

INVITED REVIEW ARTICLE

## 肺癌粒子線治療の進歩

久保巨輝<sup>1</sup>・大野達也<sup>1</sup>

### Advances in Lung Cancer Particle Radiotherapy

Nobuteru Kubo<sup>1</sup>; Tatsuya Ohno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — Particle radiotherapy (proton radiotherapy and carbon ion radiotherapy) is a type of radiotherapy, and in recent years the number of facilities offering this treatment has increased significantly worldwide. Japan has a large number of particle radiotherapy facilities, and since 2016, a prospective national registry study has been initiated for all cases. Data from this prospective registry study have indicated favorable treatment outcomes in the real world, especially for stage I lung cancer. In addition, particle radiotherapy has been reported to be relatively safe for lung cancer patients with interstitial lung disease, who are often difficult to treat in clinical practice. For locally advanced lung cancer, the effectiveness of particle radiotherapy in combination with immunotherapy has not yet been clearly established. Particle radiotherapy is expected to improve local control and reduce the incidence of pneumonitis, which is associated with difficulty continuing immunotherapy. In the present report, we will discuss the future prospects together with the clinical results obtained so far.

(JLCC. 2024;64:63-69)

**KEY WORDS** — Particle radiotherapy, Proton radiotherapy, Carbon ion radiotherapy, Non small cell lung cancer

Corresponding author: Nobuteru Kubo.

**要旨** — 粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）は放射線治療の一種であり，治療施設数は世界的に大幅に増加している．本邦は粒子線治療施設数が多く，更には2016年からは全例の前向き登録試験を開始している．近年，この前向き登録によるデータからI期肺癌の良好な治療成績がreal worldのデータとして報告されている．また臨床現場で治療方針に難渋することが多い間質性肺疾患合併肺癌に対して比較的安全に治療できることが報

告されている．局所進行肺癌に対する粒子線治療に関しては特に免疫療法併用時の成績はまだ検討段階である．免疫療法併用困難となる肺臓炎の抑制や，局所制御の向上などが粒子線治療には期待されている．これまで明らかにされている知見とともに今後の肺癌に対する粒子線治療の展望に関して述べたい．

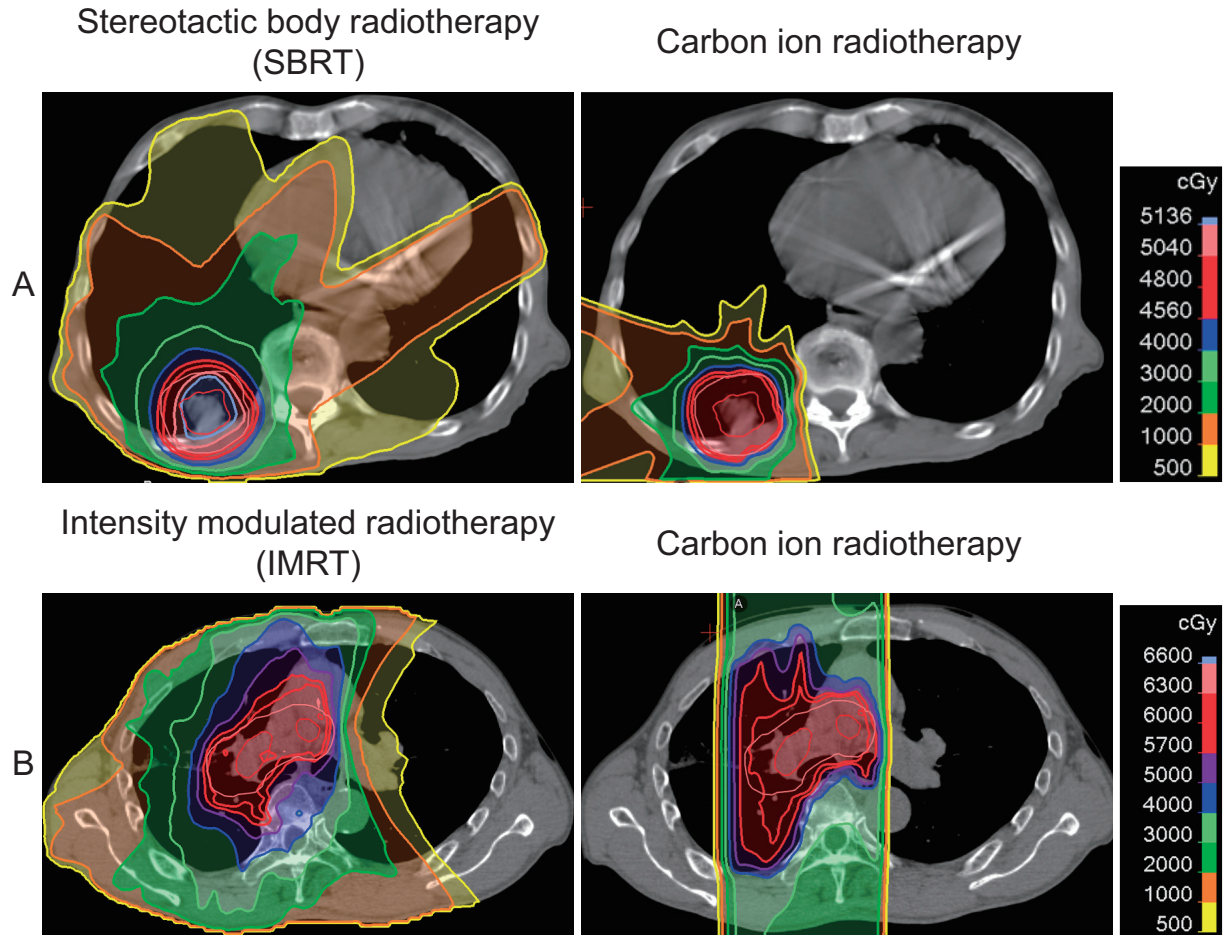
**索引用語** — 粒子線治療，陽子線治療，炭素イオン線治療，非小細胞肺癌

### 粒子線治療の特徴と現状

通常の放射線治療はX線または電子線を用いるが，粒子線治療では陽子（陽子線治療）または炭素イオン（重粒子線治療）を用いる．粒子線治療の物理的な特徴はBragg Peakがある点である．X線の特性として腫瘍の奥にある正常臓器にも高線量が照射されてしまうが，粒子線では腫瘍への線量を落とさずに腫瘍の奥にある正常臓

器への線量を下げることが可能である．Figure 1Aは，I期肺癌に対する定位放射線治療（SBRT）と重粒子線治療の線量分布，Figure 1Bは局所進行肺癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）と重粒子線治療の線量分布を示す．いずれも5 Gy（500 cGy）以上照射される領域を示している．X線治療では，照射技術の発達により高線量域は腫瘍に集中できるようになってきたが，低～中線量は比較的広い範囲に照射される．粒子線治療では，X線治

<sup>1</sup>群馬大学大学院医学系研究科腫瘍放射線学.  
論文責任者：久保巨輝.



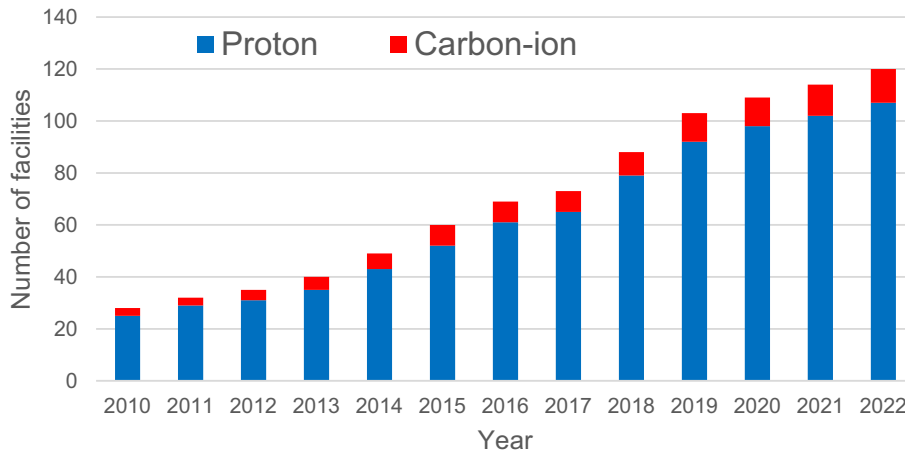
**Figure 1.** The comparison of the dose distributions for X-ray and carbon ion radiotherapy. (A) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) and carbon ion radiotherapy were administered for stage IA3 (T1cN0M0) lung cancer. A dose of 48 Gy or Gy (RBE) was prescribed to 95% of cases with the same planning target volume (PTV). (B) Intensity modulated radiotherapy (IMRT) and carbon ion radiotherapy were administered for stage IIIC (T4N3M0) lung cancer. A dose of 60 Gy or Gy (RBE) was prescribed to 95% of cases with the same PTV. The gross tumor volume and PTV are indicated in red and pink, respectively.

療と比較して少ない方向からのビームで腫瘍に集中した線量分布を作成することができ、低～中線量域はX線と比較して少ない。<sup>1,2</sup> これは、肺臓炎などの有害事象低減に有利である。更に生物学的な特徴として、重粒子線治療ではX線抵抗性の腫瘍に対しても効果が期待されている。<sup>3</sup> 粒子線治療施設はX線治療施設より建設費用が高額であり、ごく限られた施設で行われてきたが、技術の進歩とともにその関心が高まり、全世界の粒子線治療施設数は2010年では28施設であったのに対し、2022年には120施設と4倍以上に増加した (Figure 2)。<sup>4</sup> 本邦は粒子線治療施設が多く、2023年の時点で25カ所の施設 (重粒子線：6カ所、陽子線：18カ所、重粒子と陽子線の両方：1カ所) が存在する。従来、本邦の粒子線治療は全症例を保険外診療 (先進医療または自由診療) として実施されてきたが、2016年以降は徐々に保険診療の

対象となる疾患が増え、粒子線全体としては保険診療として治療される疾患の割合が多くなっているのが現状である。2024年1月時点で先進医療として実施されている肺癌についても、保険収載を目指した努力が続けられている。現在の粒子線治療は、日本放射線腫瘍学会に承認された統一治療方針に基づいたスケジュールで行われている。統一治療方針に関しては、日本放射線腫瘍学会のホームページで公開されている。

### I期肺癌に対する粒子線治療

これまでのI期肺癌に対する粒子線治療の報告は単施設の研究が多かったが、2016年から本邦の粒子線治療施設では前向きレジストリ登録が開始された。この登録試験には全粒子線治療施設が参加しており、本邦で治療された粒子線治療症例が全て登録されている。これにより



**Figure 2.** Number of particle radiotherapy facilities worldwide.

粒子線治療の real world のデータを示すことができるようになった。近年、このレジストリ登録のデータを用いた解析結果が報告され始めてきている。

### 手術可能 I 期非小細胞癌

前向きレジストリに登録され、陽子線で治療された手術可能な 138 症例の解析では、3 年全生存率は 93.9%、3 年無増悪生存率は 79.0% と良好な成績であった。また Grade 3 以上の有害事象は認めなかった。<sup>5</sup> 重粒子線治療された手術可能な 136 症例の解析では、5 年全生存率、原病生存率、無増悪生存率、局所制御率はそれぞれ 81.8%、91.2%、65.9%、95.8% であった。病期別の 5 年全生存率では、IA1 期 93.7%、IA2 期 82.6%、IA3 期 71.7%、IB 期 77.7% と報告されている。Grade 3 以上の有害事象は、放射線肺炎 Grade 3 を 1 例 (0.7%) に認めたのみであった。多変量解析の結果では年齢が予後因子であり、77 歳未満の 80 症例に限った解析では、5 年全生存率、原病生存率、無増悪生存率、局所制御率はそれぞれ 90.8%、93.7%、76.7%、94.6% であった。<sup>6</sup> 2010 年肺癌外科切除例の全国集計に関する肺癌登録合同委員会報告では、手術後の 5 年全生存率は IA1 期 91.6%、IA2 期 81.4%、IA3 期 74.8%、IB 期 71.5% と報告されており、全生存率だけをみれば遜色ない結果となっている。<sup>7</sup> しかしながら、粒子線治療の治療時期は 2016 年から 2018 年の症例であり、治療時期が手術の 2010 年と 5 年以上ずれている。この期間は多くの分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などが保険収載された時期と重なっている。また、粒子線治療では手術可能症例としているが、実際の手術症例と比較すると年齢が 5 歳以上高く、その点でも解釈に注意を要する。X 線との比較で言えば、2023 年に発表された本邦の 399 症例を解析した手術可能 I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の多施設調査では 5 年全生

率が 64.3% であったことを考慮すると、<sup>8</sup> 重粒子線治療のレジストリ登録の報告は real world のデータとしては良好な結果であった。しかし粒子線治療は先進医療として治療されていることもあり、国民健康保険の枠組みで治療されている定位放射線治療とでは患者背景が異なる可能性が存在する。

手術可能症例に対して粒子線治療を含む放射線治療が手術と比較して非劣性かどうかは未だ解決していない課題である。粒子線治療より普及している定位放射線治療においても手術不能症例だけではなく、手術拒否症例に行われることもあり、手術との比較が望まれている。これまで定位放射線治療と手術を直接比較する試験はいくつか実施されてきたが、患者登録が進まず、完遂できていない。英国で手術と定位放射線治療のランダム化比較試験が実現可能かどうか検証した研究では、手術か放射線治療のどちらを好むかは患者により決まっているため、ランダム化比較試験は難しいと結論されている。<sup>9</sup> 今後は傾向スコアマッチングなどを用いた比較が行われることが期待されるが、患者背景をどこまで調整できるかは検討が必要と思われる。一方で、同じ放射線治療である粒子線治療と定位放射線治療との直接の比較も行われていない。単施設での傾向スコアマッチングを用いた後方視的解析では定位放射線治療と比較して重粒子線治療で有意に全生存率、局所制御率が良好であったが、症例数が少ない研究であることに注意が必要である。また、先進医療として治療している粒子線治療と保険診療として治療した定位放射線治療という点では患者背景を調整することはできない。<sup>10</sup>

### 手術不能 I 期非小細胞肺癌と間質性肺疾患合併肺癌

前向きレジストリに登録され、重粒子線で治療された手術不能な 95 例を解析した報告では 3 年全生存率、原病



**Table 1.** Clinical Results of Particle Radiotherapy for Early-stage NSCLC

Author	Year	Stage	Number of patients (operable/inoperable)	Median age (years)	3-year overall survival	Grade 3 or greater radiation pneumonitis
Proton						
Harada	2023	T1-2aN0M0	138 (138/0)	NA	93.9%	0 (0%)
Saito	2021	T1-2N0M0	110 (56/54)	76	78.2%	6 (5.4%)
Ohnishi	2020	T1-T2aN0M0	669 (351/294)	76	79.5%	12 (1.8%)
Carbon						
Kubo	2023	T1-T2aN0M0	136 (136/0)	74	89.3%	1 (0.7%)
Kubo	2023	T1-T2aN0M0	95 (0/95)	77	59.3%	2 (2.1%)
Ono	2020	T1-2N0M0	57 (35/22)	75	91.2%	0 (0%)

**Table 2.** Radiation Pneumonitis After Radiotherapy for Early-stage NSCLC with Interstitial Lung Disease

Author	Year	Modality	Number of patients	Median or mean age (years)	Grade 3 or greater radiation pneumonitis	Grade 5 radiation pneumonitis
Yoshitake	2015	SBRT	18	75	7 (38.9%)	3 (16.7%)
Ueki	2015	SBRT	20	78.4	2 (10.0%)	0 (0%)
Onishi	2018	SBRT	242	77	30 (12.4%)	17 (7.0%)
Hashimoto	2022	Proton	29	77	2 (6.9%)	0 (0%)
Saito	2021	Proton	17	79	1 (5.9%)	0 (0%)
Okano	2021	Carbon	26	76	1 (3.8%)	0 (0%)
Okano	2023	Carbon	30	77	1 (3.3%)	0 (0%)

生存率はそれぞれ 59.3% と 77.1% であった。26% の症例で間質性肺炎を合併していたが、Grade 4 以上の有害事象は認めず、Grade 2 以上の放射線肺臓炎は 3 例 (3.2%) と比較的安全に治療できていた。<sup>11</sup> 近年の本邦における粒子線治療の報告を Table 1 に示す。<sup>5,6,11-14</sup> 手術可能症例の割合が試験によって異なり、全生存率のばらつきはあるが、粒子線治療では概ね良好な成績が報告されている。また粒子線治療を受ける症例の年齢の中央値は 75 歳前後であり、高齢者が治療対象となっていることが多い現状が読み取れる。

I 期肺癌に対する粒子線治療に期待される病態の 1 つに間質性肺疾患合併肺癌の治療がある。間質性肺疾患合併肺癌は放射線治療後に放射線肺臓炎または間質性肺炎の急性増悪が起りやすいことが知られている。間質性肺疾患合併肺癌に対する定位放射線治療後の Grade 3 以上の肺臓炎の発症率は近年の本邦からの報告でも 10.0~38.9% と高いことが知られている。また Grade 5 の割合も 0~16.7% と間質性肺疾患を合併していない肺癌に対する定位放射線治療と比較して高い。本邦の放射線治療を行っている 47 施設で間質性肺疾患合併肺癌に対するアンケート調査が 2020 年に報告されている。それによる

と、17% の施設では間質性肺疾患合併肺癌は放射線治療の適応外としており、適応外としていなくても大部分の施設では慎重な適応の判断を必要としている。<sup>15</sup> 本邦からの間質性肺疾患合併肺癌に対する粒子線治療施設からの報告では Grade 3 以上の肺臓炎の発症割合は 3.3~6.9% と比較的安全に治療ができている。この理由の 1 つとしては、肺の低~中線量域の低下が挙げられる。<sup>1</sup> 実際の臨床現場においても定位放射線治療が困難であることを理由に粒子線治療施設に紹介されることを経験する。その一方で、間質性肺疾患は多様な疾患を含有しており、報告している試験ごとに定義が異なっている点は注意する必要がある。また症例数も 20~30 例程度の試験が多く、多数例のまとまった研究が少ない。Table 2 に間質性肺疾患合併肺癌に対する本邦における定位放射線治療 (SBRT) と粒子線治療の肺臓炎の発症率を示す。<sup>12,16-21</sup>

### 局所進行肺癌に対する粒子線治療

III 期非小細胞肺癌の X 線治療では、標準的な照射線量である 60 Gy 群と、より高い線量を用いた 74 Gy 群と比較した第 III 相比較試験が行われたが、高線量群は予後改善に寄与せず、かえって生存率が低下したと報告さ

**Table 3.** Clinical Trial of Particle Radiotherapy for Locally Advanced NSCLC in ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)

ID	Title	Status
NCT03132532	Platinum Doublet Chemotherapy and Proton Beam Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery	Active, not recruiting
NCT01770418	A Phase I/II Study of Hypofractionated Proton Therapy for Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer	Active, not recruiting
NCT03087760	Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer	Active, not recruiting
NCT01993810	Comparing Photon Therapy To Proton Therapy To Treat Patients With Lung Cancer	Active, not recruiting
NCT05229614	Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease (ICONIC)	Recruiting
NCT01629498	Image-Guided, Intensity-Modulated Photon or Proton Beam Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III Non-small Cell Lung Cancer	Recruiting
NCT06008730	Proton Beam Radiation Therapy After Treatment for Resected N2 Non-Small Cell Lung Cancer	Not yet recruiting
NCT05548504	Heterogeneously Hypofractionated Radiotherapy for Locally Advanced NSCLC (HERAN2)	Not yet recruiting

れた。<sup>22</sup> この試験では、高線量群において正常臓器(心臓や肺など)への線量増加が生存率低下の一因と考えられた。X線治療では線量増加の意義は否定されたが、粒子線治療では正常臓器への線量増加を避けることができると考えられているため、粒子線治療の高線量照射の意義に関しては未だ検証段階にある。またPACIFIC試験によってX線治療では免疫チェックポイント阻害薬の併用が手術不能なIII期肺癌においては標準治療となった。<sup>23</sup> その一方で、放射線肺臓炎などにより免疫チェックポイント阻害薬を併用できなかつたり、完遂できなかつたりする症例も少なくないことが報告されている。放射線肺臓炎は正常肺への線量の多寡によって発症頻度が増えることが知られており、線量分布に優れる粒子線により放射線肺臓炎の頻度が低下することが期待される。これまで陽子線はX線と生物学的な効果が類似しているために、X線治療で併用された薬物療法が積極的に使用されてきた。2011年にMD Anderson Cancer Centerより、III期非小細胞肺癌に対して、74 Gy (RBE)/37分割の陽子線治療と化学療法を併用した第II相試験の結果が報告された。生存期間中央値は29.4カ月と良好な成績であり、Grade 3の有害事象が肺、食道、皮膚にみられたもののGrade 4以上の重篤な事象は認められなかった。<sup>24</sup> 一方、静岡県立がんセンターで行われた線量増加試験では、74 Gy (RBE)群でGrade 3の食道瘻孔が1例にみられ、至適線量として66 Gy (RBE)が推奨されている。<sup>25</sup> X線治療との比較として、陽子線治療とX線治療(IMRT)との無作為化第II相試験がMD Anderson Cancer CenterとMassachusetts General Hospitalを中

心に行われた。陽子線治療は57例、IMRTは92例登録された。主要評価項目は、Grade 3以上の肺臓炎または局所再発であったが、陽子線による明らかな治療効果の改善は認められなかった。<sup>26</sup> 現在、米国放射線腫瘍グループでは、全生存率をエンドポイントとして陽子線治療とX線治療の第III相比較試験(RTOG1308)が行われている。照射線量は、陽子線治療が70 Gy (RBE)、X線治療では70 Gyを用い、どちらもプラチナダブルットの化学療法を併用する。この第III相試験において、局所進行肺癌における陽子線治療の高線量照射の有効性が明らかになると期待される。既に330例の登録が終了しており、2026年に主要評価項目の解析結果が判明する予定である。一方、重粒子線治療はこれまで併用療法を用いない単独治療の報告が多かった。IIA~IIIA期に対する第I/II相試験では、分割回数を16回に固定した総線量68 Gy (RBE)から76 Gy (RBE)までの線量増加試験が行われた。76 Gy (RBE)群でGrade 3の肺臓炎と気管食道瘻が出現し、至適線量は72 Gy (RBE)とされた。全例の2年の局所制御率は93.1%、2年の全生存率は51.9%であった。N0症例の23症例では、2年の局所制御率は100%、2年の全生存率は69%と良好であった。<sup>27</sup> 23例のT2b~T4N0M0の局所進行肺癌に対する重粒子線単独治療では、2年の局所制御率は81%、2年全生存率は70%であった。Grade 2以上の放射線肺臓炎は認められず良好な成績であった。<sup>28</sup> 化学療法非適応のIII期肺癌に対する重粒子線治療単独の第I相試験では、6例が登録され全例で局所制御が得られた。2年の全生存率は50%であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。<sup>29</sup>

臨床試験登録データベースである ClinicalTrials.gov に 2024 年 1 月時点で登録されている局所進行非小細胞肺癌に対する粒子線治療の進行中の第 II 相または III 相臨床試験を Table 3 に示す。幾つかの臨床試験では免疫療法との併用が試みられており、どのような結果が出るか興味深い。

## 今後の展望

本邦だけではなく世界的にも粒子線治療施設数は増加しているが、X線治療施設数のまだ1割にも満たない。現実的には全ての肺癌患者を粒子線で治療することは不可能であり、現時点で粒子線治療に期待される役割は他治療困難症例への対応と考えられる。I期肺癌では間質性肺疾患合併肺癌などの低肺機能症例や、手術不能で腫瘍径が大きく、定位放射線治療で局所制御が困難な症例などへの適用が期待される。一方、局所進行肺癌に対するX線治療では、PACIFIC試験によって生存率の大幅な向上が認められた。しかしながらPACIFIC試験においても最も再発部位が多いのは肺とリンパ節領域であり、<sup>23</sup> 遠隔転移の制御が向上している中、局所治療の意義が再度注目されている。粒子線治療はX線治療と比較し腫瘍に集中して照射可能であり、薬物療法併用時の局所制御向上が期待される。また、X線治療では肺臓炎により免疫チェックポイント阻害薬が併用できない、または継続困難となる状況が報告されており、粒子線治療による肺臓炎リスクの減少により、併用薬物療法のコンプライアンスが改善できる可能性がある。近年、手術症例においては術後の薬物療法として分子標的薬が有効とする報告が出てきている。<sup>30</sup> 今後は放射線治療後にも新規薬物療法の併用が検討されていくことが予想され、心肺毒性が少ない治療という利点が更に活かされていくべきと考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：大野達也 [研究費・助成金などの総額]株式会社日立製作所, 千代田テクノ株式会社

## REFERENCES

- Ebara T, Shimada H, Kawamura H, Shirai K, Saito JI, Kawashima M, et al. Dosimetric analysis between carbon ion radiotherapy and stereotactic body radiotherapy in stage I lung cancer. *Anticancer Res.* 2014;34:5099-5104.
- Kubo N, Saitoh JI, Shimada H, Shirai K, Kawamura H, Ohno T, et al. Dosimetric comparison of carbon ion and X-ray radiotherapy for Stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Radiat Res.* 2016;57:548-554.
- Kamada T, Tsujii H, Blakely EA, Debus J, De Neve W, Durante M, et al. Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years of clinical experience. *Lancet Oncol.* 2015;16:e93-e100.
- Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). <https://www.ptcog.site/> (アクセス確認日 2023/12/11)
- Harada H, Suefuji H, Mori K, Ishikawa H, Nakamura M, Tokumaru S, et al. Proton and Carbon Ion Radiotherapy for Operable Early-Stage Lung Cancer: 3-Year Results of a Prospective Nationwide Registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;117(Suppl 1):e23.
- Kubo N, Suefuji H, Nakajima M, Tokumaru S, Okano N, Yoshida D, et al. Five-Year Survival Outcomes After Carbon-Ion Radiotherapy for Operable Stage I NSCLC: A Japanese National Registry Study (J-CROS-LUNG). *J Thorac Oncol.* 2023; in press.
- Okami J, Shintani Y, Okumura M, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, et al. Demographics, Safety and Quality, and Prognostic Information in Both the Seventh and Eighth Editions of the TNM Classification in 18,973 Surgical Cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database in 2010. *J Thorac Oncol.* 2019;14:212-222.
- Onishi H, Shioyama Y, Matsumoto Y, Matsuo Y, Miyakawa A, Yamashita H, et al. Real-World Results of Stereotactic Body Radiotherapy for 399 Medically Operable Patients with Stage I Histology-Proven Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers.* 2023;15:4382.
- Franks KN, McParland L, Webster J, Baldwin DR, Sebag-Montefiore D, Evison M, et al. SABRTooth: a randomised controlled feasibility study of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) with surgery in patients with peripheral stage I nonsmall cell lung cancer considered to be at higher risk of complications from surgical resection. *Eur Respir J.* 2020;56:2000118.
- Miyasaka Y, Komatsu S, Abe T, Kubo N, Okano N, Shibuya K, et al. Comparison of Oncologic Outcomes between Carbon Ion Radiotherapy and Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers.* 2021;13:176.
- Kubo N, Suefuji H, Nakajima M, Tokumaru S, Okano N, Yoshida D, et al. Clinical results of carbon ion radiotherapy for inoperable stage I non-small cell lung cancer: A Japanese national registry study (J-CROS-LUNG). *Radiother Oncol.* 2023;183:109640.
- Saito T, Ohnishi K, Ishikawa H, Nakamura M, Hoshiai S, Numajiri H, et al. Hypofractionated Proton Beam Therapy for cT1-2N0M0 Non-small Cell Lung Cancer Patients With Interstitial Lung Disease. *Anticancer Res.* 2021;41:5635-5642.
- Ohnishi K, Nakamura N, Harada H, Tokumaru S, Wada H, Arimura T, et al. Proton Beam Therapy for Histologically or Clinically Diagnosed Stage I Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): The First Nationwide Retrospective Study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106:82-89.
- Ono T, Yamamoto N, Nomoto A, Nakajima M, Isozaki Y, Kasuya G, et al. Long Term Results of Single-Fraction Carbon-Ion Radiotherapy for Non-small Cell Lung Cancer. *Cancers.* 2020;13:112.
- Hagiwara Y, Nakayama Y, Kudo S, Hayakawa T, Nakamura N, Kitamoto Y, et al. Nationwide survey of ra-

- diation therapy in Japan for lung cancer complicated with interstitial lung disease. *J Radiat Res.* 2020;61:563-574.
16. Yoshitake T, Shioyama Y, Asai K, Nakamura K, Sasaki T, Ohga S, et al. Impact of Interstitial Changes on Radiation Pneumonitis After Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2015;35:4909-4913.
  17. Ueki N, Matsuo Y, Togashi Y, Kubo T, Shibuya K, Iizuka Y, et al. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:116-125.
  18. Onishi H, Yamashita H, Shioyama Y, Matsumoto Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Pulmonary Interstitial Change: High Incidence of Fatal Radiation Pneumonitis in a Retrospective Multi-Institutional Study. *Cancers.* 2018;10:257.
  19. Hashimoto S, Iwata H, Hattori Y, Nakajima K, Nomura K, Hayashi K, et al. Outcomes of proton therapy for non-small cell lung cancer in patients with interstitial pneumonia. *Radiat Oncol.* 2022;17:56.
  20. Okano N, Kubo N, Yamaguchi K, Kouno S, Miyasaka Y, Mizukami T, et al. Efficacy and Safety of Carbon-Ion Radiotherapy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer with Coexisting Interstitial Lung Disease. *Cancers.* 2021;13:4204.
  21. Okano N, Suefuji H, Nakajima M, Tokumaru S, Kubo N, Yoshida D, et al. Clinical results of carbon-ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer with concomitant interstitial lung disease: a Japanese national registry study (J-CROS-LUNG). *J Radiat Res.* 2023;64(Supplement\_1):i2-i7.
  22. 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.
  23. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40:1301-1311.
  24. 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.
  25. Harada H, Fuji H, Ono A, Kenmotsu H, Naito T, Yamashita H, et al. Dose escalation study of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2016;107:1018-1021.
  26. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly MS, Fossella FV, et al. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:1813-1822.
  27. Takahashi W, Nakajima M, Yamamoto N, Yamashita H, Nakagawa K, Miyamoto T, et al. A prospective nonrandomized phase I/II study of carbon ion radiotherapy in a favorable subset of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer.* 2015;121:1321-1327.
  28. Shirai K, Kawashima M, Saitoh JI, Abe T, Fukata K, Shigeta Y, et al. Clinical outcomes using carbon-ion radiotherapy and dose-volume histogram comparison between carbon-ion radiotherapy and photon therapy for T2b-4N0M0 non-small cell lung cancer-A pilot study. *PLoS One.* 2017;12:e0175589.
  29. Saitoh JI, Shirai K, Abe T, Kubo N, Ebara T, Ohno T, et al. A Phase I Study of Hypofractionated Carbon-ion Radiotherapy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2018;38:885-891.
  30. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2023;389:137-147.