

Gutachten

Biologische Wirksamkeit von Protonenstrahlen im Vergleich zu Photonenstrahlung in der klinischen Anwendung

Gutachter:

Priv. Doz. Dr. Dr. Jürgen Debus

Stettfeld, Juni 2001, aktualisiert im Mai 2003

Zusammenfassung des Gutachtens

Die physikalische Dosisverteilung von Protonen ist der Dosisverteilung von konventionellen Photonenstrahlen deutlich überlegen, weil eine höhere Dosis im Zielvolumen erreicht werden kann und gleichzeitig die umgebenden Normalgewebe mit wesentlich geringeren Dosen belastet werden. Im Rahmen des vorliegenden Gutachtens soll die Frage untersucht werden, inwieweit die biologische Strahlenwirkung von Photonen und Protonen vergleichbar ist und von welchen Parametern die relative biologische Effektivität (RBE) abhängt.

Zur Beantwortung dieser Frage erfolgt eine kritische Zusammenschau der bislang veröffentlichten experimentellen und klinischen Ergebnisse mit der Berücksichtigung eigener Daten.

Es zeigt sich, dass in unterschiedlichen Modellsystemen mit unterschiedlichen Protonenenergien und Energiespektren in Zellkulturen nur ein sehr geringer Unterschied des RBE zwischen Plateau und SOBP ergibt. Führt man die experimentellen Daten zusammen so ergibt sich ein RBE im Plateau von $1,08 \pm 0,02$ bzw. von $1,15 \pm 0,07$ in der Mitte eines SOBP. In vitro Untersuchungen konnten darüber hinaus eine Abhängigkeit des RBE von der Dosis pro Fraktion bzw. des alpha zu beta Verhältnisses entsprechend dem linear quadratischen Modell finden. In den klinisch relevanteren tierexperimentellen Untersuchungen konnte allerdings kein signifikanter Einfluss der Protonenenergie auf den biologischen Effekt gefunden werden. Darüber hinaus konnte auch kein signifikanter Einfluß der Höhe der Einzeldosis oder der Gewebeart gefunden werden. Innerhalb des statistischen Fehlers der verschiedenen Tierexperimente ergibt sich eine RBE von 1,1 für Protonenstrahlen im Vergleich zur konventionellen Photonenbestrahlung mit Kobalt-60.

Die Daten der Patientenbehandlungen werden international gesammelt in der Datenbank der particle therapy coordinating group (PTCOG). Bis Januar 2003 wurden über 33.400 Patienten gemeldet, bei denen die Protonenstrahlentherapie mit sehr unterschiedlichen Indikationen mit Zielstrukturen in allen Körperregionen angewendet worden war. Die größte Erfahrung an einzelnen Institutionen besteht in Boston (Harvard) mit über 9100 Patienten und in Loma Linda mit über 7100 Patienten. Alle Institutionen verwenden hierbei eine konstante klinische RBE von 1,1. Die Daten der Patientenbehandlungen zeigen, dass mit diesem Ansatz die Protonendosis und die Photonendosis zu gleichen Resultaten führt. Somit gelten im Umkehrschluss die bekannten Dosis-Wirkungsbeziehungen von Photonen unter Berücksichtigung der RBE von 1,1 auch für Protonen.

Somit kann die Fragestellung eindeutig beantwortet werden:

Auf der Basis der vorliegenden tierexperimentellen und klinischen Daten besteht eine hinreichende Evidenz, dass Dosiswerte aus der konventionellen Photonentherapie nach der Korrektur mit der biologischen RBE von 1,1 in der Protonentherapie angewendet werden können.

Dies bedeutet, dass die jahrzehntelange klinische Erfahrung mit der Photonenbestrahlung auf die Bestrahlung mit Protonen übertragen werden kann.

Fragestellung:

Im Rahmen dieses Gutachtens soll die Frage untersucht werden, inwieweit die biologische Strahlenwirkung von Photonen und Protonen vergleichbar ist und von welchen Parametern die relative biologische Effektivität (RBE) abhängt.

Einleitung und Methodik:

Protonen werden zu den niedrig-LET Strahlen gezählt. Die Eindringtiefe der Strahlen hängt im Wesentlichen von der Primärenergie ab. Für die Bestrahlung von Augentumoren sind Protonenenergien von 60- 90 MeV ausreichend, während für die Bestrahlung tieferliegender Tumoren Energien von mindesten 160 MeV, idealerweise von 250 MeV verwendet werden. Für die klinische Anwendung wird der Bragg-Peak von Protonenstrahlen in der Regel so aufgeweitet (spread out bragg peak = SOBP), dass er das Zielvolumen in der Tiefendimension abdeckt (siehe Abb.1). Bezüglich der Methodik der Aufweitung des Bragg-Peak und der Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen sei auf Spezialliteratur verwiesen.

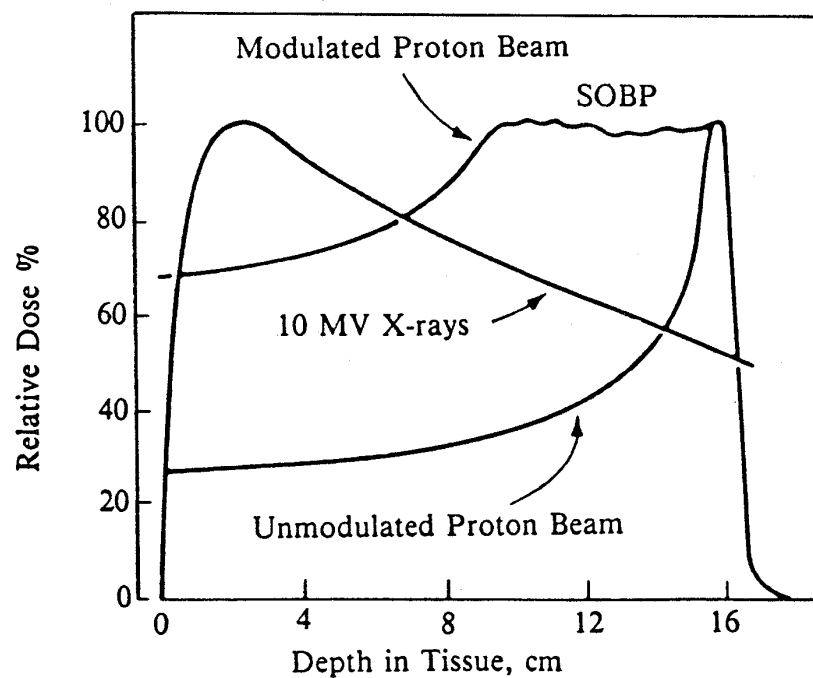


Abb. 1: Tiefendosisverteilung von Photonen und Protonen.

Zur Anpassung an den Tumor wird der Bragg Peak aufgeweitet (SOBP).

Die Energieübertragung der Protonenstrahlen auf die Gewebe erfolgt wie bei den Photonen im Wesentlichen durch die Erzeugung von sekundären Elektronen. Der Dosisbeitrag von Kernreaktionen wie zum Beispiel durch Stöße mit Atomkernen ist vernachlässigbar im Vergleich zur Ionisation durch die Sekundärelektronen.

Untersuchungen zur vergleichenden Bestrahlungsplanung zeigen, dass physikalische Dosisverteilung von Protonenstrahlen denen von Photonenstrahlen signifikant überlegen sind. Der Vorteil der Strahlung liegt darin, dass für eine bestimmte Dosis in der Tiefe eine deutlich geringere Integraldosis verabreicht werden muss. Das heißt, dass das Volumen an Gewebe, was inzidentuell bestrahlt werden muss, deutlich geringer ist. Während darüber diskutiert wird, ob dies für die onkologischen Fragestellungen bei Erwachsenen eine Rolle spielt, gibt es

klare Hinweise dafür, dass in der pädiatrischen Onkologie damit die Inzidenz von strahleninduzierten Sekundärmalignomen gesenkt werden kann. Allerdings muss klar festgehalten werden, dass unter strahlenhygienischen Aspekten Protonenstrahlen auch bei Erwachsenen grundsätzlich den Photonen überlegen sind.

Bislang wurden weltweit mehr als 33.000 Patienten mit Protonen therapeutisch bestrahlt. Die erhobenen klinischen Daten zusammen mit experimentellen strahlenbiologischen Daten aus den Protonenzentren stellen die Basis für dieses Gutachten dar. Aus methodischen Gründen wurden hier nur solche strahlenbiologischen Experimente berücksichtigt, die mit klinisch eingesetzten Protonenstrahlen durchgeführt wurden.

Datenlage aus Experimenten zur biologischen Wirkung von Protonenstrahlen

Es wurden zahlreiche Messungen mit biologischen Systemen durchgeführt mit dem Ziel die RBE von Protonenstrahlen zu bestimmen. Hierbei wurde insbesondere die Frage untersucht, ob die RBE von der Eindringtiefe der Protonenstrahlen und damit von der Energie abhängt. Die überwiegende Zahl der grundlegenden Messungen erfolgte am Harvard Cyclotron. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Experimente zur Bestimmung des RBE in Abhängigkeit der Modulationstiefe.

Autor	Strahl	Biologischer Endpunkt	RBE
Urano et al.	160 MeV, 10 cm SOBP	Lunge Kolonien, Sf = 0.1 (3 Wdh. bei mittlerem SOBP)	Mittleres SOBP Plateau 1.16 1.06 1.06 1.02
Tepper et al.	160 MeV, 10 cm SOBP	Krypten Zellüberleben 1 Fraktion (ca. 12 Gy)	Mittleres SOBP Plateau 1.12 ± 0.06 1.06 ± 0.17
Raju et al.	160 MeV, 10 cm SOBP	In vitro V-79 Zellüberleben vs Tiefe	keine Änderung: Plateau bis SOBP
Robertson et al.	160 MeV, 5 cm SOBP	In vitro H4 (rat hepatoma)	keine Änderung: Plateau bis SOBP (0.94 ± 0.02) (RBE steigt im distalen SOBP an)
Hall et al.	160 MeV, 10 cm SOBP	In vitro, V-79, Sf = 0.1	Mitte des SOBP leicht höher als Plateau (für D > 2 Gy = 1.13)
Guelette et al.	85 MeV, 3 cm SOBP 0.5 cm SOBP	In vitro, CHO, Sf = 0.1 (einzelne und fraktionierte Dosis)	Insgesamt konsistent mit RBE von 1.1
Robertson et al.	155, 200, 250 MeV SOBP	In vitro, V-79, Sf = 0.1	RBE größer in Plateau und distalem SOBP im Vergleich zu (Mitte SOBP)
Blakely et al.	68 MeV, 22 mm SOBP	In vitro, humane Fibroblasten, Sf = 0.1	RBE In der Mitte des SOBP = 1.09 ± 0.03 und 1.32 ± 0.04 relativ zu Plateau
Blomquist et al.	67 MeV, 2 cm SOBP	In vitro, V-79, Sf = 0.1	Trend für einen Anstieg innerhalb des SOBP Gesamt RBE = 1.28 ± 0.21
Courdi et al.	65 MeV, 1.5 cm SOBP	In vitro, CAL4	Anstieg mit Tiefe des SOBP (1.09, 1.12, 1.19, 1.27) vs. Plateau
Slabbert et al.	200 MeV, 7 cm SOBP	In vitro, V-79, mittlere Inaktivierungsdosis	Anstieg mit Tiefe des SOBP vs. Plateau (1.04, 1.07, 1.16)
Wouters et al.	70 MeV, 2.5 cm SOBP	In vitro, V-79, Sf = 0.03	Mittelwert vom Plateau bis zum SOBP 1.21 ± 0.05, Bis 85% des SOBP, 1.20-1.30; und distaler 10-15%, RBE > 1.3
Tang et al.	65 MeV, 1.7 cm SOBP	In vitro, CHO bei 2 mm Tiefe 10 mm 18 mm 23 mm	Sf == 0.67 Sf - 0.1 1.14 ± 0.05 1.05 ± 0.02 1.19 ± 0.06 1.10 ± 0.06 1.23 ± 0.03 1.12 ± 0.02 1.37 ± 0.05 1.19 ± 0.03
Gueulette et al.	200 MeV, 7 cm SOBP	Jejunale Krypten 50 mm Tiefe (Initial Plateau) 150mm 170mm 190mm	1.10 ± 0.03 1.18 ± 0.04 1.12 ± 0.03 1.23 ± 0.03

Hierbei liefern besonders die tierexperimentelle Untersuchungen wichtige Daten, da sie die den klinischen Bedingungen eine höhere Vergleichbarkeit aufweisen als reine Zellkulturuntersuchungen. Urano hat in einem Modell mit Lungenmetastasen eines Fibrosarkomen bei Mäusen die RBE von Plateau und SOBP Dosen von Protonenstrahlen gemessen und mit Kobalt (-60) Bestrahlungen verglichen. Er fand bei diesen Untersuchungen eine RBE von 1,06, der sich für Plateau und SOBP nicht unterschied. Diese Ergebnisse wurden durch eine Untersuchung von Tepper am Modell des jejunalen Kryptenzellüberlebens in Mäusen bestätigt. In jüngerer Zeit wiederholte Guelette diese Experimente mit einem 200

MeV Protonenstrahl im Jejunalkrypt-Modell. Die gemessene RBE ist konstant und zeigt in diesem Experiment nur am Ende des SOBP einen leichten Anstieg von weniger als 10 %. Führt man die experimentellen Daten zusammen, so ergibt sich ein RBE im Plateau von 1.08 ± 0.02 bzw. von 1.15 ± 0.07 in der Mitte eines SOBP.

Tab. 2: Abhängigkeit der RBE vom Zellüberleben

Autor	Strahl	Biologischer Endpunkt	RBE
Tepper et al.	160 MeV, 10 cm SOBP	Krypten Zellüberleben (Einzeldosis und 20 Fraktionen)	? 12 Gy = 1.12 ± 0.06 ? 1.2 Gy/Fraktion = 1.15 ± 0.02
Urano et al.	160 MeV, 10 cm SOBP	Hodengewicht	< 1 Gy vs > 4 Gy: NSD
Urano et al.	160 MeV, 10 cm SOBP	FSa Lungen Kolonien, Sf = 0.5, 0.1, 0.01: 1 Fraktion (3-10 Gy) vs 5 Fraktionen (1-3 Gy/Frak) 10 Fraktionen (0.4-3 Gy/Frak)	Kein Unterschied zwischen 1 Fraktion und (3-10 Gy) 5-10 Fraktionen (7ap;0.4-3 Gy/ Fraktionen): RBE sinkt mit Einzeldosis RBE steigt mit Einzeldosis
Hall et al.	160 MeV, 10 cm SOBP	V-79, in vitro	> 3Gy, RBE = 1.13 ? 1 Gy, RBE = 1.31
Wouters et al.	70 MeV, 2.5 cm SOBP	V-79, in vitro	> 5 Gy, RBE = 1.2 2Gy, RBE ? 1.4 < 2Gy, RBE > 1.4
Blomquist et al.	67 MeV, 2 cm SOBP	In vitro, V-79 und LS 174t Sf = 0.5 Sf = 0.1 Sf = 0.01	V-79 LS174t 1.63 ± 0.63 1.21 ± 0.38 1.28 ± 0.21 1.23 ± 0.29 1.15 ± 0.09 1.26 ± 0.17
Tang et al.	65 MeV, 1.7 cm SOBP	CHO in vitro, mittleres SOBP Sf = 0.8 Sf = 0.67 Sf = 0.37 Sf = 0.10 Sf = 0.05	1.27 ± 0.05 1.23 ± 0.03 1.18 ± 0.04 1.12 ± 0.02 1.12 ± 0.05
Gueulette et al.	200 MeV, 7 cm SOBP	Jejunale Krypten (mittleres SOBP) 5 Krypten (13.2Gy) 10 Krypten (12.2Gy) 20 Krypten (11.2Gy)	1.09 (1.05-1.12) 1.12 (1.09-1.15) 1.15 (1.12-1.18)

Es konnte in einigen in vitro Untersuchungen gezeigt werden (siehe Tab.2), dass die RBE von der Dosis pro Fraktion abhängt. So konnte Hall et al zeigen, dass die RBE bei Dosen von >3 Gy bei 1.13 Gy liegt wohingegen bei sehr kleinen Einzeldosen unter 1 Gy ein Anstieg der RBE auf 1,8 gefunden werden kann. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass diese Einzeldosen bislang keine klinische Bedeutung haben, insbesondere weil der derzeitige Trend in die entgegengesetzte Richtung zu hohen Einzeldosen geht.

Allerdings muss auch hier einschränkend festgestellt werden, dass bislang keine in vivo Untersuchungen vorliegen, die eine Abhängigkeit der RBE von der Dosis an einem Protonenstrahl feststellen konnten. Paganetti und Mitarbeiter kommen in einer aktuellen Arbeit aus dem Jahr 2002 ebenfalls zum Schluss : „, The experimental and clinical data indicate that continued employment of a generic RBE value and for that value to be 1.1 is reasonable“. Damit fassen diese Autoren die bislang vorhandenen biologischen Meßdaten der RBE von Protonen zusammen.

Schlußfolgerung aus experimentellen Untersuchungen

In sehr unterschiedlichen Modellsystemen mit unterschiedlichen Modulationstiefen, d.h. unterschiedlichen Weiten des SOBP zeigt sich, daß zwar in Zellkulturen ein geringer Unterschied des RBE zwischen Plateau und SOBP ergibt. Führt man die experimentellen Daten zusammen so ergibt sich ein RBE im Plateau von $1.08 \pm 0,02$ bzw. von $1,15 \pm 0,07$ in der Mitte eines SOBP. In vitro Untersuchungen konnten darüber hinaus eine Abhängigkeit des RBE von der Dosis pro Fraktion bzw. des alpha zu beta Verhältnisses entsprechend dem linear quadratischen Modell finden.

Wambersie und Mitarbeiter gehen auf die Diskrepanz von RBE ein, die in vitro bestimmt wurden und RBE, die klinisch gefunden wurden. Er schlägt das Konzept des klinischen RBE vor, der vom Mediziner für die Anwendung am Patienten benutzt werden soll.

In den klinisch relevanteren tierexperimentellen Untersuchungen konnte bislang kein signifikanter Unterschied zwischen einer Bestrahlung im Plateau und einer Bestrahlung in der Mitte eines SOBP gefunden werden. Darüber hinaus konnte kein signifikanter Einfluß der Höhe der Einzeldosis oder der Gewebeart gefunden werden. Innerhalb des statistischen Fehlers der verschiedenen Tierexperimente ergibt sich eine RBE von 1.1 für Protonenstrahlen im Vergleich zu Kobalt-60.

Datenlage aus klinischen Untersuchungen

Es wurde bereits ausgeführt, dass bis Januar 2003 weltweit 33.400 Patienten mit Protonen bestrahlt und in der Datenbank von PTCOG erfaßt wurden. Eine Aufstellung der Institutionen und Patientenzahlen findet sich in Tab. 3. Alle diese Zentren verwenden eine klinischen RBE der Protonenstrahlen von 1,1 für die Berechnung der biologisch effektiven Dosis.

Im Folgenden soll auf der Basis der bislang vorhandenen klinischen Ergebnisse die Rolle der Protonenstrahlentherapie mit den Ergebnissen der konventionellen Therapieformen verglichen werden.

Tab.3: Zusammenfassung der weltweiten Erfahrung mit Protonenstrahlen

Institution	Land	Beginn Patienten	Ende Patienten	Aktuelle Zahl	Datum der Meldung
Berkeley 184	CA. USA	1954	— 1957	30	
Uppsala	Sweden	1957	— 1976	73	
Harvard	MA. USA	1961		91116	Jan-03
Dubna	Russia	1967	— 1974	84	
Moscow	Russia	1969		3539	Dez-02
St. Petersburg	Russia	1975		1029	Jun-98
Chiba	Japan	1979		145	Apr-02
PMRC, Tsukuba	Japan	1983		700	Jul-00
PSI (72 MeV)	Switzerland	1984		3712	Dez-02
Dubna	Russia	1987		154	Dez-02
Uppsala	Sweden	1989		311	Jan-02
Clatterbridge	England	1989		1201	Jan-02
Loma Linda	CA. USA	1990		7176	Mai-02
Louvain-la-Neuve	Belgium	1991	– 1993	21	
Nice	France	1991		1951	Jun-02
Orsay	France	1991		2157	Jan-02
N.A.C.	South Africa	1993		433	Dez-02
MPRI	IN USA	1993		34	Dez-99
UCSF – CNL	CA USA	1994		448	Jul-02
TRIUMF	Canada	1995		77	Jun-02
PSI (200 MeV)	Switzerland	1996		99	Dez-01
Berlin	Germany	1998		317	Dez-02
NCC, Kashiwa	Japan	1998		161	Dez-02
		Gesamt	Protonpat.	33400	Jan -03

Klinische Ergebnisse

Bisher wurden weltweit über 5.400 Augentumorpatienten im Rahmen nicht-randomisierter Studien (mit historischer Kontrollgruppe) mit Protonen bestrahlt. Es gibt eine randomisierte Studie (Char et al. 1993). Durch die günstige Dosisverteilung bei einer Protonenbestrahlung kommt es zu weitestgehender Schonung strahlensensibler Strukturen wie Netzhaut, Linse und Sehnerv (Gragoudas et al. 1980). Es hat sich gezeigt, daß die radikale chirurgische Resektion (Enukleation) im Vergleich zur Strahlentherapie mit Protonen keine Verbesserung der Überlebenszeit bringt. Es gibt zahlreiche klinische Studien, in der die Wirksamkeit einer Protonenbestrahlung bei der Behandlung von Aderhautmelanomen belegt ist und in denen deutlich wird, daß die Protonenbestrahlung im Hinblick auf die lokale Kontrollrate und die Heilungswahrscheinlichkeit keinen Unterschied zur Enukleation darstellt, dagegen aber den Vorteil bietet, daß das Auge erhalten bleibt (Egger et al. 1997, Gragoudas et al. 1992, Bercher et al. 1992, Seddon et al. 1990, Zografos et al. 1992 und 1990, Egan et al. 1989, Alberti u. Halama 1987).

Klinisch sicherlich am eindrucklichsten sind die Ergebnisse der Behandlung von Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis dokumentiert. Es findet sich hierbei eine steile Dosis-Wirkungsbeziehung mit höherer Tumorkontrollrate mit höheren Dosen.

Hervorstechend ist, dass die mit Photonen applizierten Dosen jeweils wesentlich niedriger liegen als mit Protonenstrahlen. Allein eine Arbeit berichtet bislang über Dosen, die an die Dosisintensität einer Protonentherapie heranreicht (Debus et al, 1999). In Abb.2 ist die lokale Kontrollrate der Dosis gegenübergestellt. Man erkennt, dass die Daten linear angenähert werden können. Damit stimmen die Daten mit der klinischen Dosis-Wirkungsbeziehung überein. Ein weiterer Hinweis ergibt sich aus den Daten zur Hirnstammtoleranz nach der Bestrahlung mit Protonen. Nach Protonenbestrahlung war bei den Patienten, bei denen mehr

als 1 ml des Hirnstammes über 60 CGE bestrahlt worden war ein höheres Risiko für Hirnstammtoxizität gefunden worden. Dies entspricht auch den Daten einer Photonenbestrahlung bei der die Toleranzdosis zu 60 Gy angenommen wird (Emami et al.). Es wurde eine sehr große Zahl von Patienten mit Prostatakarzinomen bestrahlt. Die Ergebnisse sind außerordentlich günstig bei bezüglich Tumorkontrolle und Nebenwirkungsrate. Alle diese Ergebnisse sind konsistent mit einer RBE von 1,1, auf der Basis bekannter Dosis-Wirkungsbeziehungen.

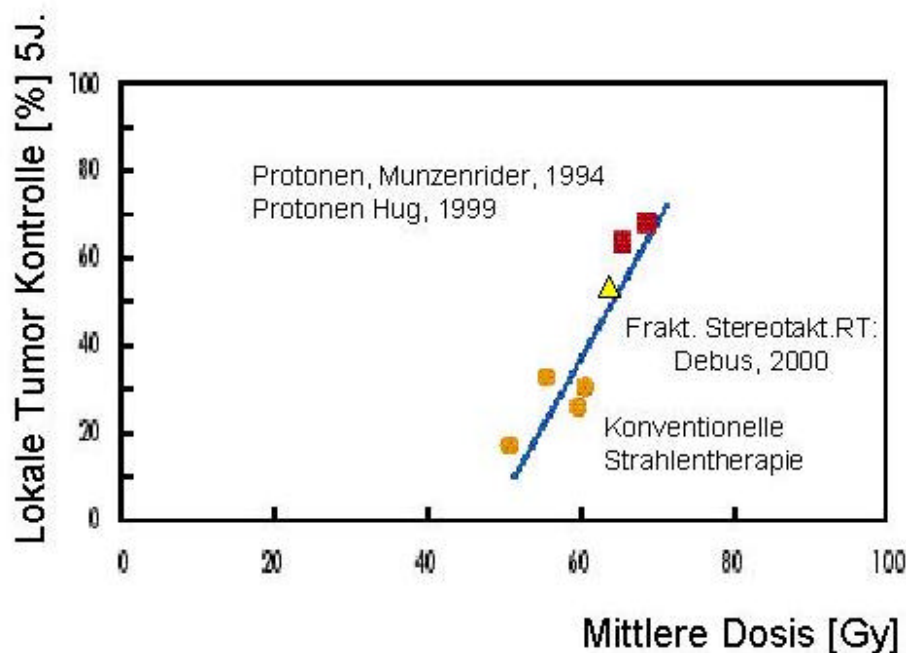


Abb. 2: Dosis-Wirkungsbeziehung bei der Behandlung von Schädelbasischordomen

Zur Frage der Sekundärmalignome nach Photonen und Protonenbestrahlung

Die Frage der Induktion von sekundären Malignomen gerät mit der Verbesserung der Heilungsraten immer mehr in das Interesse der Strahlentherapeuten. Sekundärmalignome zeigen nach der Bestrahlung beginnend nach 10 Jahren im weiteren zeitlichen Verlauf nach der Therapie eine kontinuierlich steigende Inzidenz. Die Induktion von Sekundärmalignomen hat insbesondere für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen eine besondere Relevanz, da dort die weitere Lebenserwartung sehr hoch ist und somit das absolute Risiko einen strahleninduzierten Tumor zu erleben besonders hoch ist. Beispielsweise war die Wahrscheinlichkeit von Sekundärmalignomen nach 20 Jahren bei 16 % und insbesondere die Wahrscheinlichkeit strahleninduzierter Mammakarzinome bei der Behandlung kindlicher Hodgkinkerkrankungen mit 9,8 % nach 20 Jahren so hoch, dass in amerikanischen Studien in den Nachfolgeprotokollen auf die Bestrahlung von Mädchen mit M. Hodgkin verzichtet wird. [Wolden et al, 1998]

Protonenstrahlen haben das Potential das Volumen des inzidentell bestrahlten Gewebes zu reduzieren. Schneider und Mitarbeiter haben am Beispiel eines Patienten mit Morbus Hodgkin die Mortalitätsrisiken von strahleninduzierten Tumoren für die konventionelle Photonen- und die Protonenbestrahlung berechnet. Hierzu haben sie ein Modell nach dem

Bericht ICRP 60 (International Commission on Radiation Protection) in die Bestrahlungsplanung implementiert. Dieselbe Arbeitsgruppe hat am Beispiel eines kindlichen Tumors der Schädelbasis und der Bestrahlung eines Kindes mit Medulloblastom gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit von strahleninduzierten Tumoren durch die Protonentherapie um mindestens den Faktor zwei reduziert werden kann. Besonders interessant ist hierbei anzumerken, dass diese Reduktion um so größer ist, je größer das Bestrahlungsfeld ist. Beispielsweise wurde für ein Kind mit Medulloblastom, bei dem eine kraniospinale Bestrahlung notwendig ist, ein um 8 bis 15-fach geringeres Sekundärmalignomrisiko berechnet im Vergleich zu Photonen.

Schlussfolgerung:

Strahlenschutztechnische Berechnungen sagen voraus, dass durch die Protonentherapie die Mortalität durch strahleninduzierte Sekundärmalignome mindestens um den Faktor zwei reduziert werden kann.

Schlussfolgerung zur biologischen Wirkung anhand der klinischen Daten

Protonenstrahlentherapie wurde bislang bei über 33.400 Patienten mit sehr unterschiedlichen Indikationen mit Zielstrukturen in allen Körperregionen angewendet. Es gibt keinen Hinweis aus den klinischen Daten, dass für unterschiedliche Gewebe verschiedene RBE der Protonenstrahlung angewendet werden muß. Zu diesem Schluss kommt auch Paganetti und Mitarbeiter (Paganetti et al 2002), die die experimentellen und klinischen Daten der Bostoner Arbeitsgruppe im Hinblick auf mögliche Einflüsse des RBE analysiert. Alle Institutionen verwenden einen RBE von 1,1 für die gesamte Dosisverteilung. Die klinischen Daten zeigen, dass mit diesem Ansatz die Protonendosis und die Photonendosis zu gleichen Resultaten führt. Somit gelten im Umkehrschluss die Dosis-Wirkungsbeziehungen von Photonen unter Berücksichtigung der RBE von 1,1 auch für Protonen.

Klinische Literatur

- Archambeau JO, Slater JD, Slater JM, Tangeman R (1991)
Role for proton-beam irradiation in the treatment of pediatric CNS malignancies.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 22:287-294
- Arimoto T, Kitagawa T, Tsujii H, Ohhara K (1991)
High-energy proton beam radiation therapy for gynecologic malignancies. Potential of proton beam as an alternative to brachytherapy.
Cancer 68:79-83
- Austin-Seymour M, Munzenrider JE, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, McManus P, Skates S (1989)
Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull.
J Neurosurg 70:13-17
- Austin-Seymour M, Munzenrider JE, Linggood R, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, Crowell C, McManus P, Skates S, Koehler A, Suit HD (1990)
Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors.
Am J Clin Oncol 13:327-330
- Bamberg M, Hess CF, Kortmann RD (1996)
Zentralnervensystem, 763-802.
In: Scherer E, Sack H (Hrsg.): Strahlentherapie - Radiologische Onkologie.
4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM (1987)
Radiation therapy in the treatment of partially resected meningioma.
Neurosurgery 20:525-528
- Baumert BG, Lomax AJ, Miltchev V, Davis JB (2001)
A comparison of dose distributions of proton and photon beams in stereotactic conformal radiotherapy of brain lesions
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 49(5):1439-49.
- Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efird J, McManus P, Suit H (1995)
Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:577-581
- Benk VA, Adams JA, Shipley WU, Urie MM, McManus PL, Efird JT, Willett CG, Goitein M (1993)
Late rectal bleeding following combined X-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-T4 prostate carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 26:551-557

Berson AM, Castro JR, Petti P, Phillips TL, Gauger GE, Gutin P, Collier JM, Henderson SD, Baken K (1988)

Charged particle irradiation of chordoma and chondrosarcoma of the base of the skull and cervical spine: the Lawrence Berkeley Laboratory experience.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:559-565

Bonnet RB, Bush D, Cheek GA, Slater JD, Panossian D, Franke C, Slater JM (2001)

Effects of proton and combined proton/photon beam radiation on pulmonary function in patients with resectable but medically inoperable non-small cell lung cancer

Chest. 120(6):1803-10.

Bonnett DE (1993)

Current developments in proton therapy: a review.

Phys. Med. Biol. 38:1371-1392

Bortfeld T (1995)

Dosiskonformation in der Tumortherapie mit externer ionisierender Strahlung: Physikalische Möglichkeiten und Grenzen.

Physikalische Habilitationsschrift, Universität Heidelberg

Bowyer J, Natha S, Marsh I, Foy P (2003)

Visual complications of proton beam therapy for clival chordoma

Eye 17(3):318-23.

Brady LW, Markoe AM, Micaily B, Fisher SA, Lamm FR (1990)

Innovative techniques in radiation oncology.

Cancer 65:610-624

Bush DA, McAllister CJ, Loreda LN, Johnson WD, Slater JM, Slater JD (2002)

Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma

Neurosurgery. 50(2):270-3; discussion 273-5.

Bush DA, Slater JD, Bonnet R, Cheek GA, Dunbar RD, Moyers M, Slater JM (1999)

Proton-beam radiotherapy for early-stage cancer.

Chest 116:1313-1319

Bush SE, Bagshaw MA (1982)

Carcinoma of the paranasal sinuses.

Cancer 50:154-158

Carpentier A, Polivka M, Blanquet A, Lot G, George B (2002)

Suboccipital and cervical chordomas: the value of aggressive treatment at first presentation of the disease

J Neurosurg. 97(5):1070-7.

Castro J, Reimers M (1988)

Charged particle radiotherapy for selected tumors in the head and neck.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:711-720

Castro JR (1995)

Results of heavy ion radiotherapy.

Radiat Environ Biophys 34:45-48

Castro JR, Char DH, Petti PL, Daftari IK, Quivey JM, Singh RP, Blakeley EA, Phillips TL (1997a)

15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:989-996

Castro JR, Chen GTY, Blakely EA (1985)

Current considerations in heavy charged-particle radiotherapy: a clinical research trial of the University of California Lawrence Berkeley Laboratory, Northern California Oncology Group, and Radiation Therapy Oncology Group.

Radiat Res 104:S263-S271

Castro JR, Collier JM, Petti PL, Nowakowski V, Chen GTY, Lyman JT, Linstadt D, Gauger G, Gutin P, Decker M, Phillips TL, Baken K (1989)

Charged particle radiotherapy for lesions encircling the brain stem or spinal cord.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:477-484

Castro JR, Linstadt DE, Bahary J-P, Petti PL, Daftari I, Collier JM, Gutin PH, Gauger G, Phillips TL (1994)

Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 29:647-655

Castro JR, Petti PL, Daftari IK, Collier JM, Renner T, Ludewigt B, Chu W, Pitluck S, Fleming T, Alonso J, Blakely E (1992)

Clinical gain from improved beam delivery systems.

Radiat Environ Phys 31:233-240

Castro JR, Phillips TL, Prados M, Gutin P, Larson DA, Petti PL, Daftari I, Collier JM, Lillis-Hearne P (1997b)

Neon heavy charged particle radiotherapy of glioblastoma of the brain.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:257-261

Catton C, O'Sullivan B, Bell R, Laperriere N, Cummings VF, Wunder J (1996)

Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation.

Radiother Oncol 41:67-70

Char DH, Kroll S, Phillips TL, Quivey JM (2002)

Late radiation failures after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma compared with charged-particle (proton or helium ion) therapy

Ophthalmology. 109(10):1850-4.

Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T (1993)

Helium ion versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma.

A prospective, randomized, dynamically balanced trial.

Ophthalmology 100:1547-1554

Ciulla TA, Danis RP, Klein SB, Malinovsky VE, Soni PS, Pratt LM, Pugh NO, Morphis JG, Bloch C, Cameron J (2002)

Proton therapy for exudative age-related macular degeneration: a randomized, sham-controlled clinical trial

Am J Ophthalmol. 134(6):905-6.

Colli B, Al-Mefty O (2001)

Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors
J Neurosurg. 95(6):933-43.

Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A (2001)

A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours
Radiother Oncol. 61(3):287-97.

Cummings B, Hodson D, Bush R (1983)

Chordoma: The results of megavoltage radiation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:633-642

Debus J, Engenhart-Cabillic R, Holz FG, Pastyr O, Rhein B, Bortfeld T, Wannemacher M (1997b)

Stereotactic precision radiotherapy in the treatment of intraocular malignancies with a micro-multileaf collimator.

Front Radiat Ther Oncol 30:39-46

Debus J, Fuss M, Engenhart-Cabillic R, Holz F, Pastyr O, Rhein, B, Bortfeld T, Wannemacher M (1998a)

Stereotactic conforming irradiation of choroid metastases.
Ophthalmologie 95:163-167

Debus J, Haberer T, Schulz-Ertner D, Jäkel O, Wenz F, Enghardt W, Schlegel W, Kraft G, Wannemacher M (2000)

Bestrahlung von Schädelbasistumoren mit Kohlenstoffionen bei der GSI.
Strahlenther Onkol 176:211-216

Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efird J, Munzenrider JE (1997a)

Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:967-975

Debus J, Jackel O, Kraft G, Wannemacher M (1998b)

Is there a role for heavy ion beam therapy?
Rec Results Cancer Res 150:170-182

Debus J, Schulz-Ertner D, Schad LR, Essig M, Rhein B, Thillmann C, Wannemacher M (2000)

Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base.
Int J Rad Oncol Biol Phys 47:591-596.

Desjardins L, Levy C, d'Hermies F, Frau E, Schlienger P, Habrand JL, Mammar H, Schwartz L, Mazal A, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Asselain B (1997)

Initial results of proton therapy in choroidal melanoma at the d'Orsay Center for Proton Therapy; first 464 cases.

Cancer Radiother 1:222-226

DeVries A, Munzenrider JE, Hedley-Whyte T, Hug EB (1999)

The role of radiotherapy in the treatment of malignant meningiomas.
Strahlenther Onkol 175:62-67

Dobler B, Bendl R (2002)

Precise modelling of the eye for proton therapy of intra-ocular tumours
Phys Med Biol. 47(4):593-613.

Duncan W, Warde P, Catton CN, Munro AJ, Lakier R, Gadalla T, Gospodarowicz MK (1993)
Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985).
Int J Radiat Oncol Biol Phys 26:203-210

Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenrider JE, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A (1989)
The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma.
Ophthalmology 96:1377-1382; discussion 1382-1383

Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G
Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma (2001)
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 51(1):138-47.

Egger E, Zografos L, Munkel G, Böhringer T, Bercher L, Chamot L (1997)
Results of Proton Radiotherapie for uveal melanoma.
Front Radiat Ther Oncol 30:111-122

Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, Bohringer T, Chamot L, Goitein G
Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma (2003)
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 55(4):867-80. Review.

Fabrikant JL, Levy RPP, Steinberg GK, Phillips MH, Frankel KA, Lyman JT, Marks MP, Silverberg GD (1992)
Charged-particle radiosurgery for intracranial vascular malformations.
Neurosurg Clin N Am 3:99-139

Feehan PE, Castro JR, Phillips TL, Petti P, Collier M, Daftari I, Fu K (1992)
Recurrent locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with heavy charged particle irradiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 23:881-884

Fitzek M, Thornton A, Rabinow J, Lev M, Pardo F, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussiere M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsch G 4th (1997)
Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial.
J Neurochir 91:251-260

Fitzek MM, Thornton AF, Harsh G 4th, Rabinov JD, Munzenrider JE, Lev M, Ancukiewicz M, Bussiere M, Hedley-Whyte ET, Hochberg FH, Pardo FS (2001)
Dose-escalation with proton/photon irradiation for Daumas-Duport lower-grade glioma: results of an institutional phase I/II trial
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 51(1):131-7.

Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, Ancukiewicz M, McIntyre J, Adams J, Rosenthal S, Joseph M, Amrein P (2002)
Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract
Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. Cancer. 94(10):2623-34.

Flaxel CJ, Friedrichsen EJ, Smith JO, Oeinck SC, Blacharski PA, Garcia CA, Chu HH (2000)
Proton beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration.

Eye 14 (Pt 2):155-164

Flaxel CJ, Friedrichsen EJ, Smith JO, Oeinck SC, Blacharski PA, Garcia CA, Chu HH (2000)
Proton beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration

Eye.14 (Pt 2):155-64.

Fogliata A, Bolsi A, Cozzi L (2002)

Critical appraisal of treatment techniques based on conventional photon beams, intensity modulated photon beams and proton beams for therapy of intact breast

Radiother Oncol.62(2):137-45.

Forsyth PA, Cascino TL, Shaw EG, Scheithauer B, O'Fallon J, Dozier J, Peipgras D (1993)
Intracranial chordomas: a clinicopathological and prognostic study of 51 cases.

J Neurosurg 78:741-747

Fowler JF (2003)

What can we expect from dose escalation using proton beams?

Clin Oncol (R Coll Radiol). 15(1):S10-5.

Fuss M, Hug EB, Schaefer RA, Nevinny-Stickel M, Miller DW, Slater JM, Slater JD (1999)
Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and standard photon technique.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:1117-1126

Fuss M, Loredó LN, Blacharski PA, Grove RI, Slater JD (2001)

Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 49(4):1053-9.

Fuss M, Poljanc K, Miller DW, Archambeau JO, Slater JM, Slater JD, Hug EB (2000)
Normal tissue complication probability (NTCP) calculations as a means to compare proton and photon plans and evaluation of clinical appropriateness of calculated values

Int J Cancer. 90(6):351-8.

Gademann G, Wannemacher M (1991)

Charged particle therapy to pediatric tumors of the retroperitoneal region: a possible indication.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 22:375-381

Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, Skowronski UE, McManus P (2002)

Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer

J Urol. 167(1):123-6.

Gay E, Sekhar LN, Rubinstein E, Wright DC, Sen C, Janecka IP, Snyderman CH (1995)

Chordomas and chondrosarcomas of the cranial base: results and follow-up of 60 patients.

Neurosurgery 36:887-897

- Goldsmith B, Wara W, Wilson CB, Larson DA (1992)
Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 24 (Suppl. 1):126
- Gragoudas E, Li W, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM (2002)
Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma
Arch Ophthalmol. 120(12):1665-71.
- Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenrider J, Suit HD, Koehler A (1980)
Proton beam irradiation: An alternative to enucleation for intraocular melanomas.
Ophthalmology 87:1437-1441
- Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM, Li W (2002)
Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma
Trans Am Ophthalmol Soc.100:43-8; discussion 48-9.
- Gragoudas ES, Lane AM, Regan S, Li W, Judge HE, Munzenrider JE, Seddon JM, Egan KM (2000)
A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma.
- Gragoudas ES, Lane AM, Regan S, Li W, Judge HE, Munzenrider JE, Seddon JM, Egan KM (2000)
A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma
Arch Ophthalmol. 118(6):773-8.
- Gudjonsson O, Blomquist E, Lilja A, Ericson H, Bergstrom M, Nyberg G (2000)
Evaluation of the effect of high-energy proton irradiation treatment on meningiomas by means of ¹¹C-L-methionine PET
Eur J Nucl Med. 27(12):1793-9.
- Gueulette J, Slabbert JP, Bohm L, De Coster BM, Rosier JF, Octave-Prignot M, Ruifrok A, Schreuder AN, Wambersie A, Scalliet P, Jones DT (2001)
Proton RBE for early intestinal tolerance in mice after fractionated irradiation
Radiother Oncol. 61(2):177-84.
- Habrand JL, Mammar H, Ferrand R, Pontvert D, Bondiau PY, Kalifa C, Zucker JM (1999)
Proton beam therapy (PT) in the management of CNS tumors in childhood.
Strahlenther Onkol 175 (Suppl 2):91-94
- Habrand JL, Schlienger P, Schwartz L, Pontvert D, Lenir-Cohen-Solal C, Helfre S, Haie C, Mazal A, Cosset JM (1995)
Clinical applications of proton therapy.
Radiat Environ Biophys 34:41-44
- Hanks G, Schultheiss T, Hanlon A (1997)
Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:543-550

Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE, Hunt MA (1998)

Dose escalation with 3D conformal treatment: five years outcomes, treatment optimization, and future directions.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 41:501-510

Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ (1988)

The effect of dose on local control of prostate cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:1299-1305

Hannouche D, Frau E, Desjardins L, Cassoux N, Habrand JL, Offret H (1997)

Efficacy of proton therapy in circumscribed choroidal hemangiomas associated with serious retinal detachment.

Ophthalmology 104:1780-1784

Harsh GR, Thornton AF, Chapman PH, Bussiere MR, Rabinov JD, Loeffler JS

Proton beam stereotactic radiosurgery of vestibular schwannomas

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Sep 1;54(1):35-44.

Hsiung-Stripp DC, McDonough J, Masters HM, Levin WP, Hahn SM, Jones HA, Metz JM (2001)

Comparative treatment planning between proton and X-ray therapy in pancreatic cancer

Med Dosim. 26(3):255-9.

Hug EB, Adams J, Fitzek M, De Vries A, Munzenrider JE (2000)

Fractionated, three-dimensional, planning-assisted proton-radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: a novel technique

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 47(4):979-84.

Hug EB, Devries A, Thornton AF, Munzenrider JE, Pardo FS, Hedley-Whyte ET, Bussiere MR, Ojemann R (2000)

Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy

J Neurooncol. 48(2):151-60.

Hug EB, Fitzek MM, Liebsch NJ, Munzenrider JE (1995)

Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial skeleton: results of combined proton and photon radiation therapy using 3-D treatment planning.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:467-476

Hug EB, Loredano LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, Rosenberg AE, Slater JM (1999)

Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base.

J Neurosurg 91:432-439

Hug EB, Muentner MW, Adams JA, de Vries A, Rosenberg AE, Munzenrider JE (2002)

3-D-conformal radiation therapy for pediatric giant cell tumors of the skull base

Strahlenther Onkol. 178(5):239-44.

Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, DeVries A, Liwnicz B, Loredano LN, Grove RI, Slater JD (2002)

Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas

Strahlenther Onkol. 178(1):10-7.

- Hug EB, Munzenrider JE (1994)
Charged particle therapy for base of skull tumors: past accomplishments and future challenges.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 29: 911-912
- Hug EB, Nevinny-Stickel M, Fuss M, Miller DW, Schaefer RA, Slater JD
Conformal proton radiation treatment for retroperitoneal neuroblastoma: introduction of a novel technique (2001)
Med Pediatr Oncol. 37(1):36-41.
- Hug EB, Slater JD (1999)
Proton radiation therapy for pediatric malignancies: status report.
Strahlenther Onkol 175 (Suppl 2):89-91
- Hug EB, Slater JD (2000)
Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base
Neurosurg Clin N Am. 11(4):627-38. Review.
- Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, Holloway KC, Slater JD, Munzenrider JE (2002)
Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 52(4):1017-24.
- Jakel O, Debus J (2000)
Selection of beam angles for radiotherapy of skull base tumours using charged particles
Phys Med Biol. 45(5):1229-41.
- Kagei K, Tokuyue K, Okumura T, Ohara K, Shioyama Y, Sugahara S, Akine Y
Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix (2003)
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 55(5):1265-71.
- Kaplan ID, Castro JR, Phillips TL (1993)
Helium charged particle radiotherapy for meningioma: experience at UCLBL.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:257-261
- Keisch ME, Garcia DM, Shibuya RB (1991)
Restrospective long-term follow-up analysis in 21 patients with chordomas of various sites treated at a single institution.
J Neurosurg 75:374-377
- Kjellberg RN, Kliman B, Swisher B, butler W (1984)
Proton beam therapy of Crushing's disease and Nelson's syndrome, 295-307.
In: Black P McL (Hrsg.): Progress in endocrine research and therapy.
Raven Press, New York
- Konnov BA, Lebedeva NA, Pushkareva TV (1993)
Results of proton therapy in the treatment of pituitary prolactin-secreting adenomas.
Vestn Rentgenol Radiol 5:46-49
- Konnov BA, Melinkov L, Zargaroa O (1989)
Narrow proton beam therapy for intracranial lesions, 48-55.
In: International workshop on proton and narrow photon beam therapy, Oulu, Finland
University of Oulu Printing Center

Koyama S, Tsujii H, Yokota H, Hotta S, Miyo Y, Fukutomi H, Osuga T, Tsuji H, Okumura T, Ohara K, Kikuchi M (1994)

Proton beam therapy for patients with esophageal carcinoma.

Jpn J Oncol 24:144-153

Kraft G (1990)

The radiobiological and physical basis for radiotherapy with protons and heavier ions.

Strahlenther Onkol 166:10-13

Kraft G (1998)

Radiotherapy with heavy ions: radiobiology, clinical indications and experience at GSI, Darmstadt.

Tumori 84:200-204

Krengli M, Liebsch NJ, Hug EB, Orecchia R (1998)

Review of current protocols for protontherapy in USA.

Tumori 84:209-216

Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT, Lawrence JH, Tobias CA (1991)

Heavy-charged-particle radiotherapy of the pituitary gland: clinical results of 840 patients.

Stereotact funct neurosurg 57:22-35

Li W, Gragoudas ES, Egan KM (2003)

Tumor basal area and metastatic death after proton beam irradiation for choroidal melanoma

Arch Ophthalmol. 121(1):68-72.

Lin R, Hug EB, Schaefer RA, Miller DW, Slater JM, Slater JD (2000)

Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 48(4):1219-26.

Linstadt DE, Castro JR, Phillips TL (1991)

Neon ion radiotherapy: results of a phase I-II clinical trial.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:761-769

Lomax AJ, Cella L, Weber D, Kurtz JM, Miralbell R (2003)

Potential role of intensity-modulated photons and protons in the treatment of the breast and regional nodes

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 55(3):785-92.

Lomax AJ, Goitein M, Adams J (2003)

Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus

Radiother Oncol.66(1):11-8.

Matsuzaki Y, Osuga T, Chiba T, Saito Y, Tanaka N, Itai Y, Tsujii H (1995)

New, effective treatment using proton irradiation for unresectable hepatocellular carcinoma.

Intern Med 34:302-304

Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y, Chuganji Y, Tanaka N, Shoda J, Tsuji H, Tsujii H (1994a)

A new, effective, and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma.

Gastroenterology 106:1032-1041

- Matsuzaki Y, Osuga T, Tanaka N, Tsujii H (1994b)
Proton radiation therapy of non-resectable liver neoplasms.
Nippon Naika Gakkai Zasshi. 83:1566-1569
- McAllister B, Archambeau JO, Nguyen MC, Slater JD, Loreda L, Schulte R, Alvarez O, Bedros AA, Kaleita T, Moyers M, Miller D, Slater JM (1997)
Proton therapy for pediatric cranial tumors: preliminary report on treatment and disease-related morbidities.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:455-460
- Mcderbby MJ, John NW, Brunt JN, Kacperek A (2001)
Modelling concepts of proton eye radiotherapy
Physiol Meas. 22(3):611-23.
- Miller DW (1995)
A review of proton beam radiation therapy.
Med Phys 22(11), Pt. 2:1943-1954
- Minakova YI, Krymsky VA, Luchin YI (1987)
Proton beam therapy in neurosurgical clinical practice.
Medical Radiology (Moskow) 32:36-42
- Miralbell R, Cella L, Weber D, Lomax A (2000)
Optimizing radiotherapy of orbital and paraorbital tumors: intensity-modulated X-ray beams vs. intensity-modulated proton beams
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 47(4):1111-9.
- Miralbell R, Lomax A, Bortfeld T, Rouzaud M, Carrie C (1997b)
Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma / primitive neuroectodermal tumors: reduction of the supratentorial target volume.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:477-484
- Miralbell R, Lomax A, Russo M (1997a)
Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma / primitive neuroectodermal tumors: spinal theca irradiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:805-811
- Miyamoto T, Aoyagi H, Tujii H, Yamaguchi Y (1997)
Heavy ion radiotherapy for lung cancer
Journal of Japan Surgical Society 98:60-67
- in japanisch, Abstract in englisch -
- Moyers MF, Galindo RA, Yonemoto LT, Loreda L, Friedrichsen EJ, Kirby MA, Slater JD, Slater JM (1999)
Treatment of maculr degeneration with proton beams.
Med Phys 26:777-782
- Moyers MF, Miller DW, Bush DA, Slater JD (2001)
Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 49(5):1429-38.

Munzenrider JE (2001)

Uveal melanomas. Conservation treatment

Hematol Oncol Clin North Am. 15(2):389-402. Review.

Munzenrider JE, Austin-Seymour M, Blitzer PJ, Gentry R, Goitein M, Gragoudas ES, Johnson K, Koehler AM, McNulty P, Moulton G, Osborne E, Seddon JM, Suit HD, Urie M, Verhey LJ, Wagner M (1985)

Proton therapy at Harvard.

Strahlentherapie 161:756

Munzenrider JE, Liebsch NJ (1999)

Proton therapy for tumors of the skull base.

Strahlenther Onkol 175 (Suppl 2):57-63

Munzenrider JE, Liebsch NJ, Efid J (1993)

Chordoma and chondrosarcoma of the skull base: Treatment with fractionated proton and photon radiotherapy, 649-654.

In: Johnson JT, Didolkar MS (Hrsg): Head and Neck Cancer, Vol. III.

Elsevier Science, Amsterdam

Nahum AE, Dearnaley DP, Steel GG (1994)

Prospects for proton-beam radiotherapy.

European Journal of Cancer 30A:1577-1583

Noel G, Boisserie G, Dessard-Diana B, Ferrand R, Hasboun D, Gasowski M, Desblancs CL, Simon JM, Baillet F, Mazon JJ (2002)

[Comparison with dose-volume histograms of two conformal irradiation techniques used for the treatment of T2N0M0 nasopharyngeal cancer, one with association of photons and protons and another with photons alone]

Cancer Radiother. 6(6):337-48.

Noel G, Habrand JL, Helfre S, Mammar H, Kalifa C, Ferrand R, Beaudre A, Gaboriaud G, Mazon JJ

Proton beam therapy in the management of central nervous system tumors in childhood: the preliminary experience of the Centre de Protontherapie d'Orsay (2003)

Med Pediatr Oncol. 40(5):309-15.

Noel G, Habrand JL, Jauffret E, De Crevoisier R, Dederke S, Mammar H, Haie-Meder C, Pontvert D, Hasboun D, Ferrand R, Boisserie G, Beaudre A, Gaboriaud G, Guedea F, Petriz L, Mazon JJ (2003)

Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine prognostic factors and patterns of failure

Strahlenther Onkol. 179(4):241-8.

Noel G, Habrand JL, Mammar H, Haie-Meder C, Pontvert D, Dederke S, Ferrand R, Beaudre A, Gaboriaud G, Boisserie G, Mazon JJ (2002)

Highly conformal therapy using proton component in the management of meningiomas.

Preliminary experience of the Centre de Protontherapie d'Orsay

Strahlenther Onkol. 178(9):480-5.

Noel G, Habrand JL, Mammar H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, Moisson P, Ferrand R, Beaudre A, Boisserie G, Gaboriaud G, Mazal A, Kerody K, Schlienger M, Mazon JJ (2001)

Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience
Int J Radiat Oncol Biol Phys. Oct 1;51(2):392-8.

Noel G, Jauffret E, Crevoisier RD, Habrand JL, Mammar H, Haie-Meder C, Hasboun D, Ferrand R, Boisserie G, Pontvert D, Beaudre A, Gaboriaud G, Mazal A, Guedea F, Petriz L, Mazon JJ (2002)

[Radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull and cervical spine]
Bull Cancer. 89(7-8):713-23.

Nowakowski V, Castro JR, Petti PL, Collier JM, Daftari I, Ahn D, Gauger G, Gutin P, Linstadt DE, Phillips TL (1991)

Charged particle radiotherapy of paraspinal tumors.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 22:295-304

Ohara K, Okumara T, Tsuji H, Min M, Tasuzaki H, Chiba T, Tsujii H, Akine Y, Itai Y (1996)
Clearence of parachymal tumors follwoing radiotherapy: analysis of hepatocellular carcinomas treated by proton beams.

Radiother. Oncol. 41:233-236

Ohara K, Okumura T, Tsuji H, Chiba T, Min M, Tatsuzaki H, Tsujii H, Akine Y, Itai Y (1997)

Radiation tolerance of cirrhotic livers in relation to the preserved functional capacity: analysis of patients with hepatocellular carcinoma treated by focused proton beam radiotherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:367-372

Onaya H, Itai Y, Yoshioka H, Ahmadi T, Niitsu M, Okumura T, Akine Y, Matsuzaki Y, Doi M, Tsuji H, Tsujii H (2000)

Changes in the liver parenchyma after proton beam radiotherapy: evaluation with MR imaging

Magn Reson Imaging. 8(6):707-14.

Orecchia R, Krenqli M (1998)

Number of potential patients to be treated with proton therapy in Italy.
Tumori 84:205-208)

Pai HH, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, Loeffler JS, Leibsch NJ, Klibanski A, Munzenrider JE (2001)

Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 49(4):1079-92.

Pfeiffer K, Bendl R (2001)

Real-time dose calculation and visualization for the proton therapy of ocular tumours
Phys Med Biol. 46(3):671-86.

Reimers M, Castro JR, Linstadt D, Collier JM, Henderson S, Hannigan J, Phillips TL (1986)
Heavy charged particle therapy of bone and soft tissue sarcoma. A phase I-II trial of the
University of California Lawrence Berkeley Laboratory and the Northern California
Oncology Group.

Am J Clin Oncol 9:488-493

Rinecker H (2002)

[Proton irradiation of tumors spares surrounding tissue

A new era in cancer therapy? (interview by Dr. Judith Neumaier)]

MMW Fortschr Med. 144(46):20.

Romero J, Cardenes H, La Torre A, Valcarel F, Magallon R, Reguiero C, Aragon G (1993)
Chordoma: results of radiation therapy in eighteen patients.

Radiother Oncol 29:27-32

Saunders WM, Chen GT, Austin-Seymour M, et al. (1985)

Precision high dose radiotherapy: helium ion treatment of tumors adjacent to critical central
nervous system structure.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:1339-1347

Schneider U, Lomax A, Lombriser N (2001)

Comparative treatment planning using secondary cancer mortality calculations

Phys Med. 17 Suppl 1:97-9.

Schoenthaler R, Castro JR, Halberg FE, Phillips TL (1993a)

Definitive postoperative irradiation of bile duct carcinoma with charged particles and/or
photons.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:75-82

Schoenthaler R, Castro JR, Petti PL, Baken-Brown K, Phillips TL (1993b)

Charged particle irradiation of sacral chordomas.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 26:291-298

Schoenthaler R, Phillips TL, Castro J, Efird JT, Better A, Way LW (1994)

Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. The University of California at San
Franciscoexperience.

Ann Surg 219:267-274

Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ Jr, Slater JM (2000)

Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer.

Strahlenther Onkol 176(1):3-8.

Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ Jr, Slater JM (2000)

Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer

Strahlenther Onkol. 176(1):3-8.

Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Akine Y, Ishikawa S,
Sato H, Sekizawa K (2003)

Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 56(1):7-13.

Shulte RWM, Loredó LN, Archambeau JO, Slater JD, Slater JM (1997)
Fractionated proton radiotherapy for pituitary adenomas: five year experience.
PTCOG XXVI, Boston, 13, 1997

Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, Miller DW, Teichman SL, Slater JM (1999)
Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer.
Urology 53(5):978-84; discussion 984-5.

Slater JD, Slater JM, Wahlen S (1992)
The potential for proton beam therapy in locally advanced carcinoma of the cervix.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 22:343-347

Slater JM, Archambeau JO, Miller DW, Notarius MI, Preston W, Slater JD (1991a)
The proton therapy treatment center at Loma Linda university medical center: rationale for the description of its developments.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 22:383-389

Slater JM, Miller DW (1987)
Loma Linda university proton therapy facility.
In: Kraft G, Grundinger U (Hrsg.): Third workshop on heavy charged particles in biology and medicine.
GSI-Darmstadt, Report 87-11, KO K-2

Slater JM, Miller DW, Archambeau JO (1988)
Development of a hospital-based proton beam treatment center.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:761-775

Slater JM, Slater JD, Archambeau JO (1995)
Proton therapy for cranial base tumors.
J Craniofac Surg 6:24-26

Suit H (2002)
The Gray Lecture 2001: coming technical advances in radiation oncology
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 53(4):798-809. Review.

Suit H, Urie M (1992)
Proton beam in radiation therapy – review.
J Natl Cancer Inst 84:155-164

Suit HD (2003)
Protons to replace photons in external beam radiation therapy? Clin Oncol (R Coll Radiol) 15(1):S29-31.

Suit HD, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Urie M, Gragoudas E, Koehler A, Gottschalk B, Sisterson J, Tatsuzaki H, Miralbell R (1990)
Increased efficacy of radiation therapy by use of proton beam.
Strahlenther Onkol 166:40-44

Suit HD, Kregli M, Munzenrider JE (1997)
Clinical Experience with Proton Beam Therapy at MGH/HCL: Proton Radiation Oncology Group Trials, 103-110,
In: Amaldi U, Larsson B, Lemoigne Y (Hrsg.): Advances in Hadrontherapy, Proceedings of international week on Hadrontherapy, Archamps, France, November 20-24 1995
Elsevier

Taylor RE (2003)
Proton radiotherapy for paediatric tumours: potential areas for clinical research
Clin Oncol (R Coll Radiol). 15(1):S32-6.

Tsujii H, Tsuji H, Inada T, Maruhashi A, Hayakawa Y, Takada Y, Tada J, Fukumoto S, Tatzuzaki H, Ohara K, Kitagawa T (1992)
Clinical results of fractionated proton therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:49-60

Uhl V, Castro JR, Knopf K, Phillips TL, Collier JM, Petti PL, Daftari I (1992)
Preliminary results in heavy charged particle irradiation of bone sarcoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 24:755-759

Umebayashi Y, Uyeno K, Tsujii H, Otsuka F (1994)
Proton therapy of skin carcinoma.
Br J of Dermatology 130:88-91

Umebayashi Y, Uyeno K, Tsujii H, Otsuka F (1995)
Proton radiotherapy for malignant melanoma of the skin.
Dermatology 190:210-213

Urano M, Goitein M, Verhey L, Mendiondo O, Suit HD, Koehler A (1980)
Relative biological effectiveness of a high energy modulated proton beam using a spontaneous murine tumor in vivo.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:1187-1193.

Vernimmen FJ, Harris JK, Wilson JA, Melvill R, Smit BJ, Slabbert JP (2001)
Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 49(1):99-105.

Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, Adams J, Lyons S, De La Monte S, Ojeman RG, Munzenrider JE (2000)
Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 48(5):1363-70.

Yeboah C, Sandison GA, Chvetsov AV (2002)
Intensity and energy modulated radiotherapy with proton beams: variables affecting optimal prostate plan
Med Phys. 29(2):176-89.

Yonemoto LT, Slater JD, Rossi CJ, Antoine JE, Loredi L, Archambeau JO, Schulte RWM, Miller DW, Teichmann SL, Slater JM (1997)
Combined proton and photon conformal radiation therapy for locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I/II study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:21-29

Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z (1998)

Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 41:491-500

Zurlo A, Lomax A, Hoess A, Bortfeld T, Russo M, Goitein G, Valentini V, Marucci L, Capparella R, Loasses A (2000)

The role of proton therapy in the treatment of large irradiation volumes: a comparative planning study of pancreatic and biliary tumors

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 48(1):277-88.

Biologische Literatur

Ando K, Furusawa Y, Suzuki M, Nojima K, Majima H, Koike S, Aoki M, Shimizu W, Futami Y, Ogino T, Murayama S, Ikeda H (2001)

Relative biological effectiveness of the 235 MeV proton beams at the National Cancer Center Hospital East

J Radiat Res (Tokyo). 42(1):79-89.

Barendsen GW, Koot CJ, van der Kersen GR, Brewley OK, Field SB, Parnell CJ (1966)

The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET.

Int J Radiat Biol 10:317-327.

Belli M, Cherubini R, Finotto S (1989)

RBE-LET relationship for the survival of V79 cells irradiated with low energy protons.

Int J Radiat Biol 55:93-104.

Bettega D, Calzolari P, Chauvel P, Courdi A, Herault J, Iborra N, Marchesini R, Massariello P, Poli GL, Tallone L (2000)

Radiobiological studies on the 65 MeV therapeutic proton beam at Nice using human tumour cells

Int J Radiat Biol. 76(10):1297-303.

Blakely EA, Bjornstad KA, Daftari IK, et al (1996)

68 MEV proton radiobiology for treatment of Uveal melanoma (abstract).

Forty-Fourth Annual Meeting of the Radiation Research Society, Chicago, IL, 1996.

Blomquist E, Russell KR, Stenerlow B, Montelius A, Grusell E, Carlsson J (1993)

Relative biological effectiveness of intermediate energy protons. Comparison with ^{60}Co gamma-radiation using two cell lines.

Radiother Oncol 28:44-51.

Courdi A, Brassart N, Herault J, Chauvel P (1994)

The depth-dependent radiation response of human melanoma cells exposed to 65 MeV protons.

Br J Radiol 67:800-804.

Folkard M, Prise KM, Vojnovic B, Davies S, Roper M, Michael BD (1989)

The irradiation of V79 mammalian cells by protons with energies below 2 MeV. Part 1.

Experimental arrangement and measurements of cell survival.

Int J Radiat Biol 56:221-237.

Gueulette J, Bohm L, Slabbert JP, De Coster BM, Rutherford GS, Ruifrok A, Octave-Prignot M, Binns PJ, Schreuder AN, Symons JE, Scalliet P, Jones DT (2000)

Proton relative biological effectiveness (RBE) for survival in mice after thoracic irradiation with fractionated doses

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 47(4):1051-8.

Hall EJ, Kellerer AM, Rossi HH, Lam YMP (1978)

The relative biological effectiveness of 160 MeV protons - II Biological data and their interpretation in terms of microdosimetry.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 4:1009-1013.

Kagawa K, Murakami M, Hishikawa Y, Abe M, Akagi T, Yanou T, Kagiya G, Furusawa Y, Ando K, Nojima K, Aoki M, Kanai T (2002)

Preclinical biological assessment of proton and carbon ion beams at Hyogo Ion Beam Medical Center

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 54(3):928-38.

Kaser-Hotz B, Sumova A, Lomax A, Schneider U, Klink B, Fidel J, Blattmann H (2002)

A comparison of normal tissue complication probability of brain for proton and photon therapy of canine nasal tumors

Vet Radiol Ultrasound. 43(5):480-6.

Kliauga PJ, Colvett RD, Lam Y-MP, Rossi HH (1978)

The relative biological effectiveness of 160 MeV protons 1. Microdosimetry.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 4:1001-1008.

Kliman B, Kjellberg R, Swisher B, Butler W (1987)

Long-term effect of proton beam therapy for acromegaly, 221-228.

In: Robbins RJ (Hrsg.): Acromegaly - a century of scientific and clinical progress, Plenum Press, New York London

Kliman B, Kjellberg RN, Swisher B, Butler W (1984)

Proton-beam therapy of acromegaly: a 20-year experience, 191-211.

In: Black P McL (Hrsg.): Progress in endocrine research and therapy. Raven Press, New York

Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U (2002)

Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 54(3):824-9.

Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, Suit HD (2002)

Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 53(2):407-21.

Paganetti H, Olko P, Kobus H, et al (1997)

Calculation of relative biological effectiveness for proton beams using biological weighting functions.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:719-729.

Paganetti H, Schmitz Th (1996)

The influence of the beam modulation technique on dose and RBE in proton radiation therapy. Phys Med Biol 44:1649-1663.

Raju MR (1995)

Proton radiobiology, radiosurgery and radiotherapy.

Int J Radiat Biol 67:237-259.

Raju MR (1995)

Proton radiobiology, radiosurgery and radiotherapy.
Int J Radiat Biol 67:237-259

Raju MR, Bain E, Carpenter SG, Cox RA, Robertson JB (1978)

A heavy particle comparative study. Part II: cell survival versus death.
Br J Radiol 51:704-711.

Robertson JB, Eaddy JM, Archambeau JO (1994)

Variation of measured proton relative biological effectiveness as a function of initial proton energy.

In: Amaldi U, Larsson B, editors. Hadrontherapy in oncology. Amsterdam: Elsevier, 1994:706-711.

Robertson JB, Williams JR, Schmidt RA, Little JB, Flynn DF, Suit HD (1975)

Radiobiological studies of a high-energy modulated proton beam utilizing cultured mammalian cells.

Cancer 35:1664-1677.

Schneider U, Lomax A, Lombriser N (2000)

Comparative risk assessment of secondary cancer incidence after treatment of Hodgkin's disease with photon and proton radiation

Radiat Res. 154(4):382-8.

Tang JT, Inoue T, Yamazaki H, et al (1997)

Comparison of radiobiological effective depths in 65-MeV modulated proton beams.
Br J Cancer 76:220-225.

Tepper J, Verhey L, Goitein M, Suit HD (1977)

In vivo determinations of RBE in a high energy modulated proton beam using normal tissue reactions and fractionated dose schedules.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2:1115-1122.

Urano M, Verhey LJ, Goitein M, et al (1984)

Relative biological effectiveness of modulated proton beams in various murine tissues.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:509-514.

Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, Tate DJ, Donaldson SS (1998)

Second cancers following pediatric Hodgkin's disease
J Clin Oncol. 16(2):536-44.

Wouters BG, Lam GKY, Oelfke U, Gardey K, Durand RE, Skarsgard LD (1996)

Measurements of relative biological effectiveness of the 70 MeV proton beam at TRIUMF using Chinese hamster V79 cells and the high-precision cell sorter assay.

Radiat Res 146:159-170.