

บทบาทการใช้ Proton therapy ในมะเร็งปอดชนิด Non small cell

พญ.ตนิตา กานตันถนอมิต

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การรักษา มะเร็งปอดชนิด Non small cell (NSCLC) ในระยะที่ไม่แพร่กระจายประกอบด้วย การรักษาหลายชนิดทั้งการผ่าตัด หรือการฉายรังสีซึ่งเป็นการรักษาโรคเฉพาะที่ นอกจากนี้ยังอาจมีการใช้ยาเคมีบำบัดหรือยาภูมิคุ้มกันบำบัด ร่วมด้วยตามระยะของโรค ทั้งนี้เพื่อลดอัตราการแพร่กระจายของโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ผู้ป่วยส่วนมากมักจะมีการลุกลามของโรคเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ (locally advanced stage) การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดนับเป็นการรักษาหลัก (concurrent chemoradiation) จากการศึกษาของ RTOG 0617 ซึ่งเป็นการวิจัยระยะที่3 (randomized phase 3) ในผู้ป่วยNSCLC ระยะที่ 3 โดยได้รับการฉายรังสีปริมาณ 60 เกรย์ร่วมกับเคมีบำบัด (concurrent carboplatin and paclitaxel weekly และ adjuvant 2 cycles) มีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย 28 เดือน และมีอัตราการกำเริบของโรคเฉพาะที่ 40-50% ที่ 5 ปี และพบว่าไม่มีประโยชน์ในการพยายามเพิ่มปริมาณรังสีถึง 74 เกรย์เพื่อหวังลดการกำเริบของโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต โดยอัตราการกำเริบเฉพาะที่ไม่แตกต่างกันแต่พบอัตราการเสียชีวิตที่ไม่เกี่ยวกับโรคมะเร็งสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสีขนาดสูง ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากการรักษาและพบว่าปริมาณรังสีที่หัวใจได้รับนั้นมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ^[1] นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาพบว่าภาวะปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ต่ำระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดนั้นสัมพันธ์กับโอกาสการรอดชีวิตที่ต่ำลงในมะเร็งหลายชนิดเช่นมะเร็งปอด หลอดอาหาร ศีรษะและลำคอ ทางเดินอาหารและปากมดลูก^[2-5] ซึ่งแนวทางในการลดผลข้างเคียงจากรังสีที่สำคัญที่สุด คือ ลดปริมาณรังสีในบริเวณที่ไม่เกี่ยวข้องออกไป การฉายรังสีโปรตอนมีการกระจายของรังสีที่มีลักษณะพิเศษที่ต่างจากรังสีโฟตอน สามารถลดปริมาณรังสีในอวัยวะข้างเคียงและเพิ่มปริมาณรังสีไปยังบริเวณรอยโรค เพื่อเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่ ลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสี

และเพิ่มคุณภาพชีวิต อย่างไรก็ตามการศึกษาทางคลินิกถึงผลการรักษาของโปรตอนยังมีจำกัดโดยเฉพาะหลักฐานการศึกษาทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างรังสีโปรตอนและรังสีโฟตอน

ปัจจุบันมีเครื่องฉายรังสีโปรตอน 89 แห่งทั่วโลก โดย 28 แห่งตั้งอยู่ในทวีปเอเชียได้แก่ ญี่ปุ่น จีน เกาหลีใต้และไต้หวัน โดยคาดว่าภายในปี 2020 จะมีเพิ่มอีกประมาณ 30 แห่งในเอเชียรวมถึงประเทศไทย นอกเหนือจากการเพิ่มของจำนวนเครื่องฉายรังสีโปรตอนนั้นคือ การพัฒนาทางเทคนิคของรังสีโปรตอนที่มีความแม่นยำมากขึ้น อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยรังสีโปรตอนยังมีต้นทุนและค่าใช้จ่ายที่สูงมากเมื่อเทียบกับรังสีโฟตอนที่ทันสมัยที่สุด ดังนั้นงานวิจัยทางคลินิกจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งในการหาคำตอบของประโยชน์ที่ได้รับรวมถึงข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยรังสีโปรตอน ในที่นี้จะขอรวบรวมเกี่ยวกับหลักการและเหตุผล ความท้าทายในการใช้รังสีโปรตอน รวมถึงหลักฐานทางคลินิกในมะเร็งปอด

การเปรียบเทียบการกระจายของปริมาณรังสีและผลทางชีววิทยาของอนุภาครังสี (charged particle)

การรักษาด้วยอนุภาครังสีได้แก่ รังสีโปรตอน หรือรังสีคาร์บอน มีลักษณะและคุณสมบัติเฉพาะได้แก่ การกำหนดปริมาณรังสีที่ระยะความลึกใดๆ (depth dose) สามารถทำได้โดยปริมาณรังสีตลอดระยะทางเข้าจะมีปริมาณต่ำคงที่จนถึงความลึกที่ต้องการจึงเกิดการ spread-out Bragg peak (SOBP) และจากนั้นรังสีจะลดลงอย่างรวดเร็ว^[6,7] ในเครื่องฉายรังสีโปรตอนแบบ passively scattering proton therapy (PSPT) จะใช้ range modulation wheel, compensators และ beam apertures ในการกำหนดการกระจาย Bragg peak (SOBP) เพื่อให้เกิดการ conform ของรังสีกับบริเวณที่ต้องการฉาย ในขณะที่เครื่องฉายอีกแบบคือ pencil beam scanning proton therapy จะใช้ magnetic scanning และการกำหนดพลังงานของลำรังสี

(sequence of energies) เพื่อควบคุมทิศทางและระยะของลำรังสี โดยบริเวณที่มีรอยโรคจะได้รับปริมาณรังสีทีละชั้น ชั้นละหนึ่งพลังงาน (scanned layer by layer with one layer per energy) ซึ่งเทคนิคหลังนี้จะง่ายต่อการควบคุมการกำหนดปริมาณรังสีในบริเวณต่างๆ และสามารถนำมาใช้ทำ intensity-modulated proton therapy (IMPT) ซึ่งนับเป็นความก้าวหน้าและทันสมัยที่สุดของการรักษาด้วยรังสีโปรตอน ซึ่งมีหลายการศึกษาเปรียบเทียบการวางแผนรังสีที่แสดงให้เห็นข้อได้เปรียบของการใช้เทคนิคปรับความเข้มของรังสีโปรตอน (IMPT) ที่ดีกว่าการใช้รังสีโฟตอนปรับความเข้ม (IMRT)^[8]

ผลของอนุภาครังสีทางชีววิทยาขึ้นกับพลังงานที่อนุภาคถ่ายเทออกมา (Linear energy transfer-LET) สำหรับอนุภาครังสีชนิดโปรตอนและฮีเลียม นั้น ค่าการถ่ายเทพลังงาน (LET) นั้นมีค่าใกล้เคียงกับรังสีโฟตอนดังนั้นประสิทธิภาพของรังสีทางชีววิทยา (Relative biological

effectiveness-RBE) ของรังสีโปรตอนจึงใกล้เคียงกับรังสีโฟตอนด้วย โดยค่า RBE ของรังสีโปรตอน : รังสีโฟตอนเท่ากับ 1.1^[9, 10] สำหรับอนุภาครังสีขนาดใหญ่เช่น คาร์บอน จะมีค่าพลังงานที่สูงและผลต่อการทำลายเซลล์ที่สูงกว่า โดยค่า RBE ประมาณ 1.5-3 อย่างไรก็ตามไม่เพียงแต่ชนิดของอนุภาครังสี ยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อค่า RBE เช่น ปริมาณรังสีที่ใช้ต่อการฉาย 1 ครั้ง (dose per fraction), ปริมาณรังสีทั้งหมดที่ใช้ (total dose), ค่าการถ่ายเทพลังงาน (LET), ชนิดของเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสี^[11, 12]

อนุภาคโปรตอนจะมีระยะที่คงที่ในเนื้อเยื่อ (finite range in tissue) และค่า RBE ที่บริเวณส่วนปลายทางรังสีจะสูงกว่าส่วนต้นทาง (Higher RBE at the distal edge of the beam) ซึ่งลักษณะทั้งสองนี้ส่งผลให้อนุภาคโปรตอนมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงตำแหน่ง (tumor position) ของก้อนมะเร็งในปอดซึ่งมีการเคลื่อนไหวตามการหายใจและความแตกต่างของเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ (differences in tissue density and composition) ในช่องปอด สามารถใช้การเพิ่มขอบเขตเพื่อให้ครอบคลุมการเคลื่อนไหวของก้อนและความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดจากการเคลื่อนที่ของอนุภาคหรือการ set up อย่างไรก็ตามการมีซอฟต์แวร์ในการวางแผนรังสีที่เรียกว่า robust optimization ใน IMPT สามารถคำนวณและลดความคลาดเคลื่อนต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้อย่างแม่นยำ^[13, 14]

การนำมาใช้ทางคลินิกในมะเร็งปอดระยะเริ่มต้น (Early stage NSCLC)

หลักฐานการศึกษาของการรักษาด้วยรังสีโปรตอน ส่วนมากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง retrospective, single-institution หรือเป็น national database หรือ single-arm prospective studies อย่างไรก็ตามไม่นานมานี้เริ่มมีผลการศึกษาแบบสุ่มมากขึ้น (prospective randomized trails)

ตัวอย่างผลการรักษาด้วยโปรตอนในมะเร็งปอด NSCLC ระยะเริ่มต้นดังในตารางที่ 1 โดยมีการศึกษาในระยะที่ 2^[15] พบว่าการเพิ่มปริมาณรังสีสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะเริ่มต้นจำนวน 111 ราย (47 ราย T1 และ 64 ราย T2, 40% เป็น central lesions 60% เป็น peripheral lesions) ปริมาณรังสีที่ศูนย์กลางก้อนมะเร็งได้รับการทดสอบเริ่มต้นที่ 51 เกรย์ และเพิ่มสูงสุดที่ 70 เกรย์ใน 10 ครั้ง ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 4 ปี พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดปอดอักเสบไม่แตกต่างกันและการเพิ่มปริมาณรังสีสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี โดยคิดเป็น 18% เมื่อใช้รังสี 51 เกรย์, 32% เมื่อใช้รังสี 60 เกรย์และ 51% เมื่อใช้รังสี 70 เกรย์ และสำหรับก้อนมะเร็ง peripheral T1 มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่เป็น 96% และอัตราการรอดชีวิตเป็น 60% ซึ่งให้ผลใกล้เคียงกับการศึกษาของ Timmerman และคณะที่ใช้รังสีโฟตอนด้วยเทคนิครังสีศัลยกรรม (Stereotactic ablative radiotherapy –SABR)^[16, 17] นอกจากนี้ พบว่าก้อนมะเร็ง T2 จะได้ผลการรักษาที่ดีขึ้นเมื่อได้รับปริมาณรังสีที่สูงขึ้นเป็น 70 เกรย์ โดยขนาดของก้อนมะเร็งเป็นปัจจัยที่มีผลทั้งต่อการควบคุมโรคเฉพาะที่และโอกาสรอดชีวิต ขณะที่ตำแหน่ง

ตารางที่ 1 รวบรวมการศึกษาทางคลินิกของการใช้รังสีอนุภาคในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะเริ่มต้น

ผู้วิจัย	ระยะโรค	Dose/No.of Fx	OS	LC	PFS	Comments
Iwata 2010 ^[25]	IA (n=42) IB (n=38)	Protons: 60 CGE in 10F (n=37), 80 CGE in 20F (n=20), Carbon ions: 52.8 CGE in 4F (n=23)	3-yr 75%	82%	N/A	Dose prescribed to center of tumor No difference in clinical outcomes between Carbon vs Proton
Nakayama 2010 ^[26]	IA (n=30) IB (n=28)	Protons: 66 CGE in 10F for peripheral tumors (n=41), 72.6 CGE in 22F for central tumors (n=17)	2-yr 98%	97%	2-yr 89% 3-yr 79%	
Bush 2013 ^[15]	IA (n=47) IB (n=64)	51 CGE in 10F (n=29), 60 CGE in 10F (n=56), 70 CGE in 10F (n=26)	4-yr: 51Gy, 18%; 60Gy, 32%; 70Gy, 51%	4-yr T1 70Gy, 91% T1 60Gy, 86%	N/A	Radiation dose not corrected to RBE; dose prescribed to center of ITV; 95% coverage to target
Iwata 2013 ^[27]	T2A (n=43) T2B (n=27)	Protons: 60 CGE in 10F (n=20), 80 CGE in 20F (n=14), 66 CGE in 10F (n=8), 70.2 CGE in 26F (n=1) Carbon ions: 52.8 CGE in 4F (n=16), 66 CGE in 10F (n=8), 68.4 CGE in 9F (n=3)	4-yr 58%	75%	46%	Dose prescribed to center of tumor; Treatment plans for both Proton and Carbon were made and DVH were compared for every patients. No difference in clinical outcomes between Carbon vs Proton

ตารางที่ 1 (ต่อ) รวบรวมการศึกษาทางคลินิกของการใช้รังสีอนุภาคในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะเริ่มต้น

ผู้วิจัย	ระยะโรค	Dose/No.of Fx	OS	LC	PFS	Comments
Fujii 2013 ^[28]	IA (n=62) IB (n=49)	Protons: 60 CGE in 10F (n=35), 80 CGE in 20F (n=16), 66 CGE in 10F (n=10), 52.8 CGE in 4F (n=7), 70.2 CGE in 26F (n=2) Carbon ions: 52.8 CGE in 4F (n=30), 66 CGE in 10F (n=7), 68.4 CGE in 9F (n=3) 70.2 CGE in 26F (n=1)	Protons: 3-yr 72% Carbons: 3-yr 76%	Protons: 3-yr 81% IB 72%) Carbons: 3-yr 78% IA 80%, IB 73%)	Protons: 3-yr 44% Carbons: 3-yr 53%	No difference in clinical outcomes between Carbon vs Proton
Kanemoto 2014 ^[29]	IA (n=59) IB (n=21)	66 CGE in 10-12F for peripheral tumors (n=59), 72.6 CGE in 22F for central tumors (n=21)	5-yr 66%	82%	53%	
Makita 2015 ^[18]	IA (n=43) IB (n=13)	66 CGE in 10F for peripheral tumors (n=32), 80 CGE in 25F for central tumors (n=24)	3-yr 81%	96%	73%	Dose prescribed to 90% PTV

OS=overall survival rate, LC=local control rate, PFS=Progression free survival rate, CGE=computable general equilibrium, DVH=dose volume histogram, F=fraction, ITV=internal target volume, N/A= not addressed,

ของก้อนมะเร็งไม่ว่าจะเป็น central lesion หรือ peripheral lesion ไม่ส่งผลกระทบต่อผลการรักษา

การศึกษาในระยะที่ 2 ของ Makita^[18] ในผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ 1 จำนวน 56 ราย (43 ราย T1 และ 13 ราย T2) ใช้ปริมาณรังสี 66 เกรย์ใน 10 ครั้งสำหรับ peripheral lesion และ 80 เกรย์ ใน 25 ครั้งสำหรับ central lesion (24 ราย) โดยปริมาณรังสีต้องครอบคลุมอย่างน้อย 90%ของบริเวณที่ต้องการ (planning target volume) พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับ

81% และการควบคุมโรคเฉพาะที่เท่ากับ 96% การเกิดปอดอักเสบระดับ 2 พบได้ 13% และระดับ 3 พบ 1.5% ล่าสุดมีการศึกษาในระยะที่ 1 ร่วมกันระหว่างหลายสถาบันในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ 1 โดยใช้ปริมาณรังสี 60 เกรย์ใน 8 ครั้ง ซึ่งยังคงรอดติดตามผลการรักษา^[19]

การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Chi และคณะ^[20] เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีโพตอนด้วยเทคนิครังสีศัลยกรรม (SABR) กับการฉายรังสีโปรตอน พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่

แตกต่างกันในการรักษาด้วยรังสีโฟตอน SABR นั้น ได้ผลการรักษาที่ดีและเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC ระยะเริ่มต้นที่ไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด โดยมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 80-96% อัตรารอดชีวิต 55%^[21, 22] และเป็นที่น่าทึ่งกันว่าปริมาณรังสีทางชีววิทยา (biological effective dose) ที่มากกว่า 105 เกรย์ 10 ช่วยให้การรักษาดีขึ้น^[23] โดยเฉพาะอย่างยิ่งในก้อนมะเร็งขนาดใหญ่การใช้ปริมาณรังสีทางชีววิทยาที่มากกว่า 150 เกรย์ 10 ช่วยเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิต^[24] ในการเพิ่มปริมาณรังสีสำหรับก้อนมะเร็งที่เป็น peripheral lesion นั้น มีโอกาสทำได้อย่างปลอดภัยกว่าก้อนมะเร็งที่เป็น central lesion เนื่องจากมีข้อจำกัดของปริมาณรังสีต่ออวัยวะสำคัญที่อยู่รอบข้าง ได้แก่ หลอดลมทั้งส่วนต้นและส่วนปลาย หลอดเลือดใหญ่ หัวใจ หลอดอาหาร และไขสันหลัง^[16] ในกรณีนี้เมื่อการใช้รังสีโฟตอนทำได้อย่างจำกัด การนำรังสีโปรตอนมาใช้ อาจจะช่วยเพิ่มปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งที่เป็น central lesion มีโอกาสทำได้มากขึ้น

การนำมาใช้ทางคลินิกในมะเร็งปอดระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced stage NSCLC)

ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามเฉพาะที่นั้น มีโอกาสเสียชีวิตจากตัวโรคสูงกว่ามะเร็งปอดระยะเริ่มต้น การใช้รังสีรักษาร่วมกับเคมีและภูมิคุ้มกันบำบัดแม้จะเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งมักจะไม่สามารถผ่าตัดได้ แม้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโอกาเสียชีวิตจากการแพร่กระจายของโรคแต่มีไม่น้อยที่เกิดจากการลุกลามของโรคในช่องปอด

ดังนั้นการเพิ่มโอกาสควบคุมโรคในช่องปอดอาจส่งผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วย

การใช้รังสีโปรตอนทางคลินิคนั้นได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 2 มีหลายการศึกษาย้อนหลังที่เปรียบเทียบกับผลการรักษาด้วยรังสีโฟตอน พบว่าการใช้รังสีโปรตอนให้ผลการรักษาที่ดีและช่วยลดผลข้างเคียงของการเกิดปอดอักเสบ หลอดอาหารอักเสบและผลข้างเคียงต่อระบบไหลเวียนเลือดภายหลังการรักษาด้วยรังสีควบคุมกับยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation)^[30] การศึกษาระยะที่ 2 ของ Nguyen^[31] ในผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC ระยะลุกลามเฉพาะที่ 134 ราย โดยใช้รังสีโปรตอนปริมาณ 60-74 เกรย์ (RBE) ควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัด พบว่าได้ผลการรักษาที่ดี โดยมีระยะเวลาติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 4.7 ปี พบระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 40 เดือนในมะเร็งระยะที่ 2 และ 30 เดือนในมะเร็งระยะที่ 3 จากการศึกษาฐานข้อมูลจาก National cancer database พบผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC มากกว่า 243,400 รายที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีโฟตอน และมีเพียง 348 รายได้รับการรักษาด้วยรังสีโปรตอน ภายหลังการทำ Propensity-score matching เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างทั้งสองกลุ่มพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีโปรตอนมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า^[32]

การศึกษารายงานแรกของ Liao จาก MD Anderson Cancer Center (MDACC)^[33] เป็นการศึกษาในระยะที่ 2 แบบสุ่มเพื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้รังสีโปรตอน (PSPT) และรังสีโฟตอน (IMRT) ในมะเร็งปอดระยะ IIB-IIIB ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด โดยวัตถุประสงค์หลักคือ

2 แสดงอัตราการรอดชีวิตและการเกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัด

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วย	ระยะโรค	อัตราการเกิดปอดอักเสบ		อัตราการรอดชีวิต	Comments
			3DCRT or IMRT	Proton		
RTOG 0617 Bradley 2015 ^[1]	464	IIB-III B	4-7%		29 mo.	Benchmark study; all had 3DCRT or IMRT
Liao 2017 ^[33]	147	IIB-III B, IV*	6.5%	10.5% (PSPT)	29 mo. (30 mo. IMRT, 26 mo. PSPT)	Pneumonitis p=0.15
Chang 2011 ^[34]	44	IIB-III B		2.3% (PSPT)	29 mo.	
Hoppe 2012 ^[35]	19			5.3%		
Hoppe 2016 ^[36]	14			0	2-yr 57%	All had Proton beam therapy (PBT)
Nguyen 2015 ^[31]	134	IIB-III B		3% (PSPT)	30 mo. 3-yr 41-52%	
Tang 2015 ^[37]	341		13%	6% (PSPT)		
Ho 2015 ^[38]	66			7% (IMPT)		
Remick 2017 ^[39]	61		9%	4%		Postoperative radiotherapy
Harada 2017 ^[40]	10			0		
Higgins 2017 ^[32]	348				Protons 19 mo. Photons 14 mo.	

PSPT= Passively Scattering Proton Therapy, IMPT= Intensity-modulated proton therapy, mo= เดือน

ประเมินอัตราการเกิดปอดอักเสบและการควบคุมโรคเฉพาะที่ และเชื่อว่าการใช้ PSPT จะช่วยลดผลข้างเคียงของปอดอักเสบได้ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับวางแผนด้วยรังสีทั้งสองชนิด และเฉพาะรายที่ปริมาณรังสีผ่านตามเกณฑ์ทั้งสองชนิดจึงจะได้รับการสุ่มเลือกวิธีการรักษา ผู้ป่วยทั้งหมด 225 รายได้รับการวางแผน ผู้ป่วย 149 รายได้รับการสุ่มและฉายรังสีโฟตอน IMRT 92 ราย และรังสีโปรตอน 57 ราย อย่างไรก็ตามภายหลังการติดตามเฉลี่ย 2 ปี พบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างกันทั้งในแง่การควบคุมโรคเฉพาะที่และการเกิดปอดอักเสบ โดยในปีแรกพบปอดอักเสบในกลุ่ม IMRT 6.5% และ PSPT 10.5% ($p=0.54$) และพบการกำเริบของโรคเฉพาะที่ ในกลุ่ม IMRT 10.9% และ PSPT 10.5% ($p=1.0$) โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ PSPT จะมีการกระจายปริมาณรังสีในเนื้อปอดที่ได้รับรังสีมากกว่า 5-10 เกรย์ (Lung V5) และปริมาณรังสีที่หัวใจจะต่ำกว่ากลุ่ม IMRT แต่มีเนื้อปอดที่ได้รับรังสีมากกว่า 20 เกรย์ (Lung V20) สูงกว่า

การศึกษาของคณะเดิมจาก MDACC ในแง่ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดปอดอักเสบ^[41] พบว่าปริมาณรังสีเฉลี่ยของปอด (mean lung dose) เป็นปัจจัยเดียวที่ส่งผลต่อการเกิดปอดอักเสบจากการฉายรังสีโฟตอน IMRT ในขณะที่ปริมาตรปอดที่ได้รับรังสีปริมาณสูงจะเป็นตัวแปรสำคัญต่อการเกิดปอดอักเสบจากรังสีโปรตอน ในส่วนของผลข้างเคียงต่อหัวใจจากการศึกษาของกลุ่ม RTOG 0617 ที่ใช้รังสีโฟตอนทั้ง เทคนิค 3D และ IMRT พบว่าปริมาณรังสีที่หัวใจได้รับนั้นมีผลต่ออัตราการรอดชีวิต^[42] การศึกษาของ Xu^[43] ถึงความ

สัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงระดับ Troponin T ในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีกับปริมาณรังสีที่หัวใจได้รับ พบว่าระดับ Troponin จะเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณรังสีเฉลี่ยที่หัวใจ (mean heart dose) ได้รับสูงกว่า 20 เกรย์ แต่ระดับจะคงที่เมื่อปริมาณรังสีต่ำกว่า 2 เกรย์ และระดับ Troponin ที่สูงขึ้นเกิน 2 เท่าจากค่าเริ่มต้นก่อนการรักษามีผลต่ออัตราการรอดชีวิตที่ต่ำลง ซึ่งหลายการศึกษาเปรียบเทียบการกระจายปริมาณรังสีระหว่างโปรตอนและโฟตอนพบว่าการฉายรังสีช่วยลดปริมาณรังสีต่อหัวใจซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาของกลุ่ม MDACC^[44]

นอกจากนี้ พบว่าระดับเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte โดยเฉพาะ CD8 T cells มีส่วนสำคัญต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต้านโรคมะเร็งของร่างกาย^[45,46] การศึกษาของ Tang และคณะ^[47] พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte จะเริ่มลดต่ำลงได้ตั้งแต่ในครั้งแรกที่ได้รับการฉายรังสีและลดลงได้เรื่อยๆ จนครบการรักษา โดยพบว่าการลดลงของระดับเม็ดเลือดขาว lymphocyte (nadir lymphocyte count) มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตเช่นเดียวกับที่พบในโรคมะเร็งชนิดอื่นได้แก่ มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งตับและมะเร็งปอดชนิด SCLC^[48-52] และพบว่าการลดลงมีความสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็งและปริมาณรังสีขนาดต่ำที่กระจายอยู่โดยรอบด้วย อย่างไรก็ตามในแง่ของอัตราการรอดชีวิตยังคงต้องรอผลการศึกษาระยะที่ 3 RTOG 1308 เพื่อประเมินอัตราการรอดชีวิตเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยรังสีโปรตอนและโฟตอนในผู้ป่วยกลุ่มนี้^[53]

แม้ว่าปัจจุบันการฉายรังสีโฟตอนร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดจะเป็นการรักษาหลักของมะเร็งปอดในระยะนี้ อย่างไรก็ตาม 40% ของผู้ป่วยจะมีการกลับกำเริบของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence) และ 1 ใน 4 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้พบการกำเริบเฉพาะที่อย่างเดียวโดยไม่พบการแพร่กระจาย (isolated locoregional recurrence)^[54] ซึ่งการรักษาการกำเริบเฉพาะที่นับเป็นความท้าทายอย่างมาก เนื่องจากการฉายรังสีซ้ำในบริเวณที่เคยได้รับรังสีแล้วมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงสูง ดังนั้นผู้ป่วยส่วนมากจะได้รับยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้าหรือ ยาภูมิคุ้มกันบำบัด อย่างไรก็ตามการให้ยาเพียงอย่างเดียวไม่สามารถทำให้โรคที่เป็นซ้ำนั้นหายขาดได้^[55] ซึ่งในกรณีนี้การใช้รังสีโปรตอนจะช่วยเพิ่มโอกาสในการฉายรังสีซ้ำและช่วยลดปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อข้างเคียงที่เคยได้รับรังสีแล้ว^[56] การศึกษาของ McAvoy และคณะ^[57,58] ของ MDACC ที่ให้การฉายรังสีโปรตอนซ้ำเมื่อโรคกำเริบเฉพาะที่ในผู้ป่วย 33 ราย ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 66 เกรย์ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี 47% การควบคุมโรคเฉพาะที่ 54% ผลข้างเคียงรุนแรงระดับ 3 ต่อหลอดอาหาร 9% และต่อปอด 21% ล่าสุดมีผลการศึกษาของ Ho และคณะเดิม^[59] จาก MDACC โดยใช้รังสีโปรตอน IMPT ในการฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วย 27 ราย (22 รายเป็นมะเร็งปอด NSCLC) ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 66 เกรย์ มีระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 11.2 เดือน พบว่าระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 18 เดือน และการควบคุมโรคเฉพาะที่ 78% มีผลข้างเคียงรุนแรงระดับ 3 ต่อปอด 7% และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อหลอดอาหาร

ล่าสุดมีผลการศึกษาของ Chao^[60] ซึ่งเป็นการศึกษาร่วมกันของหลายสถาบันในการฉายรังสีโปรตอนในโรคมะเร็งปอดที่มีการกำเริบเฉพาะที่ผู้ป่วย 57 ราย ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 66 เกรย์ 65% ของผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย (concurrent chemotherapy) มีระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 7.8 เดือน พบว่าอัตราการรอดชีวิต 59% ที่ 1 ปี และมีการควบคุมโรคเฉพาะที่ 75% ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป 42% และพบว่าการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยแบบ concurrent chemoradiation เพิ่มผลข้างเคียงจากการรักษา

โดยสรุปการใช้รังสีโปรตอนซึ่งมีข้อได้เปรียบกว่ารังสีโฟตอนในแง่ของการกระจายรังสีที่อาจช่วยลดปริมาณรังสีในเนื้อเยื่อข้างเคียงและเพิ่มโอกาสการควบคุมโรคเฉพาะที่จากการเพิ่มรังสีไปยังบริเวณรอยโรค อย่างไรก็ตามทางเทคนิคนี้รังสีโปรตอนจะมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ทั้งจากการเคลื่อนที่ของก้อนมะเร็ง ความแตกต่างของเนื้อเยื่อบริเวณต่างๆ และมีโอกาสเกิดความคลาดเคลื่อนได้ง่าย ดังนั้นการพัฒนาของซอฟต์แวร์ช่วยในการวางแผนรวมถึงอุปกรณ์ทาง image-guidance ต่างๆ จะช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น การใช้ model เพื่อทำนายโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากรังสีโฟตอนอาจไม่สามารถใช้ในอนุภาครังสีชนิดต่างๆได้ เนื่องจากมีความแตกต่างทั้งในแง่ของการกระจายรังสีและค่า RBE จึงมีความจำเป็นต้องพัฒนา model เฉพาะของรังสีชนิดนั้นๆ และการศึกษาทางคลินิกในอนาคตที่จะช่วยเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาชนิดนี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. 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: 187-99.
2. Wu ES, Oduyebo T, Cobb LP, Cholakian D, Kong X, Fader AN, et al. Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:76-82.
3. Campian JL, Sarai G, Ye X, Marur S, Grossman SA. Association between severe treatment-related lymphopenia and progression-free survival in patients with newly diagnosed squamous cell head and neck cancer. *Head Neck* 2014;36: 1747-53.
4. Kou F, Lu Z, Li J, Zhang X, Lu M, Zhou J, et al. Pretreatment lymphopenia is an easily detectable predictive and prognostic marker in patients with metastatic esophagus squamous cell carcinoma receiving first-line chemotherapy. *Cancer Med* 2016;5: 778-86.
5. Wild AT, Ye X, Ellsworth SG, Smith JA, Narang AK, Garg T, et al. The Association Between Chemoradiation-related Lymphopenia and Clinical Outcomes in Patients With Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2015;38:259-65.
6. Mohan R, Grosshans D. Proton therapy - Present and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;109:26-44.
7. Durante M, Paganetti H. Nuclear physics in particle therapy: a review. *Rep Prog Phys* 2016;79:096702.
8. Zhang X, Li Y, Pan X, Xiaoqiang L, Mohan R, Komaki R, et al. Intensity-modulated proton therapy reduces the dose to normal tissue compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage IIIB non-small-

- cell lung cancer: a virtual clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:357-66.
9. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol* 2014;59:R419-72.
 10. Gerweck LE, Kozin SV. Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy. *Radiother Oncol* 1999;50:135-42.
 11. Britten RA, Nazaryan V, Davis LK, Klein SB, Nichiporov D, Mendonca MS, et al. Variations in the RBE for cell killing along the depth-dose profile of a modulated proton therapy beam. *Radiat Res* 2013;179: 21-8.
 12. Guan F, Bronk L, Titt U, Lin SH, Mirkovic D, Kerr MD, et al. Spatial mapping of the biologic effectiveness of scanned particle beams: towards biologically optimized particle therapy. *Sci Rep* 2015;5:9850.
 13. Liu W, Zhang X, Li Y, Mohan R. Robust optimization of intensity modulated proton therapy. *Med Phys* 2012;39:1079-91.
 14. Liu W, Liao Z, Schild SE, Liu Z, Li H, Li Y, et al. Impact of respiratory motion on worst-case scenario optimized intensity modulated proton therapy for lung cancers. *Pract Radiat Oncol* 2015;5:e77-86.
 15. 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;86:964-8.
 16. 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;24:4833-9.
 17. Timmerman RD, Hu C, Michalski JM, Bradley JC, Galvin J, Johnstone DW, et al. Long-term Results of Stereotactic Body Radiation Therapy

- in Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:1287-8.
18. 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; 54:307-14.
 19. Wink KCJ, Roelofs E, Simone CB, 2nd, Dechambre D, Santiago A, van der Stoep J, et al. Photons, protons or carbon ions for stage I non-small cell lung cancer - Results of the multicentric ROCOCO in silico study. *Radiother Oncol* 2018;128:139-46.
 20. Chi A, Chen H, Wen S, Yan H, Liao Z. Comparison of particle beam therapy and stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: A systematic review and hypothesis-generating meta-analysis. *Radiother Oncol* 2017;123:346-54.
 21. 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;303:1070-6.
 22. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004;101:1623-31.
 23. Stahl JM, Ross R, Harder EM, Mancini BR, Soulos PR, Finkelstein SE, et al. The Effect of Biologically Effective Dose and Radiation Treatment Schedule on Overall Survival in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:1011-20.
 24. Koshy M, Malik R, Weichselbaum RR, Sher DJ. Increasing radiation therapy dose is associated with improved survival in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:344-50.
 25. Iwata H, Murakami M, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Niwa Y, et al. High-dose proton therapy and

- carbon-ion therapy for stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:2476-85.
26. 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: 467-71.
 27. 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: 726-35.
 28. 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;109:32-7.
 29. Kanemoto A, Okumura T, Ishikawa H, Mizumoto M, Oshiro Y, Kurishima K, et al. Outcomes and prognostic factors for recurrence after high-dose proton beam therapy for centrally and peripherally located stage I non--small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15:e7-12.
 30. Sejpal S, Komaki R, Tsao A, Chang JY, Liao Z, Wei X, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011;117:3004-13.
 31. Nguyen QN, Ly NB, Komaki R, Levy LB, Gomez DR, Chang JY, et al. Long-term outcomes after proton therapy, with concurrent chemotherapy, for stage II-III inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2015;115:367-72.
 32. Higgins KA, O'Connell K, Liu Y, Gillespie TW, McDonald MW, Pillai RN, et al. National Cancer Database Analysis of Proton Versus Photon Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:128-37.
 33. 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;36:1813-22.
34. 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;117:4707-13.
35. Hoppe BS, Flampouri S, Henderson RH, Pham D, Bajwa AA, D'Agostino H, et al. Proton therapy with concurrent chemotherapy for non-small-cell lung cancer: technique and early results. *Clin Lung Cancer* 2012;13:352-8.
36. Hoppe BS, Henderson R, Pham D, Cury JD, Bajwa A, Morris CG, et al. A Phase 2 Trial of Concurrent Chemotherapy and Proton Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Results and Reflections Following Early Closure of a Single-Institution Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:517-22.
37. Tang C, Gomez DR, Wang H, Levy LB, Zhuang Y, Xu T, et al. Association between white blood cell count following radiation therapy with radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:319-25.
38. Ho JC. LH, Allen PK., Zhang X., Liao Z., Zhu XR., Gomez DR., Lin SH., Gillin MT., Komaki RU., Hahn SM., Chang JY. Clinical Outcome of Intensity Modulated Proton Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:S188.
39. Remick JS, Schonewolf C, Gabriel P, Doucette A, Levin WP, Kucharczuk JC, et al. First Clinical Report of Proton Beam Therapy for Postoperative Radiotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2017;18:364-71.
40. 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;107:1018-21.
41. Shusharina N, Liao Z, Mohan R, Liu A, Niemierko A, Choi N, et al. Differences in lung injury after IMRT or proton therapy assessed by (18) FDG PET imaging. *Radiother Oncol* 2018;128:147-53.

42. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:56-62.
43. Xu T MQ, Gomez DR, Levy LB, Komaki RU, Mohan R, Liao Z. Serum troponin T L levels are associated with radiation dose to heart during definitive chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93: E411-2.
44. Deist T YP, Oberije C,. Dosimetric analysis of randomized lung proton and photon plans with respect to radiation toxicity (OC-1144). *Radiother Oncol* 2017;123:S70-1.
45. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:256-65.
46. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015;520: 373-7.
47. Tang C, Liao Z, Gomez D, Levy L, Zhuang Y, Gebremichael RA, et al. Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89: 1084-91.
48. Feng JF, Liu JS, Huang Y. Lymphopenia predicts poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e257.
49. Grossman SA, Ellsworth S, Campian J, Wild AT, Herman JM, Laheru D, et al. Survival in Patients With Severe Lymphopenia Following Treatment With Radiation and Chemotherapy for Newly Diagnosed Solid Tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:1225-31.
50. Mendez JS, Govindan A, Leong J, Gao F, Huang J, Campian JL. Association between treatment-related lymphopenia and overall survival

- in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* 2016;127:329-35.
51. Cho O, Oh YT, Chun M, Noh OK, Lee HW. Radiation-related lymphopenia as a new prognostic factor in limited-stage small cell lung cancer. *Tumour Biol* 2016;37:971-8.
 52. Kuo P, Bratman SV, Shultz DB, von Eyben R, Chan C, Wang Z, et al. Galectin-1 mediates radiation-related lymphopenia and attenuates NSCLC radiation response. *Clin Cancer Res* 2014;20:5558-69.
 53. Giaddui T, Chen W, Yu J, Lin L, Simone CB, 2nd, Yuan L, et al. Establishing the feasibility of the dosimetric compliance criteria of RTOG 1308: phase III randomized trial comparing overall survival after photon versus proton radiochemotherapy for inoperable stage II-III B NSCLC. *Radiat Oncol* 2016;11:66.
 54. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-60.
 55. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based C. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006;1:1042-58.
 56. Simone CB, 2nd, Rengan R. The use of proton therapy in the treatment of lung cancers. *Cancer J* 2014; 20:427-32.
 57. McAvoy SA, Ciura KT, Rineer JM, Allen PK, Liao Z, Chang JY, et al. Feasibility of proton beam therapy for reirradiation of locoregionally recurrent non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2013;109: 38-44.
 58. McAvoy S, Ciura K, Wei C, Rineer J, Liao Z, Chang JY, et al. Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high-grade

toxicity and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90: 819-27.

59. Ho JC, Nguyen QN, Li H, Allen PK, Zhang X, Liao Z, et al. Reirradiation of thoracic cancers with intensity modulated proton therapy. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:58-65.

60. Chao HH, Berman AT, Simone CB, 2nd, Ciunci C, Gabriel P, Lin H, et al. Multi-Institutional Prospective Study of Reirradiation with Proton Beam Radiotherapy for Locoregionally Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12: 281-92.