

REVIEW ARTICLE

粒子線治療

石川 仁¹・大西かよ子¹・水本齊志¹・大城佳子¹・
齋藤 高¹・加沼玲子¹・奥村敏之¹・櫻井英幸¹

Particle Beam Therapy

Hitoshi Ishikawa¹; Kayoko Ohnishi¹; Masashi Mizumoto¹; Yoshiko Oshiro¹;
Takashi Saito¹; Reiko Kanuma¹; Toshiyuki Okumura¹; Hideyuki Sakurai¹

¹Department of Radiation Oncology, University of Tsukuba, Faculty of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Objective and Methods.** Particle therapy (PT) using protons and carbon ions has advantageous physical properties for radiotherapy (RT). We herein demonstrate the effectiveness and feasibility of PT for both early and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and discuss the future prospects of PT. **Results.** Stereotactic body radiation therapy (SBRT) and PT have dramatically improved the treatment outcomes for stage I lung cancer patients compared to conventional RT, and PT can further reduce the lung volumes irradiated at low to middle doses, a risk of developing radiation-induced lung injury (RILI) after thoracic RT, when the tumor diameter becomes particularly large. In fact, grade 3 lung morbidity rates after PT for stage I NSCLC were consistently very low irrespective of the T stage. To successfully treat locally advanced lung cancer, a larger irradiation field, a larger irradiation dose, and the concurrent use of chemotherapy are necessary, and it has a higher risk of developing severe lung morbidities. A recent randomized phase III study (RTOG0617) for stage III NSCLC did not show the effectiveness of concurrent chemoradiotherapy (CCRT) using a high irradiation dose (74 Gy/37 fr) compared with CCRT using standard dose irradiation, potentially due to a higher toxicity rate in the high-dose group. Conversely, the preliminary findings from phase II studies suggest the feasibility of CCRT at a total dose of 74 Gy using proton beams. Hence, a randomized phase III trial of high-dose CCRT for stage III NSCLC is now being performed to confirm the effectiveness of proton beam therapy. **Conclusions.** PT for both early and locally advanced NSCLC is an attractive RT method. Recent novel treatment techniques, such as a spot-scanning, will further allow us to spare the normal lung and reduce RILI after thoracic RT. The Japanese Radiation Oncology Study Group has elected to establish a particle therapy group, which will design and manage the future prospective study.

(JLCC. 2015;55:924-931)

KEY WORDS — Lung cancer, Particle beam radiotherapy, Chemoradiotherapy, 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.** 荷電粒子線は X 線に対して物理学的に有利な放射線である。I 期肺癌に対する定位照射、III 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法における粒子線治療成績と今後の展望について考察した。**結果.** I 期肺癌に対する粒子線治療は 2~4 方向の少ないビームで照射できるため、胸部照射で問題となる低~中線量で照射される肺の体積が少ない。とくに、腫瘍径

が大きくなると粒子線治療の有益性が高い。進行肺癌に対する放射線治療では I 期肺癌に比べて照射体積はるかに大きい上に、化学療法が同時併用される。X 線では示すことができなかった高線量照射 (74 Gy/37 fr) の有効性を陽子線治療で確認する目的で行われた日米の第 II 相試験では有望な成績が示されており、現在は X 線と陽子線での比較試験が行われている。**結論.** X 線での高

¹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 茨城県つくば市天王台 1-1-1 (e-mail: hishikawa@pmrc.

tsukuba.ac.jp)。

※第 55 回日本肺癌学会学術集会シンポジウム 6 「肺癌に対する高精度放射線治療の標準化に向けて」。

精度治療技術に加え、スキヤニングによる強度変調粒子線治療の臨床応用によって、将来の粒子線治療はさらに集中性の高い治療を提供できるようになる。比較試験の結果が待たれるが、本邦でも日本放射線腫瘍学研究機構に粒子線治療グループが設立され、前向きな多施設共通

のプロトコルを立案中である。質の高いエビデンスの蓄積によって、粒子線治療の真の有効性を示す時期を迎えている。

索引用語—— 肺がん、粒子線治療、化学放射線療法、線量体積ヒストグラム、放射線肺障害

はじめに

我が国における急速な人口の高齢化とがんの罹患数の増加によって、急増する高齢者のがん患者に対する低侵襲かつ根治性の高い治療の1つとして、放射線治療への期待が高まっている。¹ 一方で、放射線治療技術と画像診断学の進歩に加え、薬物療法の併用に関する多くの研究によって、数多くの疾患で放射線治療成績が飛躍的に向上した。^{1,2} とくに、標的に対して線量集中性を高める照射法と、照射の直前や照射中に画像情報を利用して標的に正確に照射する技術、すなわち画像誘導放射線治療 (IGRT: image-guided radiation therapy) を導入することで、腫瘍制御を高めるだけでなく、正常組織への照射体積を減じることが可能となった。

荷電粒子線を用いた治療は物理学的に線量集中性の高い放射線治療に臨床応用されてきた。^{1,3} とくに肺がんに対する放射線治療では肝臓がんの場合と同様に、腫瘍周囲に存在する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広範囲に照射されると機能障害を生じるため、⁴ これらの臓器の照射体積を低く抑えつつ、腫瘍に対して十分な線量を投与することが重要であり、少ないビーム数で定局的な治療が実現できる粒子線治療のメリットは大きい。^{1,3} 事実、I期肺がんに対する寡分割での粒子線治療はX線での定位照射が普及する以前から臨床応用され、とくに手術不能の患者に対する根治的治療として期待されてきた。^{5,6}

本稿では、以前に報告したI期肺がんの治療における粒子線治療の良好な適応について再検討するとともに、III期非小細胞肺がんに対する同時化学療法併用の陽子線治療成績を紹介し、進行肺がんに対する粒子線治療の可能性について考察する。

粒子線治療の特徴と現状

がん治療に使用される放射線は光子線と粒子線に大別される。このうち、陽子線や炭素イオン線に代表される荷電粒子線は光子線であるX線や非荷電粒子線である速中性子線とは物理学的特性が大きく異なる。^{1,3} 光子線や非荷電粒子線は体外から照射されると体表から数cmの部位で相対線量が最大となり、その奥では徐々に減弱

しながら体を貫通する。一方、荷電粒子線は任意の深さで粒子を止めることが可能であり、その直前で急峻な高線量域を形成するBragg peak (ブラッグ・ピーク) を有する。このピークを腫瘍の大きさに拡大することと腫瘍の位置に一致させることで、標的外の高線量領域を著しく減じることができる。^{1,3}

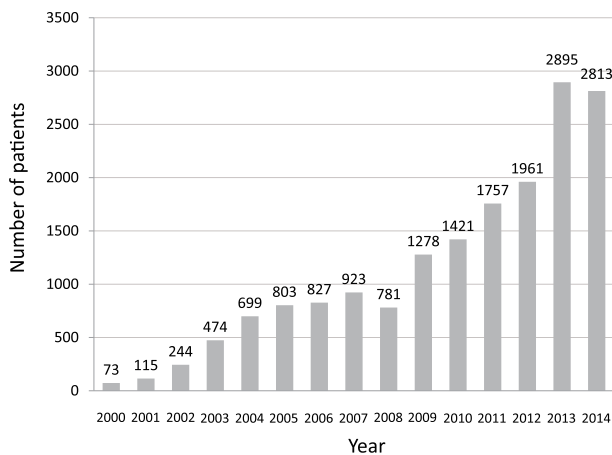
外部照射で臨床応用されている代表的な荷電粒子線である陽子線と炭素イオン線の生物学的効果に相違があることは以前に報告した。² 炭素イオン線は線エネルギー付与 (LET: linear energy transfer) が大きいため、生物学的効果が速中性子線と同様に高く、低酸素や細胞周期による照射効果への影響がX線と比較して少ないことが特徴である。一方、陽子線治療はX線と同様に低LET放射線であり、その生物学的効果がX線に類似する。このため、高LET放射線で危惧される正常組織への影響に関してはX線治療で蓄積された臨床データを応用できる点で陽子線治療は有利である。とくに、進行肺がんをはじめ、食道がんや頭頸部がんなど、放射線治療で化学療法の同時併用が標準治療とされている疾患では、正常組織に対する化学療法の照射効果への修飾を予測しやすいことは大きな利点である。^{3,7}

2015年6月現在、世界で53の粒子線治療施設が稼働しており、治療開始時期で分けると、1999年までの約30年間で15施設、2000年以降の10年間で14施設であったが、2010年以降の約5年間に24施設と急増している。我が国は粒子線治療の臨床研究に早くから着手し、この分野で世界を牽引してきたが、近年では建設数の増加は米国や中国など国外で目立つ。とくに米国では2015年に7施設で新規導入の予定であり、現有の施設数は我が国の13施設 (Table 1) を抜き、17施設である。

このように施設数の増加に伴い、粒子線治療件数は世界中で増加していることが予想されるが、日本粒子線治療臨床研究会による国内での年度別の陽子線治療患者数は約2800人である (Figure 1)。また、当施設における陽子線治療件数の内訳を疾患別に示す (Figure 2) と肺がんは3番目に多い疾患であるが、原発性肝がんや小児腫瘍などX線治療ではまれな疾患に対する治療件数が多いことが伺える。

Table 1. Facilities Using Charged Particle Therapy in Japan

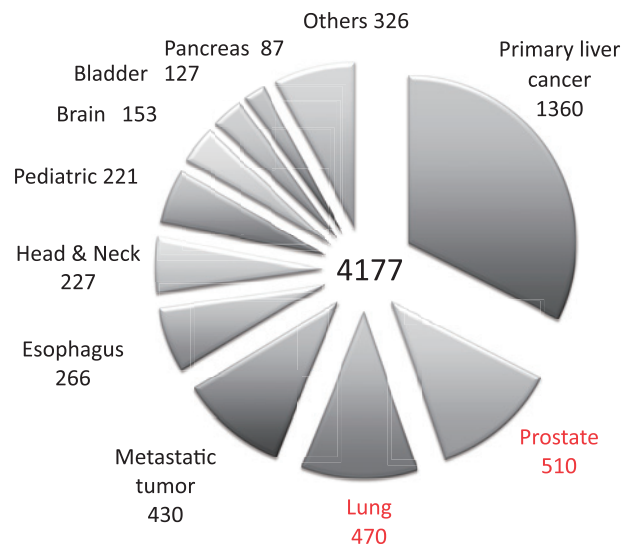
Facility	Source	Start of treatment
National Institute of Radiological Sciences	Proton	1979 (closed in 2001)
	Carbon	1994
University of Tsukuba	Proton	1983
National Cancer Center East	Proton	1999
Hyogo Ion Beam Medical Center	Proton & Carbon	2001
Shizuoka Cancer Center	Proton	2003
Southern Tohoku Hospital	Proton	2008
Gunma University	Carbon	2010
Fukui Prefectural Hospital	Proton	2011
Medipolis Proton Therapy and Research Center	Proton	2011
Nagoya Proton Therapy Center	Proton	2013
Kyushu International Heavy Ion Beam Therapy Center	Carbon	2013
Hokkaido University	Proton	2014
Aizawa Hospital	Proton	2014

**Figure 1.** Trend in the number of patients treated with proton therapy in Japan.

I 期肺癌に対する粒子線治療の役割

I 期肺癌に対する粒子線治療は X 線での定位照射が普及する以前から試みられてきた。筑波大学では CT を用いた陽子線治療計画を早くから導入していたが、腫瘍に対して確実に照射を行うことと正常肺の照射体積を減量することを目的として 1987 年に呼吸同期法を開発し、当時としては良好な治療成績を得ている。⁵ 一方、同時期に行われた X 線による通常分割照射の成績は不良であったが、その最大の要因は線量不足と考えられる。^{8,9}

現在では X 線による体幹部定位放射線治療 (SBRT: stereotactic body radiation therapy) により安全な線量増加が可能となった結果、手術成績に匹敵するような治療成績が報告されている。^{10,11} その一方で、頻度にはばらつきはあるものの、照射後に酸素吸入が必要とされる

**Figure 2.** The number of patients treated according to disease at the Proton Medical Research Center of the University of Tsukuba from April 1983 to March 2015.

肺障害が生じることも知られており (Table 2), とくに Fakiris らや Andratschke らの報告のように、対象に T2 症例が含まれる割合が高くなるとその頻度が高く、生存率も低下することが理解できる。対照的に粒子線治療成績の多くは SBRT の報告と比べて T2 症例の割合が高いが、Grade 3 以上の肺障害は一定して少ないことがわかる。¹¹⁻²³ Kadoya らは陽子線治療と SBRT の治療計画の差が腫瘍径に大きく左右されることを報告した。²⁴ 一般的に腫瘍の周囲が空気で囲まれている肺癌の粒子線治療では粒子が標的で止まりにくいいため、その最大の特徴である高い線量集中性の実現が難しい。したがって、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

Table 2. Incidence of Grade 3 Radiation-induced Lung Injury According to the Radiation Therapy Modality

Author	Year	Number of patients (T1/T2)	Median age (years)	Incidence (%)	3-year overall survival (%)	Median follow-up time (months)
SBRT*						
Baumann	2009	40/17	75	25	65	35
Fakiris	2009	34/36	NA	17	42	50
Timmerman	2010	44/11	72	16	56	34
Andratschke	2011	31/62	75	12	38	21
Onishi	2011	65/22	74	1	70	55
Shibamoto	2012	128/52	77	2	69	36
Ricardi	2014	155/41	75	2	68	30
Proton						
Nakayama	2010	30/28	76	4	78 [†]	18
Iwata [‡]	2013	0/70	75	3	58, 4-year	51
Fujii	2013	36/34	73, mean	0	72	25
Bush	2013	47/64	74	0	18-51, 4-year [§]	48
Makita	2015	43/13	77	1.5	81	34
Carbon						
Miyamoto	2007	42/37	75, mean	0	45, 5-year	39

*SBRT: stereotactic body radiation therapy, [†]progression-free survival, [‡]treated with proton or carbon-ion therapy, [§]results from a dose escalation from 51 Gy to 70 Gy, ^{||}not analyzed.

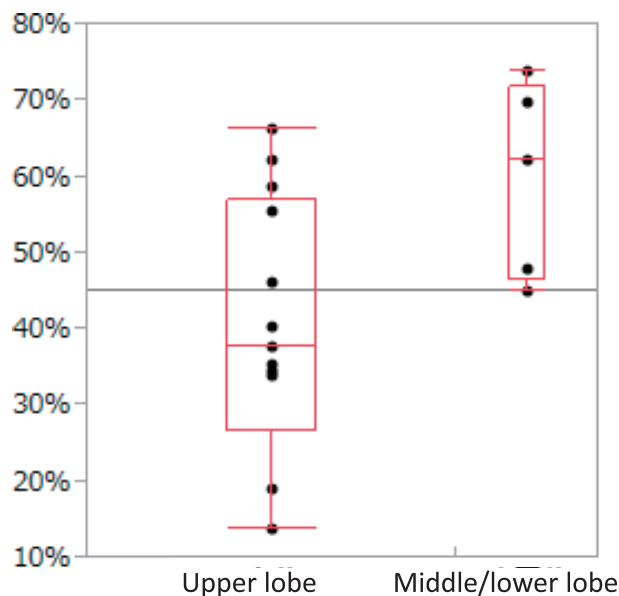
Table 3. Comparison of the Dose-volume Histogram Data in Patients with T1 Tumors

Parameter	SBRT*	Proton	p-value
V5 (%)	16.32 ± 4.56	8.92 ± 2.96	<0.0001
V10 (%)	11.19 ± 3.86	9.30 ± 2.60	0.0008
V20 (%)	6.70 ± 2.25	5.80 ± 1.94	0.0875
V30 (%)	4.16 ± 1.35	4.14 ± 1.26	0.5373
V40 (%)	2.69 ± 0.88	2.71 ± 0.88	1.000
Mean lung dose (Gy)	4.07 ± 1.05	2.80 ± 0.88	0.0002

*SBRT: stereotactic body radiation therapy.

く、SBRT との差が少ないものの、直径が 3 cm 程度を超えた場合、SBRT では正常肺の照射体積が格段に増加するのに対し、陽子線治療では腫瘍に対する無駄な線量は相対的に少なくなる。よって、I 期肺がんに対する放射線治療後の肺障害に関しては、T1 よりも T2 症例で粒子線治療の有効性が高いと考えられる。³

一方、T1 症例でどのような場合に粒子線治療のメリットがあるかについて、自施設で実際に SBRT を施行した 18 症例に対して、陽子線治療の模擬計画を行い、SBRT との線量分布を比較した結果を Table 3 に示す。陽子線では SBRT のように多数のビームを必要としないため、低い線量ほど SBRT との差が大きくなる。次に、SBRT による肺の V5 (5 Gy で照射される正常肺の体積の割合) が陽子線治療でどの程度減じることが可能であるかを検討した結果、中・下葉原発の症例では V5 の減少率は平均 59.8%、中央値 62.3% であったが、上葉原発ではそれ

**Figure 3.** Reduction of lung V5 in T1 lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy by proton beam therapy according to the tumor location.

ぞれ 39.8%、37.6% であった ($p=0.03$, Figure 3)。これは、上葉に比較して中・下葉のほうが腫瘍周囲の肺の体積が大きいことに加え、陽子線は肝臓や心臓に向かうビームを使用することで無駄な肺への照射を避けられることが反映していると考えられる。³ 前述したように、胸部照射後の肺障害の発生には線量体積効果があり、V5~20 などの低い線量で照射される肺の体積や平均肺

線量がその発生に重要であるため、T1 であっても、中・下葉に存在する腫瘍の場合には、とくに低肺機能の症例に対してより安全に治療が行えることが予想される。

切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する粒子線治療の可能性

次に局所進行肺癌に対する粒子線治療の可能性について述べる。切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する標準治療はプラチナ製剤を含む多剤併用化学療法を同時併用した胸部照射であるが、前述したI期肺癌に対する放射線治療の場合と比べて格段に難しい治療となる。I期肺癌と比べて腫瘍細胞量が数十倍となるため、腫瘍制御に必要な照射線量が増加する反面、腫瘍の進展範囲が広く照射範囲が大きくなることに加えて、化学療法の正常組織への修飾作用によって、正常組織の耐容線量が低くなる可能性が高いためである。すなわち、進行がんでは照射線量の増加が難しいのである。⁴

1990年代後半から放射線治療は3次元的な治療計画技術が普及し、さらに最近では画像を駆使した位置照合技術の向上により、精度の高い照射が提供できるようになった。それ故、十分満足な治療成績が得られていない進行肺癌に対する同時化学放射線療法の治療戦略として、有効な薬剤の開発とともに最新の治療技術を用いて照射線量を増加することがその突破口になるものと期待されてきた。ところが、Bradleyらが最近報告したIII期非小細胞肺癌に対するランダム化比較試験(RTOG0617)の結果はその期待を大きく裏切るものであった。²⁵ 照射線量に関しては標準線量として60 Gy、高線量として74 Gyを用い、カルボプラチンとパクリタキセルの化学療法にセツキシマブの上乗せ効果を検討した結果、主要評価項目である生存期間中央値は、標準線量群の28.7か月に対して高線量群では20.3か月であり、高線量群で有意に短かった。また、セツキシマブの上乗せ効果も認められないばかりか、Grade 3以上の有害事象の発生が高い上に、治療関連死数も高線量群あるいはセツキシマブ併用群で多い結果となった。この結果を踏まえて、現在の日本肺癌学会による肺癌診療ガイドラインでは、同時化学放射線療法時に74 Gyの高線量照射を行うことは勧められていない。

一方で、III期非小細胞肺癌に対する同時化学放射線療法での照射線量に関する最近の動向として、縦隔リンパ節に対する予防照射などを省略して照射範囲を狭くしながら線量増加を行うことで、治療成績の向上が得られたことを示す報告がある。^{26,27} これは、重篤な有害事象を生じない範囲で高線量の照射が可能であれば、治療成績の向上に結び付くことを示唆するものであり、この領域での陽子線治療の役割が注目されている。我々はII～

III期非小細胞肺癌症例に対して同じ条件下でX線と陽子線による治療計画の差を検討した結果を最近報告したが、平均肺線量や肺の照射体積はいずれも陽子線治療で有意に減少させることが可能であった。²⁸ さらに、これまで安全性に問題のあったN3症例に対する照射が陽子線治療を用いることにより、N1症例に対してX線照射を行った場合と同程度のリスクで根治照射が可能であると考えられた。

このような物理学的に有利な陽子線を用いた同時化学療法併用での高線量照射の安全性に関する検討結果は米国から報告されている。Changらの報告ではRTOG0617と同様にカルボプラチンとパクリタキセルを併用した74 Gyの陽子線高線量照射を44例に行い、Grade 3の肺障害は1例(2%)のみで生存期間中央値は29.4か月であった。²⁹ 生存期間に関してはRTOG0617での標準線量群の結果と大差がないが、IIIB期症例の割合はRTOG0617の34%に対して、この試験では52%と半数以上を占めている点が重要である。当施設でも同じ74 Gyの高線量照射を第II相試験としてIII期非小細胞肺癌15名(IIIB期11名)に行った。併用薬剤はシスプラチン+ビノレルビンとして、可視病変に対して縦隔リンパ節には66 Gy、原発巣には74 Gyの照射を行った(Figure 4)。その結果、Grade 3の肺臓炎は1例(7%)のみであり、生存期間中央値は26.7か月であった。³⁰

このように、陽子線治療による高線量照射は魅力的な治療戦略であり、X線治療との比較試験がデザインされた。2009年には、X線による強度変調放射線治療と陽子線治療とを比較する第II相試験(NCT00915005)が開始され、2014年に登録終了となった。現在はII～III期非小細胞肺癌に対して70 Gyによる第III相比較試験(RTOG1308)が進行中であり、これらの同時化学療法併用陽子線治療の有用性が数年後に確認されることになる。

今後の展開

粒子線治療には現在いくつかの問題がある。1つ目として、X線と比較すると多くの疾患でその有効性を示す研究成果が少ないと指摘されている。しかし、施設数や治療件数など、これまでの限られた条件下ではむしろ多くの研究成果が報告されていると考える。国内外での施設数の増加と治療件数の増加によって、肺癌のみならず、多くの疾患に対する前向きな多施設研究が可能となれば、自ずと質の高いエビデンスが蓄積されよう。

粒子線治療の照射技術の進歩はこれまで緩徐であった。施設数が少ないことは企業からみると魅力のない市場であるとも言える。また、粒子線が良好な線量集中性を有するが故に、強度変調照射あるいはIGRTなど昨今

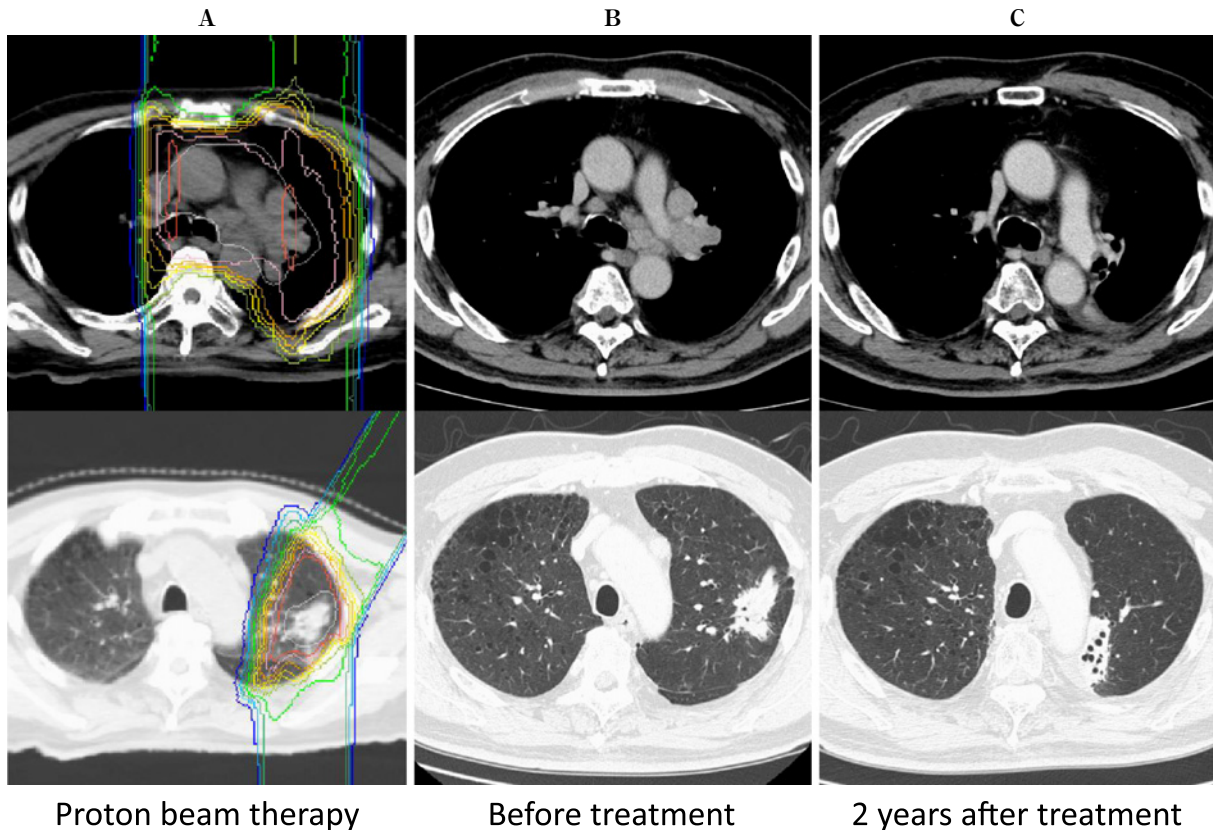


Figure 4. A long-term survivor with stage IIIB (T2aN3M0) lung cancer treated with high-dose (74 Gy/37 fr) proton beam therapy combined with chemotherapy. **A:** dose distribution of proton beam therapy, **B:** before treatment, **C:** 2 years after treatment.

の革新的な照射技術の開発は X 線治療で主に行われてきた経緯がある。それ故、現在 X 線で応用されている最新の技術を取り入れ、物理学的に有利な粒子線の特徴をさらに生かせるような技術が導入できれば現在の治療成績を凌駕できる可能性が高い。とくにスキャニング法を用いた強度変調粒子線治療の応用が期待される。最後に費用の問題である。現在は先進医療として行われているため、個人負担が原則であるが、本治療が全国に浸透し、有効性及び安全性が確固たるものになれば、将来的に保険診療に組み込まれる可能性もある。放射線治療では正常組織の被曝が問題となるが、画像診断でも可能な限り余計な被曝を避けることが重要であることは言うまでもない。その点では小児腫瘍に対する放射線治療では患児の発育障害や放射線誘発がんの問題があるため、たとえ低線量であっても正常組織に対する被曝を避ける必要がある。高額な治療費は、患児の父母に対しても精神的な面だけでなく経済的な負担をも強いることになる。粒子線治療が将来的に保険診療に組み込まれるためには、医療関係者だけでなく、粒子線治療のメリットや適応疾患を全国民に対して明らかにできるような説得力のあるエビ

デンスの構築を続けていくこと、それを実現できる環境を維持していくことが必要である。新しい治療技術開発とその臨床応用が進み、施設数と症例数の増加によるデータの蓄積とスタッフの育成が図られつつある現在、粒子線治療はその有効性を確立する重要な時期を迎えている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 石川 仁, 中山優子, 大西かよ子, 奥村敏之, 野中哲生, 櫻井英幸. 荷電粒子線治療: 陽子線と重粒子線. 腫瘍内科. 2014;13:101-109.
2. 石川 仁, 大西かよ子, 水本斉志, 大城佳子, 奥村敏之, 櫻井英幸. 粒子線治療 (陽子線治療, 重粒子線治療). 肺癌. 2014;54:917-925.
3. 石川 仁, 福光延吉, 大西かよ子, 水本斉志, 室伏景子, 沼尻晴子, 他. 局所進行癌に対する化学療法を併用した陽子線治療成績と展望. 癌と化学療法. 2015;42:148-153.
4. 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.
5. 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.
 6. 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.
 7. Ishikawa H, Hashimoto T, Moriwaki T, Hyodo I, Hisakura K, Terashima H, et al. Proton beam therapy combined with concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2015;35:1757-1762.
 8. 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.
 9. Ishikawa H, Nakayama Y, Kitamoto Y, Nonaka T, Kawamura K, 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.
 10. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007;2(Suppl 3):S94-S100.
 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. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:3290-3296.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Andratschke N, Zimmermann F, Boehm E, Schill S, Schoenkecht C, Thamm R, et al. Stereotactic radiotherapy of histologically proven inoperable stage I non-small cell lung cancer: patterns of failure. *Radiother Oncol.* 2011; 101:245-249.
 16. Shibamoto Y, Hashizume C, Baba F, Ayakawa S, Manabe Y, Nagai A, et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. *Cancer.* 2012;118:2078-2084.
 17. Ricardi U, Frezza G, Filippi AR, Badellino S, Levis M, Navarria P, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for stage I histologically proven non-small cell lung cancer: an Italian multicenter observational study. *Lung Cancer.* 2014;84:248-253.
 18. 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.
 19. Iwata H, Demizu Y, Fujii O, Terashima K, Mima M, Niwa Y, et al. Long-term outcome of proton therapy and carbon-ion therapy for large (T2a-T2bN0M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8:726-735.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Makita C, Nakamura T, Takada A, Takayama K, Suzuki M, Azami Y, et al. High-dose proton beam therapy for stage I non-small cell lung cancer: Clinical outcomes and prognostic factors. *Acta Oncol.* 2015;54:307-314.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:187-199.
 26. Yuan S, Sun X, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007;30:239-244.
 27. Chen M, Bao Y, Ma HL, Hu X, Wang J, Wang Y, et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Biomed Res Int.* 2013;2013:371819.
 28. Ohno T, Oshiro Y, Mizumoto M, Numajiri H, Ishikawa H, Okumura T, et al. Comparison of dose-volume histograms between proton beam and X-ray conformal radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Radiat Res.* 2015;56:128-133.
 29. Chang JY, Komaki R, Lu C, Wen HY, Allen PK, Tsao A, et al. Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2011;117:4707-4713.

30. Oshiro Y, Okumura T, Kurishima K, Homma S, Mizumoto M, Ishikawa H, et al. High-dose concurrent chemo-proton therapy for Stage III NSCLC: preliminary results of a Phase II study. *J Radiat Res.* 2014;55:959-965.