

REVIEW ARTICLE

粒子線治療 (陽子線治療, 重粒子線治療)

石川 仁<sup>1</sup>・大西かよ子<sup>1</sup>・水本斉志<sup>1</sup>・  
大城佳子<sup>1</sup>・奥村敏之<sup>1</sup>・櫻井英幸<sup>1</sup>

Particle Beam Therapy: Proton Beam Therapy and Carbon Ion Radiotherapy

Hitoshi Ishikawa<sup>1</sup>; Kayoko Ohnishi<sup>1</sup>; Masashi Mizumoto<sup>1</sup>;  
Yoshiko Oshiro<sup>1</sup>; Toshiyuki Okumura<sup>1</sup>; Hideyuki Sakurai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, University of Tsukuba, Faculty of Medicine, Japan.

**ABSTRACT — Objective and Methods.** Particle therapy (PT) using protons and carbon ions, which exhibit a spread-out Bragg peak (SOBP), offers advantageous physical properties over radiotherapy (RT), with a superior dose distribution for the target volume according to specified beam modulations versus RT using photons. The effectiveness and feasibility of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) with photons, protons and carbon ions particles have been reported, although the differences in treatment outcomes remain unclear. In this report, we therefore discuss good candidates for PT by comparing the findings of our treatment planning study and conducting a review of the previous literature. **Results.** SBRT using photons usually uses more than six fixed beams or rotational non-coplanar beams, whereas PT can be applied to achieve a similar dose distribution using only two to four fixed beams. As previous studies have shown dose-volume effects associated with the development of radiation-induced cardiopulmonary morbidities after thoracic RT, PT has the potential to reduce the volume of the lung irradiated with a low to middle dose of radiation, thus improving the rate of morbidity. In fact, many studies of SBRT for stage I NSCLC using photons have reported rates of grade 3 morbidities in the lungs widely ranging from 0% to 28%, whereas all reports concerning PT have documented rates of less than 8%, primarily because PT is not affected by the size, location or shape of the primary tumor. In fact, there are little benefits of PT for small-sized tumors located in the peripheral lung based on our results of a dose-volume histogram analysis of irradiated normal lung tissues. On the other hand, many studies have indicated that the rates of local control and survival among patients with T2 tumors are inferior to those for T1 disease. It is also well known that carbon ions display a relatively high level of biological effectiveness resulting from a high degree of linear energy transfer. Because the cytotoxic effect of these ions is estimated to be approximately three times that of photons, these agents are promising tools for the treatment of patients with T2 tumors. **Conclusions.** PT using protons and carbon ions is an attractive treatment option for stage I NSCLC, and the application of novel techniques, such as the spot-scanning method, will further reduce the rate of radiation-induced lung injury.

(JLCC. 2014;54:917-925)

**KEY WORDS —** Lung cancer, Carbon ion radiotherapy, Proton beam therapy, Dose-volume histogram, Radiation-induced lung injury

Reprints: Hitoshi Ishikawa, Department of Radiation Oncology, University of Tsukuba, Faculty of Medicine, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan (e-mail: hishikawa@pmrc.tsukuba.ac.jp).

要旨 — 目的と方法. 荷電粒子線には陽子線と炭素イオン線があるが, その共通した特徴は X 線に比して物理

<sup>1</sup>筑波大学医学医療系放射線腫瘍学.  
別刷請求先: 石川 仁, 筑波大学医学医療系放射線腫瘍学,  
〒305-8575 茨城県つくば市天台 1-1-1 (e-mail: hishikawa@pmrc.  
tsukuba.ac.jp).

※第 54 回日本肺癌学会総会シンポジウム 4 「早期肺癌に対する治療戦略 (外科治療 vs. 非外科治療, 重粒子線, 陽子線, SRT, ラジオ波, 凍結療法)」.

学的に有利な点である。I期肺癌に対するX線での定位照射と比較して、粒子線治療がどのような症例に対してより有効であるかを自験例から検討するとともに、文献的考察を行った。結果、I期肺癌に対するX線による定位照射では6方向以上の多門照射や回転照射を用いるが、粒子線では2~4方向のビームで治療可能である。胸部照射では肺そのものが線量制限因子であり、5~30 Gyと低~中線量の照射容積が肺臓炎の発生頻度やその重篤度に相関する。それ故、腫瘍径の増大とともに、粒子線治療はより安全に施行できると考える。実際、Grade 3の肺障害はX線定位照射では0~28%とばらつきがあ

るが、粒子線治療では8%以下である。治療効果に関しては、I期肺癌では腫瘍径によって治療成績が左右されるが、炭素イオン線はX線に比し高い生物学的効果が期待できるため、比較的大きい腫瘍に対する治療に有利と考えられた。結論、今後はX線の高精度治療技術の応用に加え、スキャニング法など粒子線独自の技術応用が期待される。その上で、質の高い前向き多施設共同研究が粒子線治療の有効性を示す上で必要である。

**索引用語**——肺癌、炭素イオン線治療、陽子線治療、線量容積ヒストグラム、放射線肺障害

## はじめに

我が国のがんによる死亡数は35万人を超えてさらに増加しており、国民の死亡原因のトップに君臨し続けている。また、我が国は深刻な高齢化社会に直面しており、併存症などで手術できないがん患者に対する根治的な治療法の開発も急務である。これまでのさまざまな試みの成果として、多くのがんで治療成績が向上したが、高齢のがん患者に対してはとくに、治癒率の改善だけでなく、治療後の生活の質を可能な限り損なわずに社会復帰できるような、より低侵襲的な治療に対する期待が高まっている。

放射線治療は手術と同様に、固形がんに対する根治的な局所療法の代表であるが、近年の治療技術の進歩は目覚ましく、多くの疾患で治療成績が飛躍的に向上した。なかでも、荷電粒子線を用いた治療はX線と比較して線量分布が良好であるため、腫瘍に対し十分な線量を投与可能であり、かつ、周囲の正常組織への影響を少なくできる魅力的な治療である。<sup>1</sup> 2004年から開始された「第3次対がん10か年総合戦略」でその重点的研究課題に「粒子線治療の臨床的有用性の確立および治療装置の小型化等」とあるように、現在、粒子線治療が政策として積極的に推進されている。

本稿では荷電粒子線治療として行われている陽子線治療と重粒子線治療について、これまでの変遷とその特徴を解説し、肺癌治療の際にどのようなメリットがあるか、あるいは良い適応とはどのような症例であるかについて、とくにX線治療と比較しながら考察する。

## 粒子線治療の特徴とその変遷

粒子線治療の歴史は、1938年に速中性子線治療として始まった。X線照射によるがん細胞の放射線感受性は酸素濃度や細胞周期が影響するが、速中性子はそれらの影

響がX線と比較して極めて少ないため、速中性子線に対する期待は高かった。しかし、その期待は時間を経ずに失望に変わることになった。その理由は速中性子線の深部線量率がX線に類似しているため、とくに深部腫瘍に対する治療では有害事象の問題を解決できずに、満足できる結果とはならなかったためである。<sup>1</sup>

一方、荷電粒子線治療は1946年、Wilsonの提唱に始まり、<sup>2</sup> 国内では1979年に放射線医学総合研究所(放医研)が陽子線治療を開始したことからはじまった(Figure 1)。さらに、深部腫瘍に対する陽子線治療が1983年に筑波大学で、1994年には放医研で炭素イオン線治療が開始された。<sup>3,4</sup> 2014年4月現在、世界で45の粒子線治療施設が稼働中であり、国内には12施設存在する(Figure 2)。2015年までには米国や中国を中心に約20施設で新規稼働が予定されており、国際的にも粒子線治療の期待は高まっている。

荷電粒子線は光子線であるX線や非荷電粒子である速中性子線とは物理学的特性が大きく異なり、ある一定の深さで高線量域を形成できるBragg peak(ブラッグ・ピーク)と呼ばれる特徴を有する。このピークを腫瘍の大きさに拡大(SOBP: spread-out Bragg peak)することと、腫瘍の位置にビームを一致させることで標的に集中した高線量領域を形成できる(Figure 3)。荷電粒子線では標的の奥側の線量を低下させるだけでなく、手前側の線量も著しく低減させることが可能である。

荷電粒子線には陽子線と炭素イオン線が用いられるが、その大きな違いは生物学的特性にある。放射線の飛跡の単位長さあたりに与える平均エネルギーを線エネルギー付与(LET: linear energy transfer)と定義するが、陽子線のLETはX線とほぼ同様であるのに対して、炭素イオン線は速中性子線と同様にLETの大きい、高LET放射線とされている。<sup>4</sup> 一般に、電離放射線の生物学的作用はDNAの損傷で生じるが、その程度は電離密

1895	Discovery of X-ray (Wilhelm Röntgen)
1896	Start of radiotherapy (German, USA)
1898	Discovery of radium (Mr. and Mrs. Curie)
1903	Discovery of Bragg peak in protons and $\alpha$ -particles (William H. Bragg)
1946	Proposal of clinical use of charged particle therapy (Robert Wilson)
1952	Development of linear accelerator for X-ray treatment (UK)
1954	Start of proton beam therapy (USA)
1968	Development of computed tomography (UK)
1979	Start of proton beam therapy in Japan (National Institute of Radiological Sciences)
1983	Start of proton therapy for deep-seated tumors (Univ. of Tsukuba)
1984	Clinical use of respiratory-gated radiotherapy (Univ. of Tsukuba)
1991	Start of stereotactic body radiotherapy (Sweden)
1994	Start of stereotactic body radiotherapy for lung cancer in Japan (National Defense Medical College)
1994	Start of carbon-ion radiotherapy in Japan (National Institute of Radiological Sciences)
2000	Start of intensity-modulated radiotherapy in Japan (Chiba Cancer Center)
2010	Construction of small-sized accelerator for carbon-ion therapy (Gunma Univ.)

Figure 1. History of charged particle radiotherapy.

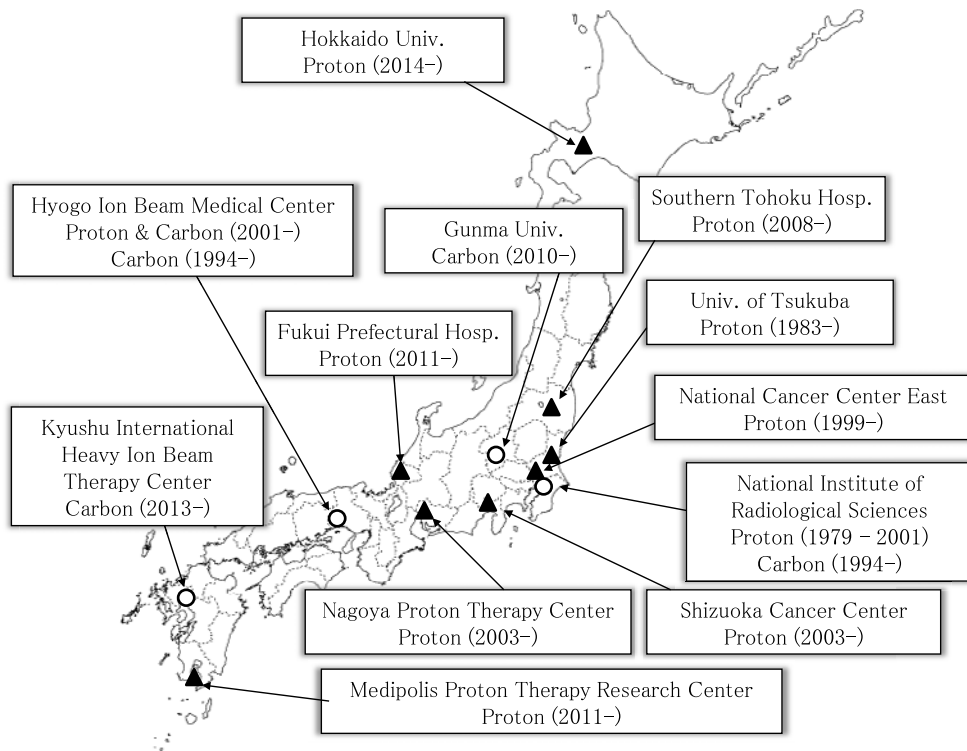


Figure 2. Charged particle therapy facilities in Japan.

度によって異なることが知られている。それ故、高 LET 放射線である炭素イオン線の生物学的効果比 (RBE: relative biological effectiveness) は X 線の約 3 倍であ

り、低 LET 放射線の際に問題となる低酸素や細胞周期の影響はわずかとなるため、理論上、放射線抵抗性の腫瘍に対しても十分な効果を発揮できる。以上から、炭素

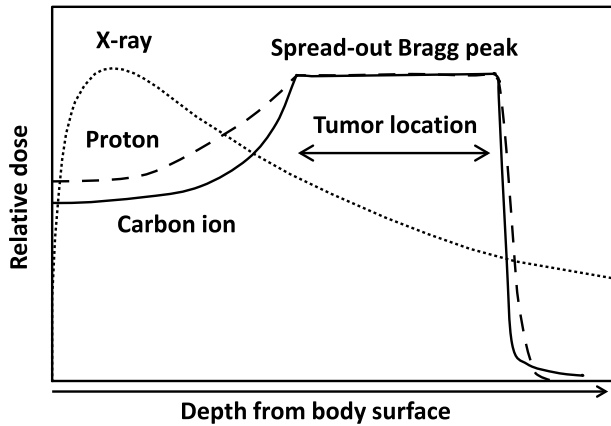


Figure 3. Differences in depth-dose curves for photons, protons and carbon ions.

イオン線は速中性子線と同様に放射線抵抗性の腫瘍に対しても十分な効果を発揮するとともに、速中性子線では問題となった有害事象の発生を良好な線量分布で回避することが期待できる理想的な放射線と考えることができる。

一方、陽子線はX線や $\gamma$ 線と同様に低LET放射線に属し、X線とほぼ当価のRBEを有する。それ故、炭素イオン線では腫瘍細胞のみならず正常組織にも強い生物学的効果があることが危惧されるが、陽子線ではこれまでX線で蓄積された正常組織に関する臨床データが治療法の決定に利用できる大きな利点がある。とくに、近年では進行肺がんはもちろん、進行頭頸部がんや食道がん、同時化学放射線療法が標準治療として行われているが、その際にも腫瘍や正常組織の化学療法併用による照射効果の増強効果を予測しやすいため、陽子線治療は炭素イオン線と比較すると安全に利用できると考えられるため、今後の展開として有利である。

### 肺がんの放射線治療の問題点とその克服

多くの疾患の放射線治療成績に照射線量が関係することが知られているが、早期肺がんでも線質を問わずに同様の関係が認められている。<sup>5,6</sup> とくに、以前に報告された通常分割照射の治療成績は不良であり、2003年に報告されたQiaoらのレビューでは治療5年後の全生存率は21%、<sup>7</sup> 自験例でも26%であった。<sup>8</sup> この最大の要因は線量不足と考えられるが、肺がんの放射線治療では肺そのものがリスク臓器であることに加えて、肝臓や腎臓と同様にそれほど高い線量でなくても肺臓炎などの重篤な障害を生じる可能性があるため、以前の照射技術では高線量を安全に投与することができなかつたことが影響している。事実、Tsujinoらの報告にあるように、<sup>9</sup> 胸部照射後の肺障害の発生に線量容積効果があることが明白と

なり、V5-30 (5~30 Gy 照射される正常肺の容積の割合) や平均肺線量など、比較的低い線量がその発生に重要であることが示されてきた。それ故、リスク臓器である肺の照射容積を大幅に減少しつつ、腫瘍に対する照射線量を増加することが早期肺がんの放射線治療成績を向上するために必須の条件となる。このような背景から、線量集中性の高い体幹部定位放射線照射技術が開発されるとともに、呼吸のタイミングに同調あるいは追いつながら照射する技術を用いることで、照射範囲を可能な限り小さくできるピンポイント照射が、早期肺がんにも広く臨床応用できるようになった。<sup>10</sup> 従来の治療法と比較して、定位照射の良好な局所制御率および生存率のデータ蓄積に伴い、<sup>11</sup> 肺癌診療ガイドラインでも「医学的に手術不能なI期非小細胞肺がん」に対する放射線治療では、体幹部定位放射線治療 (SBRT: stereotactic body radiation therapy) などの線量の集中性を高める高精度放射線照射技術を用いることが推奨されるに至った。

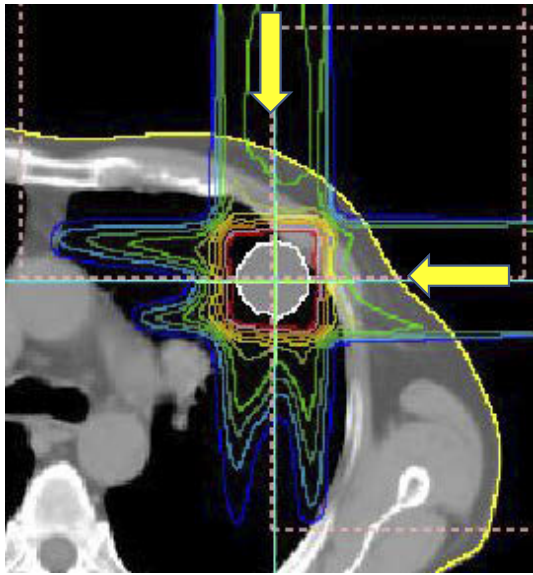
### I期肺がんに対する粒子線治療の役割

現在、国内でも広く浸透しているI期非小細胞肺がんに対するX線を用いたSBRTは1991年にBlomgrenらにより、国内では植松らによって1994年に開始された。前述したように、肺がんの放射線治療では腫瘍が呼吸とともに動くため、当時は呼吸調整法と同時に、動きを抑制する固定法の開発と照射位置の照合法の確立が課題であった。一方、荷電粒子線を用いた肺がんに対する根治照射は、X線を用いた定位照射が全国に広く浸透する前である1980~90年代にはすでに臨床応用され、とくに手術不能と判断された患者の根治的治療として期待されてきた。<sup>3,12</sup> 筑波大学では1983年に臨床研究が開始され、当初からCT治療計画を採用していたことに加え、1987年には独自の呼吸同期法を開発した。X線よりも早い時期にこうした試みが行われてきた事実には大変驚かされる (Figure 1)。

肺がんや肝臓がんのように、標的周囲の正常な肺や肝臓そのものがそれほど高い線量でなくても機能障害を生じる可能性がある部位への照射の際には、リスク臓器となる肺や肝臓の照射容積を大幅に減少しつつ、腫瘍に対する照射線量を増加することが治療の成功の鍵となる。この点で、2~3の少ないビーム数で良好な線量分布を形成できる粒子線治療のメリットは大きい。<sup>14</sup>

しかしながら、肝臓がんの場合の標的の周囲は肝実質であるのに対し肺がんでは標的が肺内の空気中で囲まれていることは、粒子線治療のメリットを生かしにくいといった問題点がある。荷電された粒子は肝臓のような実質臓器では、正確に標的の奥でビームを止めることができるが、空気では粒子の飛程が大きくなるため、Figure

4のように標的を超えて肺を通過してしまう。すなわち、肺がんの粒子線治療では、その最大のメリットである線量集中性を損なうことになる。I期肺がんに対するSBRTの良好な治療成績が報告されるようになってきたことも加わり、X線によるSBRTに対する粒子線治療の優位性があるか否かの論議が積極的にされるようになった。比較試験が存在しないために、その問いに対する明確な答えはないが、Gruttersらはメタ解析によって、粒子線治療による局所制御や生存率はconventionalな方法と比較すると良好であるものの、SBRTに対する優位



**Figure 4.** Dose distribution of proton therapy for lung cancer using two ports.

性はないと結論付けている。<sup>13</sup> この論文で採用された粒子線治療に関する論文の多くが2000年前後であり、1980年代から90年代前半に治療された症例が相当の割合で含まれていることは、照射技術だけでなく、画像診断法にも違いがあるため、結果の解釈には注意を払うべきである。加えて、粒子線ではT2症例の割合が高いことや、Gruttersらの報告の数年後には粒子線治療成績として解析に用いられた同じ施設も含めて、明らかに良好な新しいデータが報告されている。

一方、これまでに報告されたSBRTと粒子線治療後のGrade 3以上の肺毒性の頻度についてTable 1に示す。<sup>10,14-25</sup> SBRTでは施設によってその確率にばらつきがあるが、治療後に酸素吸入が必要となるような肺障害が0~28%に生じることが報告されている。一方で、粒子線治療では0~8%であり、施設間の差が少ないことが特徴である。これは粒子線治療では腫瘍の大きさや形状による影響が少ないことが反映していると考えられる。

#### I期肺がんに対する粒子線治療の良い適応とは何か？

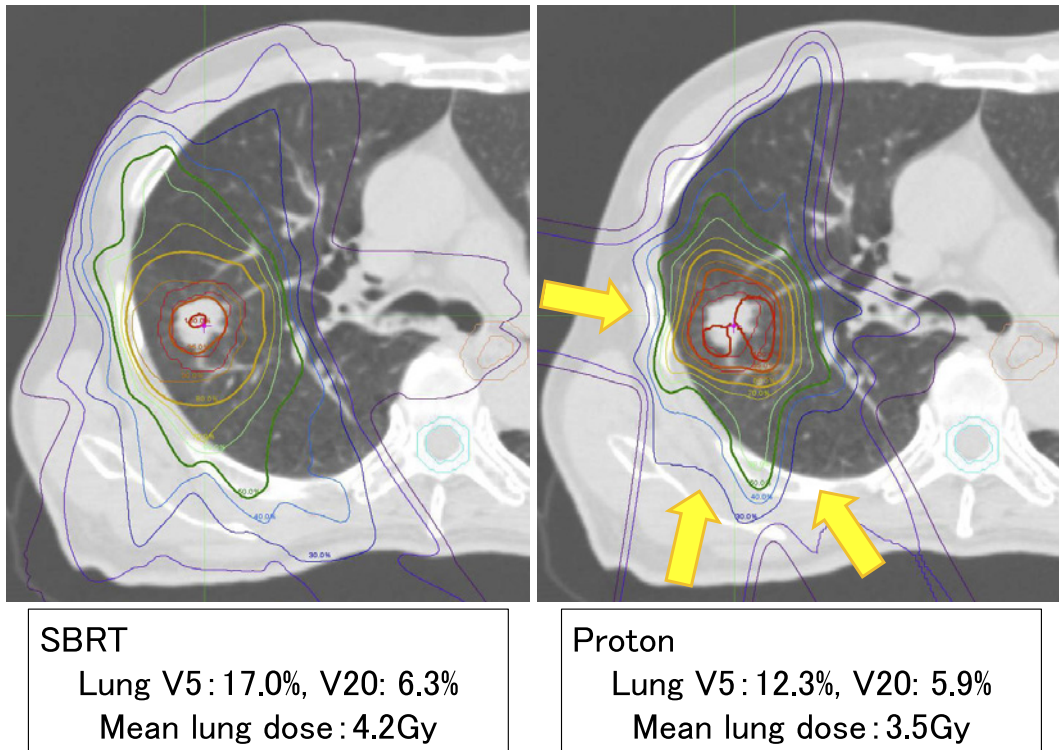
上述してきたような背景を考慮し、I期肺がんに対してどのような症例が粒子線治療の良い適応かについて次に検討したい。文献的な考察を加えながら、筆者らの施設で実際にX線による定位照射を施行した症例に対する陽子線を用いた模擬治療計画を行い、とくに腫瘍の大きさと存在部位について考察する。

Kadoyaらは陽子線治療とSBRTの線量分布を比較し、陽子線は正常肺の線量が有意にSBRTよりも低減できること、とくに低線量ではその差が顕著であることを

**Table 1.** Incidence of Grade 3 Radiation-induced Lung Morbidities According to the Treatment Method

	Author	Year	No. of patients	Incidence (%)	Median follow-up time (months)
SBRT*	Nagata	2005	45	0	30
	Hoyer	2006	40	10	29
	Timmerman	2006	70	20	17
	Zimmermann	2006	68	6	18
	Baumann	2006	57	28	35
	Fakiris	2009	40	10	50
	Ricardi	2010	62	3	28
	Timmerman	2010	55	13	34
Proton	Nihei	2006	37	8	24
	Nakayama	2010	51	4	18
	Fujii	2013	70	0	25
	Bush	2013	111	0	48
Carbon-ion	Miyamoto	2007	79	0	39

\*SBRT: stereotactic body radiation therapy.



**Figure 5.** Comparison of the dose distributions of SBRT and proton therapy for a small-sized peripheral tumor.

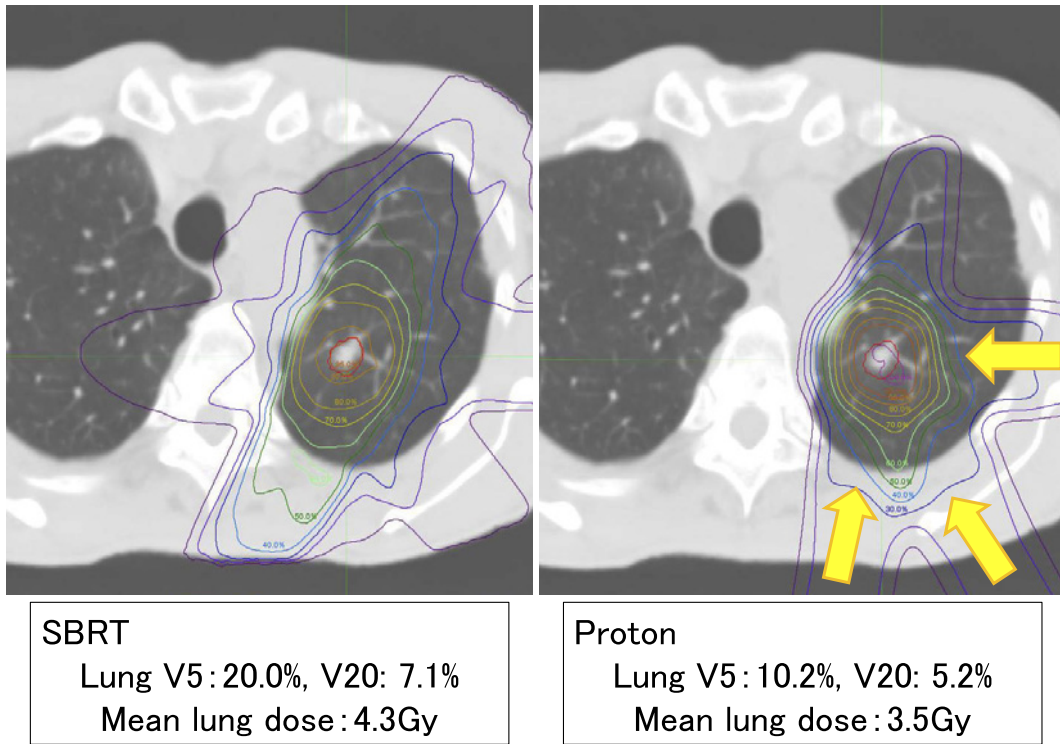
報告した.<sup>26</sup> また、腫瘍径が大きくなるに従ってその差が大きくなる傾向があることも示している。経験的にも、肺に対する粒子線治療では腫瘍径の小さな腫瘍の場合には無駄な線量の割合が予想よりも大きい。これは、前述したように、ビームが標的で止まりにくいことが影響している。一方で、腫瘍径が3 cmを超える場合、SBRTでは正常肺の照射容積が格段に増加するが、粒子線治療では正常肺に対する線量は増えるものの、SBRTでの増加率と比べると相対的に少なくなる。Figure 5で示す症例のように小型の腫瘍について線量分布を比較すると (Figure 5)、陽子線で確かに正常肺のV20は6.3%から5.9%に低下したものの、わずかに0.4%の改善が得られたのみであり、より低線量であるV5でも差は5%に満たない。以上から、Secoらが報告したように、<sup>27</sup> 小型の肺腫瘍に対しては粒子線治療の特徴を生かすにくいと考えられる。

次に部位による影響について検討する。Timmermanらによると、I期非小細胞肺癌に対するSBRTから2年後の重篤な障害は、末梢型の17%に対して中枢型では46%であり、中枢型腫瘍のSBRTはリスクが高いことが報告されている。<sup>15</sup> 一方で、Registerらの報告では、陽子線治療はビーム方向を上手に選択することで、気管支、食道および大血管などへの線量を調節できるため、中枢

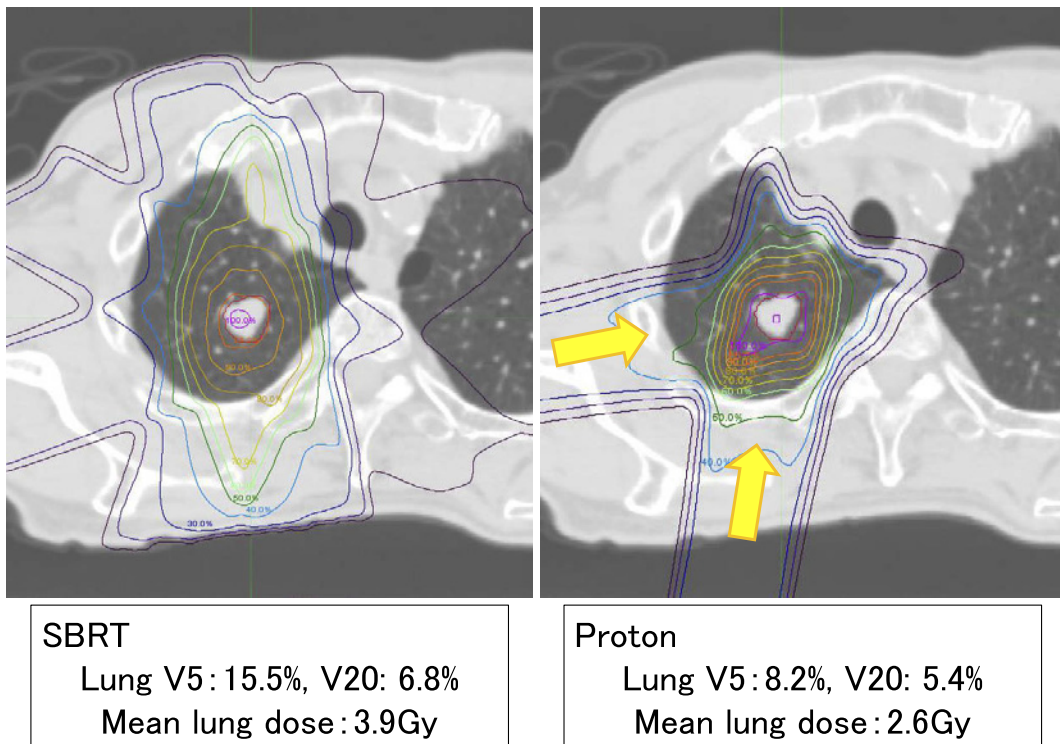
型腫瘍に対しても安全に根治線量を投与可能であることが示唆されている。<sup>28</sup> Figure 6のように、小型で中枢型の腫瘍の場合には、縦隔方向に向かうようなビームによって粒子を止め、正常肺の線量を減量しながら、縦隔に照射されない他のビームを用いることで気管支や食道の耐容線量内の治療が可能となる。その結果、正常肺のV5はSBRTで20.0%であったものが陽子線治療では10.2%と半減していることが理解できる。末梢型で小さな腫瘍である場合でも、病変が下葉にある場合では、粒子線治療のメリットが大きい場合がある。下葉肺癌では、標的周囲の正常肺の容積が大きいだけでなく、呼吸による動きも大きいため、標的に対する照射時のマージンは大きくなる傾向にある。陽子線治療では、肝臓や心臓に向かうビームを1方向用いることで、経験的にはV5-20がSBRTと比較して半減できる。一方で、肺尖部に存在する場合には周囲の正常肺が少ないために、陽子線を用いてもメリットは少ないことが多いが、気管や大血管などの線量を抑えることは可能である (Figure 7)。

形状による線量分布の影響については最後に少しだけ触れる。X線による定位照射の場合、不整形の腫瘍に対しては良好な線量分布が得られにくい傾向にあることが脳転移に対する定位照射で知られているように、肺癌に対するSBRTでもその特徴は同様である。一方、粒子





**Figure 6.** Dose distribution of SBRT and proton therapy for a small-sized tumor located close to the aorta and vertebra.



**Figure 7.** Dose distribution of SBRT and proton therapy for a small-sized tumor at the apex of the lung.

線治療は腫瘍の厚みを高線量域に一致させることができる上に、腫瘍の奥行きを調節できるため、腫瘍の形状による肺線量の影響はわずかである。

## 今後の展望

この20年間のX線治療技術の進歩に比べて、粒子線治療技術の向上は緩やかであった。しかし、粒子線治療施設が増加していることで、企業による研究開発も積極的に行われている。画像誘導による照射精度の向上やスポットスキャン技術の応用に加え、小型治療装置の開発も進んでいる。その成果の1つとして、炭素イオン線については、2010年に群馬大学、2013年には九州国際重粒子線がん治療センターに小型治療装置が導入され、神奈川県立がんセンターで建設中である。粒子線治療装置が小型になったことで、コスト面でもX線治療装置との従来の差は縮まりつつある。粒子線治療のもう1つの魅力は治療計画がシンプルであり、施設間格差が少ないことである。それ故、多施設共同のプロトコルが作成しやすい。また、今後は症例数の増加に伴ってさまざまな解析データが蓄積されると同時に、スタッフの育成も図られている。現在、粒子線治療は治療技術の刷新および有効性の確立に繋がる重要でかつ絶好の時期にあると考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 石川 仁, 橋本孝之, 牧島弘和, 水本斉志, 奥村敏之, 櫻井英幸. 高精度放射線治療の現状と Adaptive Therapy の展望: 前立腺がんに対する放射線治療を中心に. 医学物理. 2013;32:138-147.
2. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946;47:487-491.
3. Tsujii H, Tsuji H, Inada T, Maruhashi A, Hayakawa Y, Takada Y, et al. Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25:49-60.
4. 石川 仁, 辻比呂志, 辻井博彦. 最近の放射線治療法の進歩: 重粒子線治療—特に炭素イオン線治療の進歩. 癌と化学療法. 2006;33:444-449.
5. Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses—a review. *Cancer*. 1998;82:433-438.
6. Koto M, Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, Yamada S, Tsujii H. Local control and recurrence of stage I non-small cell lung cancer after carbon ion radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2004;71:147-156.
7. Qiao X, Tullgren O, Lax I, Sirzén F, Lewensohn R. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;41:1-11.
8. Ishikawa H, Nakayama Y, Kitamoto Y, Nonaka T, Kawamura H, Shirai K, et al. Effect of histologic type on recurrence pattern in radiation therapy for medically inoperable patients with stage I non-small-cell lung cancer. *Lung*. 2006;184:347-353.
9. Tsujino K, Hirota S, Endo M, Obayashi K, Kotani Y, Satouchi M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:110-115.
10. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1427-1431.
11. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81:1352-1358.
12. Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, et al. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:7-13.
13. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruysscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2010;95:32-40.
14. Hoyer M, Roed H, Hansen AT, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(Suppl):S128-S135.
15. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4833-4839.
16. Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, Thamm R, Nieder C, Schratzenstaller U, et al. Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol*. 2006;45:796-801.
17. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:677-682.
18. Baumann P, Nyman J, Lax I, Friesland S, Hoyer M, Rehn Ericsson S, et al. Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol*. 2006;45:787-795.
19. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer*. 2010;68:72-77.
20. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303: 1070-1076.



21. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:107-111.
22. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Satoh H, Tsuboi K, Ishikawa S, et al. Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer at the university of tsukuba. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:467-471.
23. Fujii O, Demizu Y, Hashimoto N, Araya M, Takagi M, Terashima K, et al. A retrospective comparison of proton therapy and carbon ion therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2013;109:32-37.
24. Bush DA, Cheek G, Zaheer S, Wallen J, Mirshahidi H, Katerelos A, et al. High-dose hypofractionated proton beam radiation therapy is safe and effective for central and peripheral early-stage non-small cell lung cancer: results of a 12-year experience at Loma Linda University Medical Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:964-968.
25. Miyamoto T, Baba M, Sugane T, Nakajima M, Yashiro T, Kagei K, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week. *J Thorac Oncol.* 2007;2:916-926.
26. Kadoya N, Obata Y, Kato T, Kagiya M, Nakamura T, Tomoda T, et al. Dose-volume comparison of proton radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1225-1231.
27. Seco J, Panahandeh HR, Westover K, Adams J, Willers H. Treatment of non-small cell lung cancer patients with proton beam-based stereotactic body radiotherapy: dosimetric comparison with photon plans highlights importance of range uncertainty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:354-361.
28. Register SP, Zhang X, Mohan R, Chang JY. Proton stereotactic body radiation therapy for clinically challenging cases of centrally and superiorly located stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:1015-1022.