能であったと報告している⁵⁾。この報告では、X線の3D-CRTとIMRTの比較では心臓への平均線量に有意差は認めなかった。

腹部への照射については、Hill-Kayserらが腹部原発神経芽腫におけるIMRTと陽子線治療の比較を行っているが、患側腎においては線量の有意差はなかったものの、肝臓と対側腎の線量が有意に低減可能であったと報告している⁶⁾。肝臓の20%体積および50%体積へ照射される線量は、ともに陽子線でIMRTより有意に低減していた ($p < 0.001$)⁴⁾。さらに、腸管の50%体積へ照射される線量は陽子線でIMRTより有意に低減していた ($p = 0.01$)。

2 解説

頭頸部腫瘍では眼球、脳、内耳などへの影響が、体幹部腫瘍では心、肺、肝、腎や消化管および性腺などへの放射線治療の影響が問題となる。

表 線量分布の比較：頭頸部・体幹

著者, 報告年, 文献番号	症例数	評価項目	照射方法	リスク臓器平均線量	備考
Kozak et al, 米, MGH 2009 (1)	10 (PRMS)	眼球, 水晶体, 網膜, 視神経, 視交叉, 脳, 蝸牛, 下垂体, 耳下腺	IMRT, PBT ・局所照射 ・50.4 GyE/28回	IMRT/PBT ・網膜 9.0/2.8 ・視神経 16.3 / 6.7 ・耳下腺 28.7 / 14.1 ・蝸牛 32.4 / 11.4 ・眼球, 水晶体, 脳は有意差なし	特になし
Ladra et al, 米, MDA 2014 (2)	54 (PRMS)	視交叉, 下垂体, 視床下部, 脳幹, 小脳, 甲状腺, 視神経, 水晶体, 網膜, 蝸牛	IMRT, PBT ・局所照射	ほぼ全てのROで線量低減	特になし
Grant et al, 米, Baylor College 2015 (3)	24 (耳下腺腫瘍)	眼, 視神経, 下垂体, 側頭葉, 甲状腺, 脊髄, 耳下腺, 口腔, 内耳	Photon + PBT, PBT, alone 局所照射 60 GyE	甲状腺, 患側眼, 側頭葉, 口腔以外のROで線量低減	特になし
Andolino et al, 米, Indiana Univ 2011 (4)	10 (縦隔HL)	肺, 心臓, 甲状腺, 脊髄, 食道	3D-CRT, PBT ・リンパ領域 21 GyE	3D-CRT / PBT ・肺 10.6 / 9.1 ・甲状腺 21.5 / 15.8 ・その他は有意差なし	特になし
Hoppe et al, 米, Florida Univ 2012 (5)	13 (縦隔HL)	心臓, 上大静脈, 上行大動脈	3D-CRT, IMRT, PBT ・リンパ領域 + Boost	3D-CRT / IMRT / PBT ・心臓 21 / 12 / 8 (p=0.005) ・その他は有意差なし	特になし
Hill-Kayser et al, 米, Pennsylvania Univ 2013 (6)	13 (腹部NB)	肝臓, 腎臓	IMRT, PBT ・局所照射 ・21.6 GyE	D20, IMRT / PBT ・肝臓 1,155 / 142 (p=0.001) ・同側腎 2,069 / 2,141 (p=0.2) ・対側腎 634 / 100 (p=0.02)	全身, 消化管も線量低下の記載あり

PRMS：傍髄膜横紋筋肉腫, RO：リスク臓器, HL：ホジキンリンパ腫, NB：神経芽腫

本項で検討したすべての抽出文献にて陽子線治療がX線治療よりも正常組織の線量低減を達成しやすいことが報告されていることから、陽子線治療は従来のX線治療よりも良い線量分布を提供できる可能性は高いと考える。しかし、陽子線治療は線量分布の左右差をIMRT以上に大きくする可能性を有しているとの報告も存在し、陽子線治療特有の線量分布がどのようなリスクを孕んでいるかについては慎重に評価されるべきであろう。

今回のSRは線量分布の比較による検討結果であり、多くの症例による長期的な経過観察に基づいた、陽子線治療の線量分布と臨床的評価との対比が不可欠である。

参考文献

- 1) Kozak KL, Adams J, Krejcarek SJ, et al : A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 179-186, 2009
- 2) Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A, et al : A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. *Radiother Oncol* 113 : 77-83, 2014
- 3) Grant SR, Grosshans DR, Bilton SD, et al : Proton versus conventional radiotherapy for pediatric salivary gland tumors : acute toxicity and dosimetric characteristics. *Radiother Oncol* 116 : 309-315, 2015
- 4) Andolino DL, Hoene T, Xiao L, et al : Dosimetric comparison of involved-field three dimensional conformal photon radiotherapy and breast-sparing proton therapy for the treatment of Hodgkin's lymphoma in female pediatric patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : e667-e671, 2011
- 5) Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, et al : Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84 : 449-455, 2012
- 6) Hill-Kayser C, Tochner Z, Both S, et al : Proton versus photon radiation therapy for patients with high-risk neuroblastoma : the need for a customized approach. *Pediatr Blood Cancer* 60 : 1606-1611, 2013

SR-2：陽子線治療による二次がん発症に関する システマティックレビュー

1 方法と結果

PubMedを用いて「Key word：proton, (child OR children OR childhood OR pediatric OR pediatrics), (secondary OR radiation-induced), (cancer OR tumor OR neoplasm OR malignancy), 言語：English, 期間1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、158編の文献が該当した。158編の文献を2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児、陽子線治療、照射後二次がんの頻度やリスク評価」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみが抽出した文献は再評価を行い、70編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、「症例数、インシリコ予測か臨床成績か、疾患名、照射部位」で文献を分類し、「X線治療と陽子線治療の二次がん発症頻度・リスクを比較している文献で、かつ10例以上の解析が行われている文献5編（インシリコ予測3編、臨床成績2編）」を最終的に選択した。

インシリコ予測では、Zhangらは17名の髄芽腫全脳全脊髄照射患者のデータを用いて、X線に対する陽子線の二次がん発症の生涯寄与リスク比は0.10~0.22と予測している¹⁾。Brodinらは10名の髄芽腫全脳全脊髄照射患者のデータを用い、organ-equivalent-dose (OED) コンセプトに従って、X線3D-CRT、VMAT、IMPTの二次がん発症リスクを推定し、IMPTは二次中性子の影響を考慮しても、他のX線を用いた照射よりもリスクが低かったと報告した²⁾。Yoonらは10例の全脳全脊髄照射患者のデータを用いてOEDコンセプトに従い、3D-CRT、トモセラピー、陽子線治療の二次がん発症リスクを推定し、X線による治療では、リスクは陽子線と比較して少なくとも5倍になり、また二次中性子の影響を考慮しても陽子線治療でリスクが軽減されると報告した³⁾。

臨床成績では、Chungらは558例の陽子線患者（小児44例）と、年齢や性別、治療時期、がんの組織型、部位が同一の、米国SEERがん登録患者から抽出された558名のX線治療患者（小児44例）とを比較し、二次がん発症率は陽子線で

5.2%，X線で7.5%，10年累積発症率は陽子線で5.4%，X線で8.6%，ハザード比は0.52 ($p=0.009$)と報告している（ただし、この中に含まれている小児がん患者には二次がん発症はみられなかった⁴⁾。またSethiらは、網膜芽細胞腫84症例において、放射線誘発または照射野内の10年累積二次がん発症率は、X線14%に対して陽子線で0%と、有意に減少したと報告した⁵⁾。

2 解説

全身療法としての化学療法と、局所療法としての手術療法・放射線治療を組み合わせた集学的治療の進歩により、小児がんの治療成績は向上している。成績向上とともに増加する長期生存例の二次がん発症については、化学療法および放射線治療の関与が示唆されている。

今回のシステマティックレビューでは、小児がんに対する全脳全脊髄照射のインシリコ解析において、陽子線治療は正常組織の線量を低減し、二次がん発症リスクが低減できるとの報告が認められた。広範囲の照射を実施する全脳全脊髄照射においては、陽子線治療の利益である正常組織線量の低減効果が大きくなるため、その影響は大きいと予想される。逆に、照射範囲が限定的な場合は、陽子線治療の二次がん発症に対する利益は小さくなる可能性がある。

また、陽子線治療は、X線治療と比較して有意に二次がん発症頻度を低下させるという実際の臨床成績の報告があるが、ランダム化比較試験ではない。しかし、二次がん発症割合をエンドポイントとして設定する臨床試験は現実的に実施困難と考えられるため、臨床的エビデンス収集に限界がある。陽子線治療による二次がん発症低減についての今後の評価のためには、実臨床において長期的な経過観察が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Zhang R, Howell RM, Taddei PJ, et al : A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiother Oncol* 113 : 84-88, 2014
- 2) Brodin NP, Munck Af Rosenschöld P, Aznar MC, et al : Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol* 50 : 806-816, 2011

表 陽子線治療とX線治療の二次がん発症頻度・リスクの比較

著者, 報告年, 文献番号	解析方法	症例数 (治療期間) (疾患)	照射方法	二次がん発症頻度・リスク	備考
Zhang et al, 2014 (1)	・インシリコ	17 (髄芽腫)	・X線 ・陽子線 ・全脳全脊髄 23.4 Gy	生涯寄与リスク比 (陽子線/X線) ・発症率 0.10~0.22 ・死亡率 0.20~0.53	・二次中性子の影響を考慮
Brodin et al, 2011 (2)	・インシリコ	10 (髄芽腫)	・X線 (三次元原体, 回転強度変調) ・陽子線 (強度変調) 全脳全脊髄 23.4, 36 Gy	(23.4, 36 Gy) ・三次元原体 (45%, 54%) ・回転強度変調 (56%, 71%) ・強度変調陽子線 (7%, 9%)	・デンマーク人の平均寿命で補正した二次固形がん発症リスク ・二次中性子の影響を考慮
Yoon et al, 2011 (3)	・インシリコ	10 (脳腫瘍, 白血病)	・X線 (三次元原体, トモセラピー) ・陽子線 全脳全脊髄 36 Gy	X線によるリスクは少なくとも5倍	・二次中性子の影響を考慮
Chung et al, 2013 (4)	・多施設共同研究 ・後ろ向き研究	・X線 558 (小児44) ・陽子線 558 (小児44) (1973~2001) (泌尿器, 脳, 頭頸部腫瘍等)	・X線 ・陽子線 ・局所照射	・X線 42 (7.5%) ・陽子線 29 (5.2%) 10年累積発症率 ・X線 8.6% ・陽子線 5.4% ハザード比 0.52 (p=.009)	・米国SEERデータベースよりX線対照群を抽出 ・小児の二次がん発症なし
Sethi et al, 2013 (5)	・多施設共同研究 ・後ろ向き研究	・X線 31 ・陽子線 55 (1986~2011/網膜芽細胞腫)	・X線 ・陽子線 ・局所照射	10年累積発症率 ・X線 14% ・陽子線 0%	・放射線誘発または照射野内病変を二次がんと定義

- 3) Yoon M, Shin DH, Kim J, et al : Craniospinal irradiation techniques : a dosimetric comparison of proton beams with standard and advanced photon radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81 : 637-646, 2011
- 4) Chung CS, Yock TI, Nelson K, et al : Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 87 : 46-52, 2013
- 5) Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, et al : Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. Cancer 120 : 126-133, 2013

SR-3：陽子線治療の費用対効果に関する システマティックレビュー

1 背景

陽子線治療はその物理学的特性から照射に伴う有害事象を軽減することが期待されるが、高額な費用がかかる点が問題である。このような新しい治療の費用対効果の妥当性は、客観的指標に基づいて議論される必要がある。

増分費用効果比（Incremental cost-effectiveness ratio：ICER）は新規診療の費用対効果を客観的に評価する医療経済学的指標である。新規診療を受けた患者の質調整生存年〔Quality-adjusted Life Year：QALY，生活の質（Quality of life：QOL）を考慮した生存年〕と標準的な治療法のQALYを求め、新しい治療が1 QALY延長するのに必要な追加費用をICERと定義する。このICERが、設定された基準値や同時期の新規治療のICER、支払意思額（Willingness to pay：WTP）より低い場合、費用対効果が優れると判断される。

また陽子線治療を受けた患者では、治療後の有害事象が軽減することで、従来の治療を受けた場合よりも医療費の総額が減少することがあり、そのような場合も費用対効果が優れていると判断される。

2 方法と結果

PubMedを用いて「Key word：（proton beam OR proton therapy OR proton radiotherapy），（cost OR cost-effectiveness OR economics），言語：English，期間1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、335編の文献が該当した。この335編の文献から、独立した専門医2名、医療経済学者1名がタイトルおよび抄録に基づいて22編の文献を一次選択した。この22編の文献から、本文の内容により、「陽子線治療，費用対効果」に関連する文献12編を最終的に選択した。

陽子線治療の費用対効果研究12編のうち、成人を対象とした研究は8編、小児を対象としたものが4編であった。成人を対象とした研究は「乳癌2編^{1,2)}，前立

腺癌2編^{3,4)}，頭頸部癌2編^{5,6)}，眼窩内悪性黒色腫1編⁷⁾，肺癌1編⁸⁾」であった。小児は「髄芽腫3編⁹⁻¹¹⁾，脳腫瘍1編¹²⁾」であった。

成人を対象とした研究では，陽子線治療が対象疾患全体において費用対効果が優れているという結論は得られていないが，対象疾患の一部において，費用対効果がよいことが示された。乳癌に対する陽子線治療では，左側乳癌で平均心臓線量が5Gy (RBE) 以上の場合や，心臓障害のリスク因子がある場合に費用対効果が優れていた¹⁾。前立腺癌に対する陽子線治療は，強度変調放射線治療 (IMRT) や定位放射線治療 (SBRT) よりも費用対効果が劣るものの，若年者や高線量が必要な高リスクの症例など，選択された症例では陽子線治療の費用対効果が良好であった⁴⁾。頭頸部癌に対する陽子線治療では，嚥下機能の低下，口腔内乾燥などの有害事象が15%減少するが，23例のうち8例 (35%) のみ費用対効果が良好であった⁵⁾。頭頸部癌に対する陽子線治療，IMRTと通常の放射線治療の費用対効果を比較した研究では，IMRTの方が費用対効果が優れているとしているが，明らかに有害事象の軽減につながる進行症例については，陽子線治療の費用対効果は良好であると報告していた⁶⁾。眼窩内悪性黒色腫に対する陽子線治療は，摘出術よりも費用対効果が劣ると報告されているが，治療間 (陽子線治療，摘出術，密封小線源治療) の差は少なかった⁷⁾。Stage I 非小細胞性肺癌に対する陽子線治療，炭素線治療，X線治療，体幹部定位放射線治療については，手術不適応症例に対しては体幹部定位放射線治療と炭素線治療が，手術適応症例には体幹部定位放射線治療が最も費用対効果が優れていた⁸⁾。

小児に対する陽子線治療の費用対効果に関する4つの研究はすべて脳腫瘍についてのもので，体幹部腫瘍の報告はなかった。小児脳腫瘍の場合，成長ホルモン分泌不全症，IQ低下，聴覚障害，甲状腺機能低下症などの有害事象を軽減できることが陽子線治療の効用と考え，費用対効果が検討されていた。いずれも陽子線治療による有害事象軽減が，費用対効果を向上させると報告していた。4つの研究のうち3つ⁹⁻¹¹⁾ は髄芽腫治療に関するもので成長ホルモン分泌不全症，IQ低下や聴覚神経障害のリスクを減らすため，陽子線治療は費用対効果が優れているとしていた。小児脳腫瘍症例において視床下部と照射野が近い場合には，陽子線であっても照射の影響を避けられず成長ホルモン分泌不全症が生じることが述べられていた。また，治療を受ける年齢によって費用対効果は変化し，4歳時治療

表 陽子線治療の費用対効果を報告した文献

文献番号	参考文献	解析方法	疾患	治療の比較
1	Mailhot Vega RB et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016	A Markov cohort model	乳癌	・ PBT vs. XRT
2	Lundkvist J et al, Radiother Oncol. 2005	A Markov cohort model	乳癌	・ PBT vs. XRT
3	Parthan A et al, Front Oncol. 2012	A Markov cohort model	前立腺癌	・ IMPT or IMRT vs. SBRT
4	Konski A et al, J Clin Oncol. 2007	A Markov cohort model	前立腺癌	・ PBT vs. IMRT
5	Cheng Q et al, Radiother Oncol. 2016	A Markov cohort model	頭頸部癌	・ PBT vs. XRT
6	Ramaekers BL et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013	A Markov cohort model	頭頸部癌	・ IMPT (全症例) vs. IMRT ・ IMPT (対象限定) vs. IMRT
7	Moriarty JP et al, PLoS One. 2015	A Markov cohort model	眼窩内悪性黒色腫	・ 密封小線源治療 vs. 摘出術 ・ PBT vs. 摘出術
8	Grutters JP et al, Cancer Treat Rev. 2010	A Markov cohort model	非小細胞肺癌 (Stage I)	・ CIT vs. SBRT ・ PBT vs. CIT
9	Hirano E et al, J Radiat Res. 2014	A Markov cohort model	髄芽腫	・ PBT vs. XRT
10	Mailhot Vega RB et al, Cancer. 2013	Monte carlo simulation model	髄芽腫	・ PBT vs. XRT
11	Lundkvist J et al, Cancer. 2005	A Markov cohort model	髄芽腫	・ PBT vs. XRT
12	Mailhot Vega R et al, Cancer. 2015	A Markov cohort model	小児脳腫瘍	・ PBT vs. XRT

QALY : Quality-adjusted life-year (質調整生存年), PBT : Proton beam therapy (陽子線治療), CIT : Carbon ion therapy (炭素線治療), XRT : X-ray radiation therapy (X線放射線治療), IMPT : Intensity modulated proton radiotherapy (強度変調陽子線治療), IMRT : Intensity modulated radiation therapy (強度変調X線治療), SBRT : Stereotactic body radiation therapy (定位放射線治療), QOL : Quality of life (生活の質), ICER : Incremental cost-effectiveness ratio (増分費用効果比), WTP : Willingness to pay (支払い意思額)

増分費用効果比	支払い意思額	結論
・ > \$50,000/QALY	\$100,000/QALY or \$50,000/QALY	陽子線治療は費用対効果が優れるケースもある。心臓リスク要因があり、平均心臓線量が5 Gy以上では費用対効果がある。
・ €66,608/QALY	—	心臓疾患リスクなど特定のリスク因子を伴う例では、陽子線治療の費用対効果が高い。
・ SBRT と比べて費用が大きく効果が小さい (増分費用: \$46,560, 増分効果: -0.047QALY)	・ €50,000/QALY or €66,000/QALY	長期間での治療効果が等しいと仮定すれば、IMRT や PBT と比較して、SBRT の費用対効果が優れている。
・ 70歳では \$63,578/QALY ・ 60歳では \$55,726/QALY	・ \$50,000/QALY	IMRT と比較して PBT の費用対効果は劣るが、若年者や高線量投与が必要な症例については費用対効果が良好な可能性がある。
・ €118,546/QALY	・ €80,000/QALY	陽子線治療を行うことにより6カ月後には100%の症例で、12カ月後では91%の症例で嚥下障害や口腔内乾燥などの有害事象軽減につながるが、費用対効果が良好であると結論づけられたのは23例中8例(35%)であった。
・ €99,510/QALY (全症例)	・ €80,000/QALY	費用対効果が優れているのはIMRTであるが、陽子線治療有効例に限定した場合にはIMPTは費用対効果が優れることがある。
・ 密封小線源治療 \$77,500/QALY ・ PBT \$106,100/QALY	・ \$50,000/QALY	摘出術が費用対効果が優れているが、陽子線治療や密封小線源治療と摘出術の費用対効果の差はわずかであり、一部では陽子線治療や密封小線源治療も費用対効果が良好な事もある。
・ PBTはCITと比較して劣位(手術不能)	・ €80,000/QALY	手術不能のStage Iの非小細胞肺癌の治療として、CITはSBRTよりも費用対効果が優れている。手術適応なStage Iの非小細胞肺癌に対して、SBRTはCITに比べ、費用対効果が優れている。
・ EQ-5D: \$21,716/QALY ・ HUI3: \$11,773/QALY ・ SF-6D: \$20,150/QALY	・ \$46,729/QALY ・ JPY 5 million/QALY	蝸牛線量を減少させる。EQ-5D, HUI3, SF-6DなどのQOLの尺度を使用しても、PBTの費用対効果が優れていた。
・ XRTと比べて費用が小さく効果が大きい(増分費用: ▲\$32,579, 増分効果: 3.46QALY)	・ \$50,000/QALY	シミュレーションによると陽子線治療例のICERは全例で基準値より低く、PBTの費用対効果は優れている。
・ XRTと比べて費用が小さく効果が大きい(増分費用: ▲\$23,647, 増分効果: 0.683QALY)	—	治療に適した髄芽腫症例の治療においては、従来の放射線療法に比べてPBTは費用対効果が優れている。IQ低下と成長ホルモン分泌不全症(GHD)が費用節約に最も重要で費用対効果に重要なパラメータである。
・ 費用節減▲\$430,200/QALY	・ \$50,000/QALY	小児脳腫瘍に対するPBTにおいて、成長ホルモン分泌不全症やIQ低下を避けることで費用対効果は良好となる。ただし、視床下部と腫瘍との位置に近い場合には費用対効果が劣る場合がある。

例と12歳時治療例の費用対効果を比較すると、4歳時治療例の方が費用対効果に優れていた¹²⁾。

3 解説

これらの研究はすべて、放射線治療計画により算出される臓器線量と、臓器線量と効果関係のモデルにより、有害事象の軽減を推定している。小児脳腫瘍、特に髄芽腫に対する陽子線治療については、有害事象の軽減により費用対効果が優れているとの報告が認められた。

ただし、臓器線量と効果関係のモデルの妥当性や、陽子線治療による有害事象の軽減が、十分に検証されているわけではない。治療技術の費用対効果の解析は、特定の時期の特定の施設の治療技術に要する費用を前提としており、この時期や提供体制により、費用対効果が大きく変化することを理解する必要がある。また、抽出された研究の多くは外国での状況を解析したものであり、本邦での解釈には注意を要する。

参考文献

- 1) Mailhot Vega RB, Ishaq O, Raldow A, et al : Establishing Cost-Effective Allocation of Proton Therapy for Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95 : 11-18, 2016
- 2) Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, et al : Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. *Radiother Oncol* 75 : 179-185, 2005
- 3) Parthan A, Pruttivarasin N, Davies D, et al : Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and proton radiation therapy for localized prostate cancer. *Front Oncol* 2 : 81, 2012
- 4) Konski A, Speier W, Hanlon A, et al : Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? *J Clin Oncol* 25 : 3603-3608, 2007
- 5) Cheng Q, Roelofs E, Ramaekers BL, et al : Development and evaluation of an online three-level proton vs photon decision support prototype for head and neck cancer-Comparison of dose, toxicity and cost-effectiveness. *Radiother Oncol* 118 : 281-285, 2016
- 6) Ramaekers BL, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, et al : Protons in head-and-neck cancer : bridging the gap of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85 : 1282-1288, 2013
- 7) Moriarty JP, Borah BJ, Foote RL, et al : Cost-effectiveness of proton beam therapy for intraocular melanoma. *PLoS One* 10 : e0127814, 2015
- 8) Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Ruyscher DD, et al : The cost-effectiveness of particle therapy in non-small cell lung cancer : exploring decision uncertainty and areas for future

- research. *Cancer Treat Rev* 36 : 468-476, 2010
- 9) Hirano E, Fuji H, Onoe T, et al : Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. *J Radiat Res* 55 : 320-327, 2014
 - 10) Mailhot Vega RB, Kim J, Bussière M, et al : Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma. *Cancer* 119 : 4299-4307, 2013
 - 11) Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, et al : Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer* 103 : 793-801, 2005
 - 12) Mailhot Vega R, Kim J, Hollander A, et al : Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. *Cancer* 121 : 1694-1702, 2015