

儿童恶性肿瘤的质子治疗研究进展

温潇潇 石海鸥 安峥

100029 北京质子医疗中心技术支持部(温潇潇、石海鸥);100029 北京,中日友好医院医学工程处(安峥)

通信作者:石海鸥,Email:odalla@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.06.021

【摘要】 儿童恶性肿瘤是全球儿童的主要死因。放疗是儿童恶性肿瘤的重要治疗手段,但引起的急慢性不良反应往往影响患儿生存期和生存质量。质子治疗作为一种前沿放疗技术,能保证精确的靶区剂量,同时降低邻近组织和器官受量。已有较多的研究显示恶性肿瘤患儿对质子线的耐受较好,质子治疗能保证较好的肿瘤控制效果,同时在生存质量、智商保护、降低第二肿瘤风险等方面可能优于以 X 线为代表的传统放疗技术。本文旨在综述质子放疗技术应用于儿童恶性肿瘤临床治疗研究进展。

【关键词】 儿童肿瘤/放射疗法; 放射疗法,质子; 进展

Research advances in proton therapy for pediatric cancer Wen Xiaoxiao, Shi Haiou, An Zheng

Department of Technical Support, Beijing Proton Medical Center (Wen XX, Shi HO), Department of Medical Engineering, China-Japan Friendship Hospital (An Z), Beijing 100029, China

Corresponding author: Shi Haiou, Email: odalla@126.com

【Abstract】 Pediatric cancer is one of the leading causes of death in children around the world. Although radiotherapy is an important means of treatment for pediatric cancer, it causes acute or chronic adverse events that may affect patients' survival time and quality of life. As a novel and advanced radiation technique, proton therapy allows for precise dose delivery in target volume, significantly reducing the irradiation to surrounding tissues and organs. Studies have shown that proton therapy is well tolerated in the treatment of pediatric cancer, and it achieves good tumor control; proton therapy is superior to traditional radiotherapy in improving quality of life, protecting intelligence, and reducing the risk of secondary cancer. This article reviews the research advances in the application of proton therapy in the treatment of pediatric cancer.

【Key words】 Pediatric neoplasms/radiotherapy; Radiotherapy, proton; Progress

儿童恶性肿瘤通常指 0~14 岁儿童所患的恶性肿瘤。WHO 统计的儿童恶性肿瘤全球发病率约为 8.8/10 万^[1]; 调查显示我国的发病率约为 8.7/10 万^[2], 以此估算 2015 年我国儿童新发病例 22 875 例。儿童恶性肿瘤在儿童总死亡数中所占比例较大, 在美国占据儿童疾病死因的首位, 占总死因的第二位^[3]。经包括放疗在内的综合治疗后, 80% 以上患儿可长期生存^[4], 但治疗相关的晚期不良反应如神经认知功能损伤、生长发育迟缓、第二肿瘤等^[5], 往往在数月或数年后出现, 严重影响患儿的生存质量。因此, 儿童肿瘤放疗学的重点方向就在于如何提高放疗技术的精准性和减少不良反应。

质子治疗是一项先进的放疗技术。相比传统光子线的主要优势在于, 其剂量射程终点处有一个明显的局部高剂量区, 称为 Bragg 峰^[6]。利用这个特性可以保证精确的靶区剂量, 同时较少地照射周围组织和器官。质子束流的传递可以

分为被动散射和主动扫描两种形式, 前者被称作 PSPT, 后者由于照射横截面小被广泛称为 PBS, 而以此为基础的 IMPT 是质子治疗治疗中更加前沿的技术^[7]。近年来, 质子治疗技术不断发展和成熟, 截至 2016 年 11 月全球已有 61 家质子中心开放运营, 超过 13 万患者接受过质子治疗^[8], 其中包含一定比例儿童。本文就质子治疗技术应用于儿童恶性肿瘤的研究进展进行综述。

一、疗效及不良反应

临床上对于质子治疗的关注点在于其疗效与现有各类光子治疗技术相比是否相近或更优。目前针对儿童恶性肿瘤的临床研究十分有限, 以下将以较为常见的 RMS、MB 和恶性程度较高的 AT/RT 为例, 探讨质子治疗儿童恶性肿瘤的疗效及不良反应情况。

1. RMS: 它是最常见的儿童软组织肉瘤, 早期就诊率低、进展快、切除难度高, 是质子治疗的主要适应证之一。一项

前瞻性 II 期临床试验^[9] 纳入了 57 例 RMS 患儿, 质子治疗后的 5 年 EFS、OS、LC 率分别达 69%、78%、81%, 优于其他研究中采用光子治疗结果 (5 年 EFS 为 64.9%、OS 为 69.5%)^[10]。且本研究中质子治疗低风险 RMS 患儿的 5 年 EFS、OS 分别达 93%、100%, 结果较为理想^[9]。同时, 以 CTCAE V3.0 评价不良反应, 质子治疗未引起 ≥ 3 级急性或晚期放疗损伤且未出现第二肿瘤, 总体 ≥ 3 级急性不良反应的发生率低于光子治疗^[11]。瑞士保罗谢尔研究所质子治疗中心以 PBS 治疗 83 例 RMS 患儿^[12], 5 年局部控制的生存率 (local-control survival) 达 78.5%, 5 年 OS 达 80.6%, 未出现 ≥ 3 级晚期放疗损伤, 仅出现 1 例第二肿瘤 (1.2%), 且治疗后生存质量评分显著高于基线水平。该中心的另一项研究纳入 39 例脑膜旁 RMS 患儿, PBS 治疗后 5 年 PFS、OS 率分别达 72%、73%^[13]。其他研究显示对该患儿进行光子治疗后的 5 年 PFS、OS 率分别约为 69%、73%, 在生存情况上 PBS 和光子治疗基本相似^[14]。

2. MB: 它是最常见的儿童中枢神经系统恶性肿瘤, 恶性程度高, 生长快速。首选手术切除配合术后全脑全脊髓照射, 幸存患儿往往会留有各类后遗症。有多中心研究以放化疗治疗 MB 患儿, 其中 45 例为质子治疗, 43 例为 3DCRT 或 IMRT, 比较两组患儿的肿瘤控制效果; 结果显示质子治疗后 6 年 RFS、OS 率分别为 78.8%、82.0%, X 线治疗后相应的率分别为 76.5%、87.6% ($P > 0.05$)^[15]。提示两种疗法效果相似。另有临床研究纳入 59 例 MB 患儿, 质子治疗后 5 年 PFS、OS 分别达 80%、83%^[16], 而其他研究在光子治疗后的 5 年 PFS、OS 分别约为 81%~83%、85%~86%, 生存率水平基本相当^[17-18]。此外, 本研究中患儿对质子治疗的耐受良好, 且未出现心、肺、胃等的长期放射性损伤和第二肿瘤^[16]。

3. AT/RT: 它是一种罕见的儿童恶性肿瘤, 常见于中枢神经系统, 致死性强, 生存期仅约 11~17 个月^[19-21]。对于该病的治疗目前尚无最佳方案, 但质子治疗是未来探索方向之一。美国 MD 安德森癌症中心回顾了 31 例接受 PSPT 的 AT/RT 患儿数据, 2 年 PFS、OS 分别为 47.6%、68.3%, 中位 OS 期达 34.3 个月^[22]。同类研究使用光子线治疗 AT/RT 患儿, 2 年 PFS、OS 分别约为 33.2%~53.0%、53.5%~70.0% ($P > 0.05$); 质子治疗后患者多出现 1、2 级皮肤反应, 共 9 例 (29%) ≥ 3 级急性损伤^[23-24]。发生不良反应的总体水平虽可接受, 但仍不容忽视。由于不良反应对幼儿的影响显著, 3 岁以下幼儿是否应该进行放疗还存在争议。美国麻省总医院采用 PSPT 治疗 10 例 AT/RT 患儿^[25], 其中 7 例为 3 岁以下; 中位随访 27.3 个月后, 9 例无瘤生存, 仅 1 例死亡。瑞士保罗谢尔研究所质子治疗中心以 PBS 治疗 15 例 3 岁以下 AT/RT 患儿, 2 年 OS 达 64.6%, 并且以 CTCAE V4.0 评价不良反应, 未出现 ≥ 3 级急性损伤^[26]。总体上质子治疗的肿瘤控制效果与光子相近, 放射损伤的发生情况可接受, 在安全性上的潜在优势有助于放疗在 AT/RT 患儿尤其是在幼儿中得到更广泛的应用。

二、生存质量及智商水平

生存质量是儿童恶性肿瘤幸存者的重要预后指标。美国麻省总医院前瞻性随访了 57 例经质子治疗的脑瘤患儿, 并以 63 例于其他医院接受 X 线治疗的脑瘤患儿作为对照, 利用儿童生存质量量表 PedsQL 评价生存质量; 结果显示质子治疗组患儿得分仅略低于健康对照组儿童 ($d = 5.0, P = 0.024$), 而 X 线组得分显著低于健康对照组 ($d = 15.5, P = 0.000$); 且质子治疗组在 5 项评估内容中 4 项 (生理、心理、情绪、社交) 得分与健康对照组相近, 仅在学校表现方面略低^[27]。相似的, 瑞士保罗谢尔研究所质子治疗中心以 PBS 治疗 15 例 AT/RT 患儿, 结果显示患儿的 PedsQL 得分没有显著下降; 具体各评估内容上, 患儿仅在社交能力方面的分数有显著降低, 其他 4 项均未有显著变化^[26], 显示出质子治疗对患儿生存质量上有较好的保护作用。

另一个直观的指标则是治疗前后 IQ 的变化趋势。美国 MD 安德森癌症中心回顾比较了 150 例接受放疗的脑瘤患儿的 IQ 值, 其中 90 例接受质子治疗, 60 例接受 X 线治疗; 结果显示质子治疗组 IQ 值随时间变化无显著下降 ($P = 0.130$), 而 X 线组 IQ 值平均每年下降 1.1 分 ($P = 0.004$); 并且质子治疗组比 X 线组的 IQ 值高 8.7 分 ($P = 0.011$)^[28]。质子与 X 线治疗相比, 可能更有助于保护儿童神经认知功能。这一结果也在其他几项研究中得到证实, 质子治疗后患儿 IQ 值有小幅度的上升或下降, 但均未达统计学意义^[16, 29-30], 显示出质子治疗对患儿 IQ 无明显降低作用。

三、剂量学测定研究结果

由于临床随访数据的缺乏, 也有剂量测定研究利用治疗计划, 计算质子治疗后各 OAR 的受量, 并与 X 线治疗计划进行比较。在模型的基础上, 进一步估算第二肿瘤、心血管病事件等长期不良反应的发生概率。

一项研究在 5 例儿童神经母细胞瘤患儿中比较了质子治疗、3DCRT 和 IMRT 计划, 计算各 OAR 受量; 结果显示质子治疗后各器官受量约为 3DCRT 的 20%~80%, 除了胰腺以外的各器官的第二肿瘤风险约为 3DCRT 的 24%~83%, 胰腺的第二肿瘤风险是 3DCRT 的 121%; 而 IMRT 治疗计划估算的各器官第二肿瘤风险约为 3DCRT 的 81%~124%^[31]。可见质子治疗与 IMRT 相比, 更有助于减少第二肿瘤风险。另有美国 MD 安德森癌症中心的模型研究指出 PSPT 促进第二肿瘤的归因危险 (lifetime attributable risk) 显著小于光子治疗, 二者的归因危险比值在 0.10~0.22 之间, 而促进心脏病死亡的比值在 0.12~0.24 之间^[32], 显示出 PSPT 对第二肿瘤和心脏病死亡风险的促进作用远远小于光子治疗。

针对 IMPT 的剂量学研究也得出了类似结果。美国麻省总医院纳入 17 例室管膜瘤患儿比较了 IMPT、PSPT 和 IMRT 计划的剂量分布, 结果显示三者在靶区及其毗邻器官 (如脑干) 受量上十分相似, 但两类质子治疗与 IMRT 相比显著减少了耳蜗、颞叶、全脑、下丘脑的受量, 其中尤以 IMPT 的保护效果更好^[33]。另有研究比较了 IMPT 与 IMRT、传统放疗等技术的剂量分布及第二肿瘤风险, 对 5 例儿童 MB 患者进行脊髓照射, 模型显示各技术均能达到靶区剂量要求,

但心、肺、甲状腺等射野外的各 OAR 却受到不同程度的照射;其中 IMPT 计划的各器官受量均为最低,以此估算的第二肿瘤总体风险也为最低(4%),而最高的是 IMRT(30%)^[34]。还有模型研究比较了 IMPT 与 3DCRT、VMAT 效果,也发现 IMPT 后包括第二肿瘤在内的各晚期不良反应风险均为最低^[35]。

此类剂量学测定研究还有很多^[36-38],均显示出质子治疗显著减少了对靶区邻近组织和器官照射,理论上能降低幸存患儿的第二肿瘤、心血管病事件等的风险。但未来还应利用长期随访资料以确证剂量学研究的结果。

四、质子治疗的局限性

首先,质子治疗作为放疗方法的一种,仍然难以避免对健康脏器产生一定剂量照射,相应引起放疗相关的急慢性不良反应,包括一定程度的功能损伤以及第二肿瘤等。此外,虽然质子治疗减少靶区外组织和器官的照射而降低了第二肿瘤风险^[34],但患儿体内或束流调整装置中也会发生中子散射。研究显示 PSPT 治疗中,中子散射的存在显著提高了第二肿瘤的发生风险^[39];另有研究精确计算了 1 例儿童接受 PSPT 治疗所受到的中子散射,其有效剂量导致第二肿瘤致死概率为 3.4%^[40]。

其次,质子治疗中 PBS 能较好的减少中子散射,其质子束传递截面更小,限制了散射范围,能显著减少照射野外器官因放疗诱发第二肿瘤的风险^[41]。但由于 PBS 技术更加复杂,目前尚未在临床上得到充分应用,远不及 PSPT 普及,研究也较少。此外,PBS 对器官运动较为敏感,需结合呼吸门控技术等靶区运动控制方法来解决此难题,但这类技术还处在研究和完善阶段中^[6]。

另外,质子治疗的局限性还在于其技术和基础建设的投资昂贵,给广泛的临床应用带来了障碍;同时,各国质子中心数量少且治疗费用高昂,也给患者就医增加了难度。目前,本领域相关文献多为剂量测定学研究和小样本或短期随访研究,而质子治疗作为一项新兴技术,长期生存率和不良反应的信息还不够明确,有待更多的研究提供证据。

五、小结与展望

儿童恶性肿瘤是质子治疗的主要适应证,从目前的文献报道中可见,质子治疗与广泛应用的 IMRT 等光子技术在肿瘤控制上效果相似,在急慢性不良反应上更加安全。此外,接受质子治疗的一部分人群是幼儿以及不能耐受传统治疗方案的患儿,因此更具有临床意义。未来研究应着重收集较大样本和长期随访资料,以及重点发展 PBS 技术,以充分挖掘质子治疗的疗效和安全性。目前我国的几项大规模质子医疗中心正在投入建设和运营,将为儿童恶性肿瘤患者及其家庭提供更好的治疗选择。未来我国儿童恶性肿瘤生存率及幸存患儿的生存质量有望迎来较大的提升。

参 考 文 献

[1] World health organization. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [R]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.

[2] Zheng R, Peng X, Zeng H, et al. Incidence, mortality and survival of childhood cancer in China during 2000-2010 period: a population-based study [J]. *Cancer Lett*, 2015, 363 (2): 176-180. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.021.

[3] Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, et al. Deaths: final data for 2006 [J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2009, 57 (14): 1-134.

[4] Winther JF, Kenborg L, Byrne J, et al. Childhood cancer survivor cohorts in Europe [J]. *Acta Oncologica*, 2015, 54 (5): 655-668. DOI: 10.3109/0284186X.2015. 1008648.

[5] Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study [J]. *Radiation research*, 2010, 174 (6b): 840-850. DOI: 10.1667/RR1903. 1.

[6] Delaney TF, Kooy HM. Proton and charged particle radiotherapy [M]. Philadelphia: Wolters Kluwer Health Philadelphia, 2007.

[7] Cotter SE, McBride SM, Yock TI. Proton radiotherapy for solid tumors of childhood [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2012, 11 (3): 267-278. DOI: 10.7785/tert.2012. 500295.

[8] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy patient statistics (per end of 2015) [EB/OL] [2016-12-01]. https://www.ptcog.ch/archive/patient_statistics/Patientstatistics-updateDec2015.pdf.

[9] Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, et al. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (33): 3762-3770. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.1548.

[10] Merks JHM, De Salvo GL, Bergeron C, et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age: results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (1): 231-236. DOI: 10.1093/annonc/mdt426.

[11] Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, et al. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma—a report from the IRSG [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51 (3): 718-728. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01709-6.

[12] Leiser D, Calaminus G, Malyapa R, et al. Tumour control and Quality of Life in children with rhabdomyosarcoma treated with pencil beam scanning proton therapy [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120 (1): 163-168. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.05.013.

[13] Weber DC, Ares C, Albertini F, et al. Pencil beam scanning proton therapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas: clinical outcome of patients treated at the paul scherrer institute [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63 (10): 1731-1736. DOI: 10.1002/pbc.25864.

[14] Michalski JM, Meza J, Breneman JC, et al. Influence of radiation therapy parameters on outcome in children treated with radiation therapy for localized parameningeal rhabdomyosarcoma in intergroup rhabdomyosarcoma study group trials II through IV [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59 (4): 1027-1038. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.064.

[15] 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 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94 (1): 133-138. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.014.

[16] Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (3): 287-298. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00167-9.

[17] Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7 (10): 813-820. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70867-1.

- [18] Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (25) : 4202-4208. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4980.
- [19] Burger PC, Yu IT, Tihan T, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system; a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma; a Pediatric Oncology Group study [J]. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22 (9) : 1083-1092. DOI: 10.1097/00000478-199809000-00007.
- [20] Ginn KF, Gajjar A. Atypical teratoid rhabdoid tumor; current therapy and future directions. [J]. *Front Oncol*, 2012, 2 (2) : 114. DOI: 10.3389/fonc.2012.00114.
- [21] Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, et al. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor; results of therapy in children enrolled in a registry [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (14) : 2877-2884. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.073.
- [22] MCGovern SL, Okcu MF, Munsell MF, et al. Outcomes and acute toxicities of proton therapy for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90 (5) : 1143-1152. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.08.354.
- [23] Chi SN, Zimmerman MA, Yao X, et al. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (3) : 385-389. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7724.
- [24] Pai Panandiker AS, Merchant TE, Beltran C, et al. Sequencing of local therapy affects the pattern of treatment failure and survival in children with atypical teratoid rhabdoid tumors of the central nervous system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82 (5) : 1756-1763. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.059.
- [25] De Amorim-Bernstein K, Sethi R, Trofimov A, et al. Early clinical outcomes using proton radiation for children with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86 (1) : 114-120. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.004.
- [26] Weber DC, Ares C, Malyapa R, et al. Tumor control and QoL outcomes of very young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor treated with focal only chemo-radiation therapy using pencil beam scanning proton therapy [J]. *J Neurooncol*, 2015, 121 (2) : 389-397. DOI: 10.1007/s11060-014-1648-2.
- [27] Yock TI, Bhat S, Szymonifka J, et al. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumor survivors [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113 (1) : 89-94. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.08.017.
- [28] 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]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (10) : 1043-1049. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.1383.
- [29] Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, et al. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89 (5) : 1060-1068. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.053.
- [30] Macdonald SM, Sethi R, Lavally B, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma; clinical outcomes for 70 patients [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15 (11) : 1552-1559. DOI: 10.1093/neuonc/not121.
- [31] Fuji H, Schneider U, Ishida Y, et al. Assessment of organ dose reduction and secondary cancer risk associated with the use of proton beam therapy and intensity modulated radiation therapy in treatment of neuroblastomas [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8 : 255. DOI: 10.1186/1748-717X-8-255.
- [32] 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 [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113 (1) : 84-88. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.07.003.
- [33] Macdonald SM, Safai S, Trofimov A, et al. Proton radiotherapy for childhood ependymoma; initial clinical outcomes and dose comparisons [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71 (4) : 979-986. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.065.
- [34] Mu X, Bjork-Eriksson T, Nill S, et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study [J]. *Acta Oncol*, 2005, 44 (6) : 554-562. DOI: 10.1080/02841860500218819.
- [35] Brodin NP, Munck AF, Rosenschold P, et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma [J]. *Acta Oncol*, 2011, 50 (6) : 806-816. DOI: 10.3109/0284186X.2011.582514.
- [36] Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81 (5) : 1367-1373. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1989.
- [37] Lin R, Hug EB, Schaefer RA, et al. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa; a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48 (4) : 1219-1226. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00741-0.
- [38] St Clair WH, Adams JA, Bues M, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58 (3) : 727-734. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)01574-8.
- [39] Hillbrand M, Georg D, Gadner H, et al. Abdominal cancer during early childhood: a dosimetric comparison of proton beams to standard and advanced photon radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2008, 89 (2) : 141-149. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.06.012.
- [40] Taddei PJ, Mirkovic D, Fontenot JD, et al. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams [J]. *Phys Med Biol*, 2009, 54 (8) : 2259-2275. DOI: 10.1088/0031-9155/54/8/001.
- [41] Geng C, Moteabbed M, Xie Y, et al. Assessing the radiation-induced second cancer risk in proton therapy for pediatric brain tumors; the impact of employing a patient-specific aperture in pencil beam scanning [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61 (1) : 12-22. DOI: 10.1088/0031-9155/61/1/12.

(收稿日期:2016-12-23)