

Kontroverze protonové terapie u nádorů centrálního nervového systému

Controversy over the Use of Proton Therapy for the Treatment of Tumors of Central Nervous System

Petera J.

Klinika onkologie a radioterapie FN a LF Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Protonová terapie (proton beam therapy – PBT) je v současnosti jedním z nejvíce diskutovaných onkologických témat. PBT se vyznačuje některými fyzikálními charakteristikami, které ji teoreticky zvyhodňují oproti standardní fotonové léčbě. Na druhé straně ji provázejí nejistoty v lokalizaci dávkového maxima (Braggův peak) v reálných klinických situacích a v radiobiologické účinnosti v oblasti distálního konce protonového paprsku. Dosa- vadní klinické výsledky PBT bohužel zatím neodpovídají vkládaným nadějím. **Cíl:** V článku jsou prezentovány výsledky protonové léčby v porovnání s výsledky standardní fotonové terapie u low- a high-grade gliomů, pituitárních adenomů, vestibulárních schwannomů, chordomů a chondrosarkomů a pediatrických nádorů centrálního nervového systému. V žádné z těchto indikací neprokázala PBT vyšší kontrolu nádoru ani menší toxicitu než moderní fotonová léčba. Alarmující je vyšší riziko postradiačních nekrotických tkání. Nejvíce se PBT zvažuje u pediatrických tumorů, protože radiobiologické modely predikují nižší poškození neurokognitivních funkcí a redukci rizika sekundárních malignit. Tato hypotéza však má své odpůrce a dostatečná klinická data nejsou dostupná. Cena PBT je několikanásobně vyšší v porovnání s léčbou fotonovou. **Závěr:** PBT představuje převratnou technologii v moderní léčbě zářením, doposud však klinická data nepotvrdila její superioritu oproti moderním technikám fotonové léčby. Indikace PBT by měly být individuálně zvažovány u pacientů, kde standardní techniky moderní fotonové terapie neumožňují dodržení dávkových limitů na zdravé tkáni.

Klíčová slova

protonová léčba – nádory – centrální nervový systém

Summary

Background: Proton beam therapy (PBT) is one of the most discussed topics in contemporary oncology. PBT is characterized by certain physical properties that make it theoretically better as a treatment than standard photon therapy. On the other hand, there are some uncertainties regarding the localization of the dose peak (Bragg peak) in real clinical situations and the value of radiobiological effectiveness at the end of proton beam. Unfortunately, the high expectations of PBT have not been fulfilled in published clinical studies. **Aim:** In the present article, the results of PBT are compared with those of standard photon therapy for the treatment of low- and high-grade gliomas, pituitary adenomas, vestibular schwannomas, chordomas and chondrosarcomas, and pediatric central nervous system tumors. PBT was not better in tumor control or in reducing toxicity than photon therapy. The higher risk of post-radiation brain tissue necrosis after PBT is alarming. PBT is mostly considered for pediatric tumors, because the radiobiological models predict lower damage to neurocognitive functions and a reduction in secondary malignancies. However, this hypothesis has its opponents and sufficient clinical data to justify the models are still lacking. The cost of PBT is several times higher than that of photon therapy. **Results:** PBT is a revolutionary technology in modern radiotherapy, but so far, clinical data have not proved it to be superior to that of standard photon therapy. PBT should be considered on an individual basis in cases where modern photon therapy cannot meet the dose limits of healthy tissues.

Key words

proton therapy – neoplasms – central nervous system

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: petera@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 10. 2017

Přijato/Accepted: 23. 11. 2017

doi: 10.14735/amko201824

Úvod

Terapie protonovým zářením (proton beam therapy – PBT) je v současné době celosvětově jedním z nejméně diskutovaných onkologických témat. Odpůrci a zastánci protonu se přou s notným emocionálním nábojem. Cílem našeho přehledového článku je prezentovat fakta o protonové terapii u nádorů centrálního nervového systému (CNS).

Principy protonové terapie

Standardní radioterapie užívá fotonové, tj. elektromagnetické záření. Při průchodu fotonového svazku záření tělem dochází k ozáření tkáně před i za cílovým objemem, v tomto druhém případě mluvíme o výstupní dávce. Aby se dosáhlo vysoké dávky v nádoru a šetřily se okolní normální tkáně, využívá se vyššího počtu svazků záření, které se protínají v nádoru, a jejich pečlivého tvarování multileaf kolimátorem. Soudobou technologií prezentuje radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiation therapy – IMRT) a objemově modulovaná radioterapie (volumetric modulated arc therapy – VMAT), která umožňuje precizní ozáření i velmi nepravidelných cílových objemů s maximálním šetřením zdravých tkání. Vlastností protonů je deponovat dávku v úzké oblasti v závislosti na energii, což se označuje jako tzv. Braggův peak. Aby byl dostatečně pokryt nádor o určité velikosti, v průměru obvykle několik centimetrů, je nutné použít více energií protonů. Základními komponentami vybavení pro PBT je urychlovač protonů, transportní systém pro svazek protonů do jedné či více ozařoven a kolimační systém. Při aplikaci protonového ozáření se využívá scattering systém, založený na rozptylovém filtru k rozšíření svazku, a scanning, užívající monoenergetický tužkový paprsek (pencil beam) vychylovaný magnetickým polem k „vykreslení“ cílového objemu. PBT má v porovnání s fotonovou léčbou teoretické výhody – absence výstupní dávky, minimální boční rozptyl, lepší fyzikální distribuci dávky. Do roku 2015 bylo celosvětově léčeno protonovou terapií kolem 150 000 pacientů, nicméně její skutečný benefit není stále objasněn. Základní kontroverze PBT lze shrnout do 3 bodů:

- a) jaký je klinický význam lepší fyzikální dávkové distribuce protonů (lepší kontrola nádoru, méně komplikací nebo oboje);
- b) nedostatečná klinická data protonové terapie;
- c) benefit protonové terapie vs. její cena.

Obecné kontroverze PBT

Fyzikální dozimetrické plány vycházejí vesměs ve prospěch protonové terapie. Teoretický benefit protonů se zmenšuje, už pokud se užije radiobiologické modelování efektu fyzikální distribuce na riziko komplikací ze strany zdravých tkání, např. model normal tissue complication probability (NTCP). Jakobi et al [1] publikovali v roce 2015 porovnání PBT vs. IMRT/VMAT u 45 pacientů s lokálně pokročilým nádorem ORL oblasti. Dozimetrický plán ukazoval benefit PBT vs. fotony ve většině případů, ale byl spojen s lepším NTCP jen v 40 %. Dalším fyzikálním problémem je lokalizace Braggova peaku, který závisí na iniciální energii, denzitě a objemu tkáně v průběhu protonového paprsku a na mobilitě struktur během jedné frakce ozáření a mezi frakcemi [2]. Výsledkem může být, že Braggův peak se octne v oblasti mimo cílový objem, může dojít k poddávkování tumoru a předávkování zdravých tkání. Další neznámou je radiobiologická účinnost PBT. Obecně je přijímáno, že relativní biologická účinnost (relative biological effectiveness – RBE) PBT je 1,1 v porovnání s fotonovým zářením. Problém je, že v oblasti konce dráhy protonů vzrůstá lineární přenos energie (linear energy transfer – LET) i RBE a patrně se liší v různých tkáních. Zvýšená RBE v oblasti konce protonového svazku vede k extenzi biologicky účinné dávky o 2–4 mm v závislosti na hloubce cílového objemu. Protože plánovací cílový objem (planning target volume – PTV) přesahuje oblast předepsané dávky na tumor, oblast vysokého LET a RBE může zasahovat do kritických struktur nacházejících se za tumorem [3]. V randomizovaných studiích s dostatečným počtem pacientů je benefit PBT kontroverzní. Liao et al z MD Anderson porovnal IMRT a PBT u lokálně pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu (non-small cell lung cancer – NSCLC) na souboru 255 pacientů. Mezi oběma mo-

dalitami nebyl nalezen rozdíl v léčebném selhání definovaném jako pneumonitis stupně > 3 nebo lokální recidiva [4].

Protonová terapie nádorů CNS

Pokrytí cílového objemu a dodržení tolerančních limitů pro zdravé tkáně jsou pro PBT a fotonovou léčbu srovnatelné. PBT je spojena s nižším objemem tkáně ozářených nízkými dávkami, což je teoreticky spojeno s nižším rizikem poškození neurokognitivních funkcí. Není však jasné, zda rozdíl v objemu zdravých tkání ozářených nízkými dávkami je signifikantní pro klinické výstupy. Nižší integrální dávka s PBT by mohla být spojena s nižším rizikem sekundárních nádorů, ale situace je složitější.

U low-grade gliomů dostupná data ze studií fáze I a II s PBT ukazují výsledky srovnatelné s fotonovou terapií [5]. Multicentrická data Proton Collaborative Group [6] dokumentují nulovou toxicitu > 3 a toxicitu stupně 1 a 2 pro alopecii 84 %, dermatitidu 78 %, únavu 47 % a cefaleu 40 %. Potenciální benefit v redukci neurokognitivního poškození není z dosavadních studií hodnotitelný.

U high-grade gliomů proběhly studie s eskalací dávky pomocí PBT. Fitzek et al publikovali studii s eskalací dávky z fotonové terapie (55–65 Gy) pomocí protonového boostu do 90–96,6 Gy u 23 pacientů [7]. Medián celkového přežití (overall survival – OS) byl 20 měsíců, tj. o 5–11 měsíců delší oproti konvenčním dávkám. Nicméně u 30 % pacientů se vyvinula symptomatická nekróza s následnou resekci a tato skupina s reoperací byla zodpovědná za prodloužené OS. V následující studii [8] s dávkou 68,2 Gy u stupně 2 a 79,7 Gy u stupně 3 gliomů bylo 5leté přežití 71 % u stupně 2 a 23 % u stupně 3 bez rozdílu oproti fotonové léčbě.

U pituitárních adenomů umožňuje fotonová léčba dosažení 10leté lokální kontroly v 90–95 %, vedlejším účinkem léčby je hypopituitarismus. Dvě studie s PBT [9,10] na 38 a 47 pacientech prokázaly lokální kontrolu, normalizaci hormonální sekrece, hypopituitarismus a optickou neuropatii srovnatelné s fotonovou léčbou. Překvapující byl výskyt nekroz temporálního laloku u tří pacientů.

U meningeomů je fotonová terapie spojena s 10letou lokální kon-

trolou 85–95 % s minimální pozdní toxicitou. Bylo realizováno 6 studií fáze II s cílem testovat potenciál protonové terapie, redukovat toxicitu u meningeomů stupně 1 a zlepšit kontrolu nádoru u stupně 2 a 3 [11–16]. Výsledky byly srovnatelné s fotonovou terapií [17]. Některé studie uváděly vyšší toxicitu PBT v porovnání s fotonovou léčbou. Například ve studii Wendela et al [11] byla toxicita stupně 3 nalezena u 22 % pacientů a v jednom případě došlo k úmrtí na nekrózu mozkového kmene.

U vestibulárních schwannomů dosahuje stereotaktická radioterapie a radiochirurgie lokální kontroly v 80–100 % s vysokou nadějí na zachování sluchu. Dávková distribuce PBT může být u nich horší v porovnání s fotony. Vernimmen publikoval studii zahrnující 51 pacientů léčených PBT 51 Gy ve třech frakcích. Pětiletá lokální kontrola byla 98%, avšak sluch se dařilo zachovat pouze u 42 % pacientů, uchování nervus facialis a nervus trigeminus jen v 90 a 93 % [18]. Bush et al použili u 30 pacientů 54 Gy ve 30 frakcích se zachováním sluchu pouze u 31 % pacientů [19]. PBT dopadá v porovnání s moderními technikami fotonové léčby nepříznivě.

U chordomů a chondrosarkomů baze lební se PBT chápe jako prověřená indikace. Nicméně i tento názor je kontroverzní. Kombinace operace a fotonové léčby u chordomů vede k 5leté lokální kontrole 50–60 % [20,21], a dokonce 89 % při použití dávky 67 Gy [22]. Důležitým faktorem je rozsah chirurgického výkonu. Samotná operace byla spojena s 5letou lokální kontrolou 65 % v některých studiích [23]. Pětiletá kontrola chondrosarkomů při kombinaci operace a fotonového ozáření se s užitím moderních technik udává v rozmezí 85–95 % a ještě lepší při dávkách 66–75 Gy [24]. V časných studiích byly výsledky PBT výrazně lepší v porovnání se staršími technikami fotonové léčby, nicméně v moderních studiích tomu tak již není. V roce 2016 publikovali Weber et al výsledky PBT u 222 pacientů. Sedmiletá lokální kontrola byla 71 % u chordomů a 97 % u chondrosarkomů, toxicita stupně ≥ 3 byla zaznamenána u 13 % pacientů [25]. O rok dříve vyšly výsledky studie Sahgala et al, kteří použili IMRT u 42 pacientů

s dávkou 70–76 Gy. Pětiletá lokální kontrola byla 65 % u chordomů a 88 % u chondrosarkomů [26]. Srovnatelná byla i toxicita PBT a fotonové terapie.

Pediatrické nádory CNS u představují specifickou kapitolu. Dozimetrické studie s PBT demonstrují nižší dávky na některé struktury (hypotalamus, cochlea, hippocampus, gyrus dentatus, arterie) a nižší integrální dávku záření. Při ozáření kraniospinální osy dochází k vyššímu šetření srdce a endokrinních žláz. Nicméně rozdíly v dávkové distribuci jsou mimo rozsah měřitelných změn v radiační toxicitě [27]. Hypoteticky by PBT mohla vést k nižšímu poškození neurokognitivních funkcí a sníženému riziku sekundárních malignit. Dostupné jsou studie s malými počty pacientů, výsledky jsou srovnatelné s fotonovou léčbou [17]. Eaton et al v roce 2016 publikovali ekvivalentní lokální kontrolu, lokoregionální kontrolu a OS u pediatrických pacientů s meduloblastomem léčeným PBT a fotonovou terapií [28]. Prospektivní studie s plánovanou dlouhou dobou sledování probíhají.

Překvapením je vyšší riziko nekrózy tkáně CNS s PBT. Fotonová terapie je spojena s 5letým kumulativním rizikem CNS nekrózy 2,5 % a 7letým rizikem 3,7 % [29]. Při analýze PBT u 132 dětí bylo riziko nekrózy 6 % [30]. Velmi zajímavá je recentní publikace z MD Anderson [31], která zaznamenala u dětí léčených PBT častější změny v normální mozkové tkáni na MRI v porovnání s fotonovou léčbou. Byla nalezena korelace vyššího LET v oblasti nízkých fyzikálních dávek PBT se změnami na MRI. Toto zjištění je velmi významné s ohledem na vyšší výskyt poškození normálních tkání u pediatrických pacientů léčených PBT.

PBT je v radiobiologických modelech spojena s nižším poklesem IQ a kognitivních funkcí v porovnání s fotonovou léčbou. Klinickým hodnocením IQ skóre se zabývala studie Kahalley et al [32]. Studie zahrnovala 150 pediatrických pacientů ozářených pro mozkové nádory, z nichž 60 bylo léčeno fotony a 90 PBT. Nebyl shledán signifikantní rozdíl ve změnách IQ v čase mezi skupinou léčbou fotony a PBT. Autoři uzavírají, že stu-

die neprokázala klinicky relevantní šetření IQ v porovnání s moderní fotonovou terapií. Vysvětlení lze nalézt v publikaci Merchanta [27], který udává u dětských pacientů s ependyomem průměrnou dávkou na mozek 10 Gy při užití fotonové terapie a 7–8 Gy při PBT se stejným rizikem subnormálních kognitivních funkcí.

Významným tématem je riziko sekundárních, radioterapií indukovaných nádorů. Brodin et al [33] modelovali riziko sekundárních nádorů po radioterapii u pediatrických pacientů. Byla porovnávána konformní radioterapie, IMRT s rapid arc a PBT. Nejnižší riziko vyšlo pro PBT. Newhauser et al [34] užívali pro modelování rizika sekundárních nádorů po kraniospinální radioterapii dozimetrický fantom. Celoživotní riziko sekundární malignity bylo 1,5 % pro scattered beam PBT, 0,8 % pro scanned beam PBT, 5,6 % pro IMRT a 9,6 % pro trojdimenzionální radioterapii. Chung et al [35] využili pro analýzu rizika sekundárních nádorů dat amerického nádorového registru. Bylo porovnáno 588 pacientů s PBT a 588 pacientů léčených fotonovou radioterapií. Medián doby sledování byl 6,7 roku pro PBT a 6 let pro fotonovou léčbu. Incidence sekundárních nádorů byla 5,2 % s PBT a 7,5 % s fotonovou terapií ($p = 0,009$). Tato studie je však terčem kritiky. Rozdíl byl patrný v prvních 5 letech sledování, pak bylo riziko srovnatelné. Solidní nádory v prvních 5 letech patrně nejsou následkem radioterapie. Osud pacientů léčených PBT nebyl dostatečně znám, řada zahraničních pacientů vypadla ze sledování [36]. Existují hypotézy, že sekundární neutrony s vysokým LET a RBE produkované při PBT jsou spojeny s vyšším rizikem sekundárních nádorů. Pouhá transformace fyzikální dávky na orgánově specifickou incidenci a mortalitu sekundárních nádorů je ovlivněna řadou nejistot – váhové faktory příslušné tkáně a další rizikové faktory vzniku sekundárních nádorů [37].

Cena protonové terapie

Samostatným tématem je cena protonové terapie. Ve Spojených státech je cena protonové terapie 2–3× vyšší v porovnání s fotonovou. V ČR je cena pro-

tonové terapie v průměru 10násobná, protože platby za fotonovou terapii jsou výrazně nižší než ve Spojených státech. Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP doporučuje zvážení protonové terapie jako alternativy moderních technik fotonové terapie zejména u dětských pacientů a mladých dospělých, kde není možné jinak zajistit přiměřenou ochranu zdravých tkání a orgánů. Vychází při tom jak ze zahraničních, tak domácích publikací [38]. Ale i tento přístup může být riskantní, jak dokazuje zkušenost s radionekrózou horní krční míchy po protonovém ozáření u 23leté nemocné po radikální resekci ependymomu IV. komory mozkové, publikovaná v loňském roce [39].

Závěr

Protonová terapie představuje převratnou technologii v moderní léčbě záření. Doposud však klinická data neprokazují její superioritu oproti moderním technikám fotonové léčby. Její indikace by měly být individuálně zvažovány u pacientů, kde standardní techniky moderní fotonové terapie neumožňují dodržení dávkových limitů na zdravé tkáni.

Literatura

- Jakobi A, Luhr A, Stutzer K et al. Increase in tumor control and normal tissue complication probabilities in advanced head and neck cancer for dose escalated intensity modulated photon and proton therapy. *Front Oncol* 2015; 5: 256. doi: 10.3389/fonc.2015.00256.
- Chang JY, Jabbour SK, De Ruyscher D et al. Consensus statement on proton therapy in early stage and locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 505–516. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.036.
- Dabaja BS, Mikhael NG. In the battle between protons and photons for hematologic malignancies, the patient must win. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 43–45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.043.
- Liao ZX, Lee JJ, Komaki R et al. Bayesian randomisation trial comparing intensity modulated radiation therapy versus passively scattered proton therapy for locally advanced non small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2016, 34 (Suppl 15): abstr. 8500.
- Hauswald H, Rieken S, Ecler S et al. First experiences in treatment of low grade glioma grade I and II with proton therapy. *Radiat Oncol* 2012; 7: 189. doi: 10.1186/1748-717X-7-189.
- Wilkinson B, Morgan H, Gondi V et al. Low levels of acute toxicity associated with proton therapy for low-grade glioma: a Proton Collaborative Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(25): E135. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.930.
- Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD et al. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of phase II prospective trial. *J Neurosurg* 1999; 91(2): 251–260. doi: 10.3171/jns.1999.91.2.0251.
- Fitzek MM, Thornton AF, Harsh G et al. Dose-escalation with proton/photon irradiation for Dumas-Duport lower-grade glioma. Results of an institutional phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1): 131–137.
- Ronson BB, Schulte RW, Han KP et al. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(2): 425–434. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.978.
- Petit JH, Biller BM, Coen JJ et al. Proton stereotactic radiosurgery in management of persistent acromegaly. *Endocr Pract* 2007; 13(7): 726–734. doi: 10.4158/EP.13.7.726.
- Wendel F, Thornton AF, Finkelstein D et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5): 1363–1370.
- Vermimmen EJ, Harris JK, Wilson JA et al. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(1): 99–105.
- Noel G, Bollet MA, Calugaru V et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. *Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(5): 1412–1422. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.048.
- McDonald MW, Plankenhorn DA, McMullen KP et al. Proton therapy for atypical meningiomas. *J Neurooncol* 2015; 123(1): 123–128. doi: 10.1007/s11060-015-1770-9.
- Boskos C, Feivret L, Noel G et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(2): 399–406. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.053.
- Weber DC, Schenider R, Goitein G et al. Spot scanning based proton therapy for intracranial meningioma: long-term results from the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3): 865–871. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.027.
- Combs SE. Does proton therapy have a future in CNS tumors? *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19(3): 12. doi: 10.1007/s11940-017-0447-4.
- Vernimmen FJ, Mohamed Z, Slabbert JP et al. Long term results of stereotactic proton beam radiotherapy for acoustic neuromas. *Radiother Oncol* 2009; 90(2): 208–212. doi: 10.1016/j.radonc.2008.11.004.
- Bush DA, McAllister CJ, Loreda LN. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 2002; 50(2): 270–273.
- Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3): 591–596.
- Gay E, Sekhard LN, Rubinstein E et al. Chordomas and chondrosarcomas of the cranial base: results and follow-up of 60 patients. *Neurosurgery* 1995; 36(5): 887–896.
- Debus J, Schulz-Ertner D, Schad D et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 591–596.
- Gay E, Sekhar LN, Rubinstein E et al. Chordomas and chondrosarcomas of the cranial base: Results and follow up of 60 patients. *Neurosurgery* 1995; 36(5): 887–896.
- Combs EA, Laperriere N, Brada M. Clinical controversies: proton radiation therapy for brain and skull base tumors. *Seminars in radiation oncology* 2013; 23(2): 120–128. doi: 10.1016/j.semradonc.2012.11.011.
- Weber DC, Badiyan S, Malyapa R et al. Long-term outcomes and prognostic factors of skull-base chondrosarcomas patients treated with pencil-beam scanning proton therapy at the Paul Scherrer Institute. *Neuro Oncol* 2016; 18(2): 236–243. doi: 10.1093/neuonc/nov154.
- Sahgal A, Chan MW, Atenafu EG et al. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy (IG-IMRT) for skull base chordoma and chondrosarcoma: preliminary outcomes. *Neuro Oncol* 2015; 17(6): 889–894. doi: 10.1093/neuonc/nou347.
- Merchant TE. Clinical Controversies: proton therapy for pediatric tumors. *Seminars Radiat Oncol* 2013; 23(2): 97–108. doi: 10.1016/j.semradonc.2012.11.008.
- Eaton BR, Esiashvili N, Kim S et al. Clinical outcomes among children with standard-risk medulloblastoma treated with proton and photon radiation therapy: a comparison of disease-control and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(1): 133–138. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.014.
- Murphy ES, Merchant TE, Wu S et al. Necrosis after craniospinal irradiation. Results from a prospective series of children with central nervous system tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(5): 655–660. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.061.
- Bishop MW, Hummel TR, Leach J et al. Radiation injury in pediatric patients with CNS tumors treated with proton beam radiation therapy. *Neuro Oncol* 2012; 14: 148–156.
- Peeler CR, Christofer R, Mirkovic D et al. Clinical evidence of variable proton biological effectiveness in pediatric patients treated for ependymoma. *Radiother Oncol* 2016; 121(3): 395–401. doi: 10.1016/j.radonc.2016.11.001.
- Kahalley LS, Ris MD, Grosshans DR et al. Comparing intelligence quotient change after treatment with proton versus photon radiation therapy for pediatric brain tumors. *J of Clin Oncol* 2016; 34(10): 1043–1049. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1383.
- Brodin NP, Rosenschold PM, Aznar MC et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncologica* 2011; 50(6): 806–816. doi: 10.3109/0284186X.2011.582514.
- Newhauser WD, Fontenot JD, Mahajan A et al. The risk of developing a second cancer after receiving craniospinal proton irradiation. *Phys Med Biol* 2009; 54(8): 2277–2291. doi: 10.1088/0031-9155/54/8/002.
- 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(1): 46–52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.030.
- Bekelman JE. Subsequent malignancies after photon versus proton radiation therapy (editorial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(1): 10–12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.016.
- Newhauser WD, Durante M. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(6): 438–448. doi: 10.1038/nrc3069.
- Kubeš J, Vitek P, Dědečková K et al. Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radiotherapeutických technik. *Klin Onkol* 2014; 27(3): 161–165. doi: 10.14735/amko2014161.
- Mraček J, Mork J, Svoboda T et al. Radionekróza horní krční míchy po protonovém ozáření u nemocné po radikální resekci ependymomu IV. komory mozkové. *Klin Onkol* 2017; 30(4): 264–272. doi: 10.14735/amko2017264.