

## 総論

### II. 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 (cerebrospinal irradiation; CSI)

###### ■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 篇の文献が該当した。この 840 篇の中から、2 人の独立した専門家がタイトル及び抄録に基づいて、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 篇を一次選択した。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 篇 (全脳全脊髄 8 篇、脳局所 9 篇、頭頸部/体幹部 6 篇) を最終的に選択した。本章では、全脳全脊髄照射について検討した 8 篇について、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 23.4 Gy(RBE) + 後頭蓋窩 30.6 Gy(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 36 Gy(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、膵臓、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 23.4 Gy(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 19.8-39.6 Gy(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、陽子線治療の方が、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 23.4 Gy(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10.4 Gy(RBE)から0.2 Gy(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 (23.4-36 Gy(RBE)) + 局所 boost (19.8-32.4 Gy(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得ることを報告している(8)。

#### ■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.* 2008; 70:1336-1342.
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* 2011; 81:637-646.
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.* 2011; 50:806-816.
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.* 2012; 118:5432-5440.

5. Howell RM, Giebeler A, Koontz-Raisig W, et al. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton and photon craniospinal irradiations for medulloblastoma. *Radiat Oncol.* 2012; 7:116.
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.* 2014; 53:1158-1164.
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.* 2014; 113:84-88.
8. Munck af Rosenschold P, Engelholm SA, et al. A Retrospective Evaluation of the Benefit of Referring Pediatric Cancer Patients to an External Proton Therapy Center. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63:262-269.

# 【線量分布の比較；全脳全脊髄照射】

報告者	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, 膵臓, 腎臓など	3D-CRT/IMRT/PBT 局所照射 全脳全脊髄 36GyE	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, 膵臓 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	2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 1.09year, 3D-CRT/VMAT 0.37year, 2次がん: 33%/40%/18%	治療による寿命短縮, 2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, 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)	2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 23.4-36 GyE + 局所boost 19.8-32.4 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; medulloblastoma, PB; pineoblastoma, GCT; germ cell tumor, PNET; primitive neuroectodermal tumor, PBT; proton beam therapy

## 総論

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-1.2 : 頭蓋内局所照射

### ■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 篇の文献が該当した。この 840 篇の中から、2 人の独立した専門家がタイトル及び抄録に基づいて、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 篇を一次選択した。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 篇 (全脳全脊髄 8 篇、脳局所 9 篇、頭頸部/体幹部 6 篇) を最終的に選択した。本章では、脳局所照射について検討した 9 篇について、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 編の文献全てで正常脳の平均線量が評価され、全ての解析で 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 比較及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事により作業効率、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、視交叉、視神経、蝸牛、内耳、眼球などの DVH 評価が行われ、表の如く殆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、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全てで、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。

### ■解説

本章で検討した全ての文献で、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 篇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事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*. 2008; 51:110-117.
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* 2008; 71:979-986.
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* 2011; 79:121-129.
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* 2012; 82:643-652.
5. Beltran C, Roca M, Merchant TE. On the benefits and risks of proton therapy in pediatric craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:e281-287.
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*. 2014; 16:594-602.
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)*. 2015; 7:617-630.
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*. 2015; 10:135.
9. Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther Onkol* 2016; 192: 759-769.

# 【線量分布の比較 ; 脳の局所照射】

報告者	年	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 (1)	2008	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)	全ての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
Macdonald, et al 米、 MGH (2)	2008	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 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 全てのRO で線量低下	特になし
Macdonald, et al 米、 MGH (3)	2011	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 全てのRO で線量低下	特になし
Boehling, et al 米、 MDA (4)	2012	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 全てのRO で線量低下	特になし
Beltran, et al 米、 St Jude (5)	2012	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 全てのRO で線量低下	特になし
Brodin, et al 瑞典、 Sahlgrenska Hp (6)	2014	17 (MB)	正常脳、海馬、蝸牛、 下垂体、眼球、 耳下腺、視交叉	3D-CRT, IMRT, PBT ブースト部分 30.6 GyE	3D-CRT / IMRT / PBT 6.1 / 5.9 / 3.8	全てのRO で線量低下	IMRT-PBT比較 Organization 25%↓ Memory 12%↓ Task efficiency 31%↓
Freund, et al 米、 Mary Bird Hp (7)	2015	13 (Gl 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	全てのRO で線量低下	NTCP PSPT/IMRT 0.5 IMPT/IMRT 0.32
Park, et al 韓国、 Goyang-Si PC (8)	2015	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 全てのRO で線量低下	特になし
Harrabi, et al 独、 Heidelberg (9)	2016	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)	全てのRO で線量低下	特になし

OPG; optic pathway glioma, CR; craniopharyngioma, EP; intratentorial ependymoma, MB; medulloblastoma, GCT; germ cell tumor, Gl; glioma  
WIAT; Wechsler individual achievement test, RO; risk organ, IMRT-PBT比較 ; Boostrapped risk differences  
DSP; Double-scatter proton therapy, PSPT; Passive scatted proton therapy, SSPT; Spot scanning proton therapy

## 総論

### 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-1.3：頭頸部，体幹部照射

###### ■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及び抄録から小児、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 篇を一次選択した。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 篇、全脳全脊髄 8 篇、頭頸部/体幹部 6 篇）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 篇について、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比較を視交叉・下垂体・視床下部・脳幹・小脳・甲状腺・視神経・水晶体・網膜・蝸牛・耳下腺について行い、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 例での線量分布と急性期有害事象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 II/III 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 (33%)、 $p=0.10$ ]、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無かったものの、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 より優位に低減していた ( $p<0.001$ ) (4)。さらに、腸管の 50 %体積へ照射される線量は陽子線で IMRT より優位に低減していた ( $p=0.01$ )。

#### ■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。

本章で検討した全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 線治療よりもよりよ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のか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.* 2009; 74: 179-186.
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.* 2014; 113: 77-83.
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.* 2015;

116: 309-315.

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.* 2011; 81: e667-e671.
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.* 2012; 84: 449-455.
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.* 2013; 60: 1606-1611.

# 【線量分布の比較；頭頸部・体幹】

報告者	年	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 (1)	2009	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
Andolino, et al 米、 Indiana Univ (4)	2011	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 (5)	2012	13 (縦隔HL)	心臓、SVC 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 (6)	2013	13 (腹部NB)	肝臓、腎臓	IMRT、PBT 局所照射 21.6 GyE	D20、IMRT / PBT 肝臓 1155 / 142 (p=0.001) 同側腎 2069 / 2141 (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
Ladra, et al 米、 MDA (5)	2014	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 (6)	2015	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

PRMS; parameningeal rhabdomyosarcoma, HL; Hodgkin lymphoma, NB; neuroblastoma, RO; risk organ

## 総論

### 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-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

##### ■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及び抄録から小児、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て 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)。

##### ■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* 2014; 113:84-8.
2. Brodin NP, Munck af Rosenschöld P, et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol* 2011; 50:806-16.
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* 2011; 81:637-46.
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* 2013; 87:46-52.
5. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer* 2013; 120:126–33.

## 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)	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 後ろ向き	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	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 後ろ向き	X線 31 陽子線 55 (1986-2011) (網膜芽細胞腫)	X線 陽子線 局所	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

## 総論

### 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-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

##### ■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 (ICER, Incremental Cost Effectiveness Ratio) 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 (QALY, Quality Adjusted Life Years: 生活の質 (Quality of life) 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 (WTP, Willingness to pay) 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。

##### ■方法と結果

PubMed にて Keyword : (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結果ところ 335 篇の文献が該当した。この 335 篇の文献から、独立した専門医 2 名、医薬経済学者 1 名がタイトル及び抄録に基づいて 22 篇の文献を一次選択した。この 22 篇の文献から、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 篇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)、肺癌 1 編(7)、眼窩内メラノーマ 1 編(8)であった。小児は髄芽腫 (3 編)、脳腫瘍 (1 編) 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 5 Gy(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 %減少し、23 例のうち 8 例 (35 %) は費用対効果が良好であった(5)。頭頸部がん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)。I 期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事があるべられていた。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)。

#### ■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.* 2016 ;95(1):11-8.



2. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Isacson U, Jönsson B, Glimelius B. Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. *Radiother Oncol.* 2005 ;75(2):179-85.
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.* 2012 ;2:81.
4. Konski A, Speier W, Hanlon A, Beck JR, Pollack A. Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? *J Clin Oncol.* 2007 ;25(24):3603-8.
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.* 2016 ;118(2):281-5.
6. Ramaekers BL, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Lambin P, Joore MA, Langendijk JA. Protons in head-and-neck cancer: bridging the gap of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 ;85(5):1282-8.
7. Moriarty JP, Borah BJ, Foote RL, Pulido JS, Shah ND. Cost-effectiveness of proton beam therapy for intraocular melanoma. *PLoS One.* 2015 ;10(5):e0127814.
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.* 2010;36(6):468-76.
9. Hirano E, Fuji H, Onoe T, Kumar V, Shirato H, Kawabuchi K. Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. *J Radiat Res.* 2014 ;55(2):320-7.
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.* 2013;119(24):4299-307.
11. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer.* 2005 ;103(4):793-801.
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.* 2015 ;121(10):1694-702.

# 陽子線治療の費用対効果を報告した文献

Number	参考文献	解析方法	疾患	治療の比較	増分費用効果比	支払い意思額	結論
1	Mailhot Vega RB, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016	A Markov cohort model	乳癌	陽子線治療 vs 通常X線治療	>\$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、平均心臓照射量が5 Gy以上では費用対効果がある。
2	Lundkvist J, Radiother Oncol. 2005	A Markov cohort model	乳癌	陽子線治療 vs 通常X線治療	€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。
3	Parthan A, Front Oncol. 2012	A Markov cohort model	前立腺癌	IMPT or IMRT vs 定位放射線治療	定位放射線治療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	IMRTと比較すると定位放射線治療やIMPTは費用対効果が高い。晩期有害事象の割合が同等であると仮定すると定位放射線治療の費用対効果が最も高い。
4	Konski A, J Clin Oncol. 2007	A Markov cohort model	前立腺癌	陽子線治療 vs IMRT	70歳では \$ 63,578/QALY、60歳では \$ 55,726/QALY	\$50,000/QALY	IMRTと比較して陽子線治療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。
5	Cheng Q, Radiother Oncol. 2016	A Markov cohort model	頭頸部癌	陽子線治療 vs 通常X線治療	€118,546/QALY	€80,000/QALY	陽子線治療を行う事により6か月後には100%の症例で、12か月後では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。
6	Ramaekers BL, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013	A Markov cohort model	頭頸部癌	IMPT vs IMRT 対象限定IMPT vs IMRT	IMPT:€127,946/QALY 対象限定IMPT:€60,278/QALY	€80,000/QALY	費用対効果が優れているのはIMRTだが、陽子線治療有効例を限定した陽子線治療提供方法は価値がある。
7	Moriarty JP, 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 陽子線治療 vs 摘出術	密封小線源治療 \$ 77,500/QALY 陽子線治療 \$ 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。
8	Grutters JP, Cancer Treat Rev. 2010	A Markov cohort model	非小細胞性肺癌 (Stage I)	炭素線 vs 定位放射線 陽子線治療 vs 定位放射線通	炭素線(手術不能):€67,257/QALY 炭素線(手術可能):€36,017/QALY 陽子線(手術可能):€81,479/QALY	€80,000/QALY	手術不能のstage I の非小細胞性肺癌の治療として、炭素線治療は定位放射線治療よりも費用対効果が優れている。手術適応なStage I の非小細胞性肺癌に対して、陽子線治療は炭素線治療に比べ、費用対効果が劣る。
9	Mailhot Vega R, Cancer 2015	A Markov cohort model	小児脳腫瘍	陽子線治療 vs IMRT	費用節減~\$430,200/QALY	\$50,000/QALY	小児脳腫瘍に対する陽子線治療において、成長ホルモン分泌不全症やIQ低下を避ける事で費用対効果は良好となる。但し、視床下部と腫瘍との位置が近い場合には費用対効果が劣る場合がある。
10	Hirano E, J Radiat Res. 2014	A Markov cohort model	髄芽腫	陽子線治療 vs IMRT	EQ-5D: \$ 21,716/QALY HUI 3: \$ 11,773/QALY SF-6D: \$ 20,150/QALY	\$46,729/QALY JPY 5 million/QALY	蝸牛照射量を減少させる。EQ-5D, HUI3 and SF-6DどのQOLの尺度を使用しても陽子線治療の費用対効果が優れていた。
11	Mailhot Vega RB, Cancer. 2013	Monte carlo simulation model	髄芽腫	陽子線治療 vs 通常X線治療	通常X線治療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、陽子線治療の費用対効果優れている。
12	Lundkvist J, Cancer. 2005	A Markov cohort model	髄芽腫	陽子線治療 vs 通常X線治療	通常X線治療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)	-	治療に適した患者を選び髄芽腫を持つ小児の治療においては従来の放射線療法に比べ陽子線治療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。

QALY: Quality adjusted life-year 質調整生存年, 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