

Dávková eskalace v léčbě NSCLC protonovou radioterapií

Alexandra Haas

Proton Therapy Center Czech, s.r.o., Praha

Radioterapie je základní léčebnou modalitou v terapii jak časného stadia, tak lokálně pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), může však být velice technicky náročným procesem díky blízkosti kritických orgánů. Použití protonové terapie otevírá možnosti využití fyzikální výhody charakteristického Braggova peaku, který umožňuje navýšit dávku do cílového objemu při významnějším šetření normální okolní tkáně a tím v konečném důsledku i zvýšení lokální kontroly a celkového přežití při zachování kvality života redukcí toxicity související s léčbou.

Klíčová slova: NSCLC (nemalobuněčný karcinom plic), dávková eskalace, protonová radioterapie.

Dose escalation in the treatment of NSCLC with proton radiotherapy

Radiation therapy is an essential component of treatment for early stages and also for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), but can be technically challenging because of the proximity of lung tumors to nearby critical organs. Using proton therapy offers the potential for further advantages because of the unique depth-dose characteristics of the particles (Bragg peak), which can allow higher dose escalation to tumors with greater sparing of normal tissues, with the ultimate goal of improving local tumor control and survival while preserving quality of life by reducing treatment-related toxicity.

Key words: NSCLC (non small cell lung cancer), dose escalation, proton radiotherapy.

Úvod

Bronchogenní karcinom je onemocnění s vysokou incidencí a trvale vzestupným trendem a je nejčastější příčinou úmrtí ze všech zhoubných nádorů. Představuje celosvětový zdravotní problém, který nerespektuje pohlaví, věk, ani vyspělost zdravotnického systému v té které krajině. V průměru je každý rok diagnostikováno 1,8 milionu případů a asi 1,6 milionu pacientů na plicní karcinom i zemře. Epidemiologové očekávají do roku 2035 nárůst na 3 miliony úmrtí.

Celosvětově se 5leté přežití udává kolem 44 % (kumulativně napříč všemi stadii onemocnění). Pohybuje se od 92 % u časného stadia k 13 % u lokálně pokročilého stadia (1).

V České republice je plicní karcinom po nádoru kolorekta druhé nejčastější onkologické

onemocnění, přičemž bývá nově diagnostikováno ve velkém počtu již v pokročilém stadiu onemocnění. Pětileté přežití se i díky této skutečnosti pohybuje u obou pohlaví mírně nad 10 %. Na závažnost poukazuje i fakt, že se jedná o onemocnění, které u obou pohlaví dominuje jako nejčastější příčina úmrtí (téměř 5 a půl tisíce úmrtí ročně). Poměr mortalita/incidence se pohybuje kolem 85 % (2).

V roce 2015 vstoupila v platnost nová WHO (World Health Organisation) klasifikace plicních nádorů. Od poslední klasifikace z roku 2004 dochází k řadě změn, které jsou reakcí na nové požadavky klinických onkologů využívajících morfologické a molekulárně genetické prediktivní faktory pro volbu systémové léčby a zvažování indikací imuno-onkologické léčby, což nepochybně přispěje k rozvoji

personalizované terapie tohoto závažného onemocnění.

Z pohledu biologických vlastností tumoru a léčebných postupů dělíme karcinom plic na dvě velké heterogenní skupiny – nemalobuněčný a malobuněčný.

V tomto textu se budeme zabývat pohledem na radioterapii častějšího z nich (cca 80–85 % případů) tzv. nemalobuněčného karcinomu plic, který v konečném důsledku také představuje značně heterogenní skupinu onemocnění.

Radioterapie zastává klíčovou roli v strategii léčby tohoto onemocnění, buď jako samostatná entita u časných stadií inoperabilního onemocnění nebo v kombinaci s chemoterapií a imunoterapií u lokálně pokročilého onemocnění (3, 4).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Alexandra Haas, alexandra.haas@ptc.cz
Proton Therapy Center Czech, s.r.o.
Budínova 2437/1a, 180 00 Praha 8

Cit. zkr.: Onkologie. 2022;16(5):246-249

Článek přijat redakcí: 11. 7. 2022

Článek přijat k publikaci: 1. 8. 2022

I přes obrovský technologický rozvoj moderních metod radioterapie, dochází u 25 % pacientů k lokoregionální recidivě onemocnění (1), přičemž toxicita je limitujícím faktorem u velké většiny z těchto případů vzhledem k těsné blízkosti ozařovaného objemu k mediastinálním strukturám.

Protonová radioterapie (PRT) se v důsledku svých výhodných fyzikálních vlastností (Braggův peak) zdá být nadějnou technikou ke zvládnutí tohoto problému minimalizací dávek v okolí ozařovaného objemu a tím šetření kritických struktur, jako jsou srdce, jícen, dýchací cesty, velké cévy a mícha. Snížení toxicity u protonové radioterapie pak vede ke snížení nákladů na léčbu vedlejších účinků a tím se snižuje pravděpodobnost vynaložení nákladů i na případnou hospitalizaci pacienta a výdajů s tím spojených.

Dávková eskalace

Dávková eskalace je logická úvaha v radioterapii nádorů, hlavně v situacích, kdy léčebné výsledky nejsou ideální a výhledově ani moc optimistické. Čím vyšší dávka, tím vyšší lokální kontrola a v konečném důsledku i vyšší celkové přežití pacientů.

Tuto premisu na první pohled nepotvrdil známý trial RTOG 0617 (Radiation Therapy Oncology Group) (5), ve kterém se prokázalo nižší celkové přežití v rameni s eskalovanou dávkou. Tato studie fáze III srovnávala celkové přežití u pacientů s NSCLC ve dvou ramenech – se standardní dávkou 60 Gy proti eskalované dávce 74 Gy, obě s konkomitantní chemoterapií (karboplatina a paclitaxel). Příčina se přičítá hlavně kardiální toxicitě. Jako prediktivní faktory související se zhoršením celkového přežití byla stanovena tzv. V5 a V35 (objem srdce ozařený 5 Gy resp. 35 Gy). Střední dávka na srdce korelovala s přežitím a byla ustanovena také jako nezávislý prediktivní faktor.

U pacientů v eskalovaném rameni byla střední dávka na plíce 19,9 Gy, což znamená, že zhruba polovina pacientů byla ozařena excesivní dávkou. Sekundární analýza (6) poukazuje také na to, že rozdíly v toxicitě s dopadem na celkové přežití se týkají i použití techniky radioterapie IMRT (intensity modulated radiotherapy) vs. 3DCRT (3D conformal radiotherapy) ve prospěch techniky IMRT.

Každopádně existuje velké množství prací, které se dávkovou eskalací u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic zabývají a prokazují zlepšení lokální kontroly a celkového přežití. Jedna z největších je multivariační analýza 7 studií RTOG (7), která hodnotila data 1 356 pacientů a prokázala u pokročilého stadia NSCLC zlepšení lokální kontroly i celkového přežití při navýšení dávky fotonové radioterapie v součinnosti s konkomitantní chemoterapií.

Dávkovou eskalací se zabývají i pracoviště s částicovou radioterapií, 12 let zkušeností hodnotilo Univerzitní centrum v Loma Lindě (8), kdy u časných stadií NSCLC (T1/T2) použili hypofrakcionované režimy PRT s dávkovou eskalací (70 Gy/10 frakcích) a s excelentními výsledky (lokální kontrola 96 % u T1, lokální kontrola u T2 při dávce 60 Gy 45 %, při dávce 70 Gy se zvyšuje na 74 %) a navrhuji pro tyto větší tumory další dávkovou intenzifikaci.

Japonští autoři (9) hodnotili bezpečnost a toxicitu dávkové eskalace PRT u lokálně pokročilého neresekovatelného NSCLC III stadia v kombinaci s konkomitantní chemoterapií cisplatinou a vinorelbinem. Na oblast tumoru byla aplikována dávka 74 Gy RBE a 66 Gy RBE na oblast postižených uzlinových oblastí. Byla pozorována maximálně toxicita G3 (hematotoxicita 33 %, esofagitida 6 %, pneumonitida 12 %) a závěrem bylo zhodnoceno, že navýšení dávky v případě lokálně pokročilého NSCLC s konkomitancí je bezpečné.

Podobný závěr s doporučením navýšení dávky na 72 Gy vyplývá i z kombinované studie fáze 1 a 2, ve které byla hodnocena bezpečnost dávkové eskalace tzv. simultánním integrovaným boostem jak technikou IMPT (intensity modulated proton therapy), tak IMRT (intensity modulated photon radiotherapy) u pacientů inoperabilního II a III stadia NSCLC v kombinaci s konkomitantní chemoterapií (10).

Úskalí protonové radioterapie

U pohyblivých cílů v oblasti hrudníku, ke kterým terapie NSCLC zajisté patří, je nutné se vypořádat se zajištěním reprodukovatelnosti polohy tumoru a kritických struktur a s tzv. interplay efektem – motion management. Vedou se diskuze, zda je možné protonovou radioterapií (PRT) ozařit tyto cíle dostatečně homogenně se zachováním dávkové distri-

buce při potenciálně možných změnách tumoru a okolních tkání v čase. Kritika vychází zejména z nejistoty polohy cílového objemu při dechových pohybech, což je problém u všech nádorů léčených v oblasti hrudníku a zároveň z nejistoty změn denzit cílového objemu v čase (což se při terapii NSCLC stává velice často) a mohou ovlivnit dosah a rozložení dávky protonové radioterapie. Plánování je v těchto situacích jistě náročnější, ne však neřešitelné.

Při radioterapii karcinomu plic může v průběhu léčby docházet ke změně objemu změnou velikosti nebo změnou tvaru ozařovaného objemu a to z různých příčin – regrese nádorové tkáně, vznik edému (tzv. pseudo-progrese) event. změně struktury ozařované tkáně např. přítomností plicního výpotku, nově vzniklé atelektázy atd. V takových případech je nutné analyzovat dopad konkrétní změny na dávkovou distribuci a v případě neakceptovatelnosti těchto změn provést i změnu ozařovacího plánu tzv. replanning, který je podstatou adaptivního plánování. K detekci změn se provádí kontrolní CT v intervalu určeném lékařem – nejčastěji týdnem. Přesný interval kontrolních CT závisí od konkrétní situace individuálního pacienta a předpokladu očekávání těchto změn.

Co se týče změn v souvislosti s pohyby při dýchání jsou možná dvě řešení.

Prvním, preferovaným je protonová RT v hlubokém reprodukovatelném nádechu (DIBH – deep inspiration breath hold), kdy se pacient nadechuje do předem individuálně stanovené nádechové hladiny a samotná radioterapie, včetně lokalizace a nastavení na ozařovně, probíhá pouze v tomto nádechu. Ozaření se spustí po dosažení definované hladiny a automaticky vypne po jejím opuštění. Je to způsob velice dobře tolerovaný, vyžaduje pouze krátký nácvik a problém nemají ani pacienti s CHOPN (chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc) nebo IPF (intersticiální plicní fibróza).

Hanley et al. (11) ve své práci prokázali, že DIBH technika je lepší co se týče redukce objemu ozařené plíce i proti tzv. gatingu (provedení 4D CT) 30 % versus 18 %. Zároveň považují DIBH za dobře reprodukovatelnou.

Pokud se vzácně stane, že pacient není schopen řízeného nádechu, lze ho nahradit

technikou 4DCT s konturací tzv. ITV (cílového objemu stanoveného na základě dechových pohybů), což představuje druhou možnost.

Výběr pacientů vhodných k protonové radioterapii

V České republice, stejně jako v jiných zemích, obecně přijímané doporučení neexistuje. Vychází se z individuálního posouzení, ideálně multidisciplinárním týmem, na základě kterého je pacient odeslán ke zvážení protonové radioterapie.

Hodně je diskutována i cena PRT. Jako nová technologie přináší zvýšení ekonomické náročnosti ve srovnání s jinými metodami radioterapie a tato ekonomická náročnost představuje hlavní limit v její indikaci. Bezpečnost, efektivitu a dozimetrickou výhodu PRT lze prokázat na základě retrospektivních i prospektivních studií relativně snadno. Klinické výhody se určí již obtížněji a jejich odhad, resp. vyčíslení vyžaduje složitou analýzu. Jedná se o tzv. studie ekonomické efektivity (CE studie, cost-effectiveness), které jsou založené na modelování, tzn. vyžadují kvantitativní odhady určitých klinických jevů, k nimž lze přiřazovat nákladové parametry.

Jevy, které analyzují CE studie, probíhají v dlouhé časové periodě, a proto je nutné je predikovat v procesu modelování, jehož výsledek bude však pouze odhad.

Ve vyspělých zemích EU, ale i v USA a Japonsku, kde je PRT masivně využívána, panuje poměrně vysoká shoda ohledně zákládního spektra diagnóz indikovaných k PRT.

Klinické výhody mohou také vycházet právě z možnosti dávkové eskalace u některých diagnóz, eventuálně z úpravy frakcionace. Nutné je také zdůraznit, že ke každé terapii přísluší kalkulace nákladů na kompenzaci nežádoucích účinků.

Díky těmto kontroverzím se PTCOG (Particle Therapy Co-operative Group) Thoracic Subcommittee pokusila o konsenzuální doporučení ohledně indikací PRT a lze je využít jako průvodce klinickou praxí (12).

Časná stadia

Pro časná stadia NSCLC je metodou volby chirurgický výkon, každopádně radioterapie představuje velice dobrou alternativu v případech klinicky inoperabilního tumoru (z interních

či jiných příčin). V posledních deseti letech bylo dosaženo významného pokroku použitím stereotaktické radioterapie (SBRT). Existuje množství retrospektivních studií s užitím SBRT, které dokladují u klinicky inoperabilních periferních NSCLC ve stadiu T1-2N0M0 lokální kontrolu až 90 % s minimální toxicitou (13, 14). SBRT se tak stala standardem pro inoperabilní časná stadia léčby NSCLC. Při snaze o porovnání SBRT a hypofrakcionované vysokodávkové PRT je nutné uvést, že jsou tyto metody srovnatelné a protonová RT u periferních lézí nemá zásadní klinickou výhodu (15).

Benefit protonové radioterapie se týká nádorů centrálně uložených (16), kde je nutné redukovat dávku na mediastinální struktury nebo u periferních nádorů v těsné blízkosti hrudní stěny event. v blízkosti brachiálního plexu, kde hrozí riziko brachiální plexopatie a motorické dysfunkce (17). Dozimetrická výhoda se projeví u vícečetných primárních nádorů (18, 19) a nádorů větších (udávaná velikost je > 4 cm) (18).

Autoři uvádějí hlavní dozimetrickou výhodu PRT v oblasti nízkých dávek – v tzv. V5 (objem plic, který obdrží dávku min. 5 Gy) (12, 20).

Pokročilá stadia

V léčbě pokročilých stadií NSCLC představuje v současné době radioterapie společně s konkomitantní chemoterapií metodu volby. V indikovaných případech na základě znalosti prediktivních markerů pak následovaná imunoterapií u pacientů v dobrém klinickém stavu (21, 22).

Jedná se nejčastěji o klinické stadium III s neresekovatelným primárním tumorem (T3/T4) bez vzdálené diseminace s/nebo rozsahem zahrnujícím postižení mediastinálních (N2) nebo supraklavikulárních/kontralaterálních lymfatických uzlin (N3).

Je to nejčastěji diagnostikované stadium nemoci a zároveň nejnáročnější léčebná výzva pro lokoregionální rozsah a blízkost rizikových orgánů mediastina. Nejeefektivnější strategií ke snížení toxicity léčby je snížení nežádoucích radiačních zátěží na OaR (organs at risk, rizikové orgány) s využitím nejnovějších technologií s co nejlepším řešením tzv. motion management (řízením pohybu) a co nejideálnějšího pokrytí a dávkové distribuce při možných změnách v průběhu léčby

(adaptivní plánování). Prospektivní randomizované studie prokázaly, že zvýšením lokální kontroly konkomitantní CHT-RT (chemo-radioterapií) lze zlepšit celkové přežití pacientů (23, 24). Dozimetrická výhoda PRT (ostrý dávkový spád protonů a absence výstupní dávky) představuje atraktivní alternativu při zvažování dávkové intenzifikace ve snaze zlepšit lokoregionální kontrolu tohoto smrtelného onemocnění, jakým lokálně pokročilý NSCLC bezpochyby je.

Dávkovou eskalací protonovou radioterapií v konkomitanci s chemoterapií se zabývalo několik studií se stejnými výsledky, které potvrdily bezpečnost PRT s ojedinělou toxicitou max G3. Nutno ale podotknout, že se jednalo o studie fáze II s relativně malým počtem pacientů prováděné v jedné instituci (25, 26, 27).

Několik retrospektivních studií prokázalo, že PRT byla spojena se snížením plicní, esofageální i hematologické toxicity s akceptabilní lokální kontrolou a celkovým přežitím (28, 29).

První randomizovaná studie srovnávající IMRT (intensity modulated photon radiotherapy) versus PSPT (passive scattering proton therapy) (30) z roku 2018 ale neprokázala superioritu protonové RT. Primárním endpointem bylo lokální selhání a výskyt postradiační pneumonitis a obě metody se ve výsledku moc nelišily. PSPT prokázala lepší dávky na srdce a částečně na plíce. Sekundární analýzy poukazují na fakt, že se jedná o starší technologii a že novější technologie PBS (pencil beam scanning) skenování tužkovým svazkem, by mělo výsledky zlepšit, což práce Zhanga a kolektivu potvrdila (31). Slibné se zdají výsledky použití IMPT s konkomitantní CHT z roku 2019, kdy byla léčba dobře tolerovaná a nebyla pozorována horší toxicita než G3 (18 %) s lokální kontrolou 78 % po 3 letech a jako prediktivní faktor celkového přežití se stanovila dávka na srdce (32).

Reiradiace

Výsledky léčby NSCLC jsou i přes mírné zlepšení v poslední době díky novým poznatkům v molekulární biologii a pokrokům v imunoterapii neuspokojivé. Medián přežití inoperabilního NSCLC III. stadia je 20–28 měsíců a 5leté přežití asi 15–20 % (5). Nejčastějším

důvodem je vzdálený relaps, nicméně je odhadováno cca 25% riziko izolované lokoregionální recidivy (3) často v již jednou ozářeném terénu (33).

Systémová chemoterapie (34) i tzv. salvage operace (pokud jsou možné) vedou k suboptimálním výsledkům (35) a reiradiace tak zastává významnou roli v léčbě pacientů s recidivou onemocnění event. u duplicitních malignit či sekundárních nádorů v již ozářené oblasti. Nejčastěji se jedná o pacienty s anamnézou lymfomu event. pacientky s karcinomem prsu po předchozí adjuvantní léčbě. Fotonová RT zde naráží na dávkové limitace již jednou ozářené tkáně a vysokou míru rizika poškození okolních tkání.

Jako vhodná skupina pacientů se jeví nemocní s lokalizovanou recidivou v oblasti mediastina po předchozí RT normofrakcionací fotonovým svazkem do CLD 50Gy pro N2 postižení. Protonová RT může být řešením dodání radikální dávky do cílového objemu při zachování limitů na rizikové orgány. V této indikaci se jeví jako velmi nadějná, dobře tolerovatelná metoda s akceptovatelnou toxicitou a relativně vysokou účinností (36, 37, 38, 39, 40, 41).

Proběhlo několik studií (42, 43, 44, 45), všechny dokladovaly relativně uspokojivé výsledky (téměř všichni pacienti byli schopni dokončit RT s minimem výskytu závažné toxicity $\geq G3$ a vyšší) s lokoregionální kontrolou 54–75 % po roce léčby.

U těchto pacientů je ale nutná znalost předchozích plánů a individuální posouzení u každého z nich.

Fibrotizující plicní onemocnění

Nejčastější z forem intersticiálních plicních procesů je tzv. IPF (intersticiální plicní fibróza), onemocnění chronické, které samotné je asociované se špatnou prognózou a jehož incidence je v ČR dle epidemiologických odhadů maximálně 1/100 000. Odhadovaná prevalence se dle údajů z EMPIRE registru (European MultiPartner IPF Registry) v ČR pohybuje mezi 5–6/100 000 na 100 tisíc obyvatel (46).

Pacienti s IPF mají vyšší riziko vzniku plicního karcinomu, relativní riziko je asi 7,31.

Jedná se zároveň o skupinu pacientů, která v léčbě NSCLC představuje obrovský problém. Vzhledem k pravidelné dispenzarizaci těchto pacientů na plicních ambulancích se může jednat o včasné zachycení plicního karcinomu, terapie je však omezená. Chirurgická léčba je zatížena obrovskou morbiditou a operační mortalitou (48, 49, 50). Častokrát není možné provedení fotonové RT pro nemožnost dodržení dávkových limitů při snaze o aplikaci kurativní dávky a léčba je zatížena život ohrožující postradiační pneumonitidou (51). Protonovou RT je možné provést u pacientů s IPF bezpečněji pro nižší toxicitu (52), ale i zde vedlejší účinky vyžadují zvláštní pozornost (53). Cílem je maximální šetření plic a dávkové limity by se měly držet známého principu ALARA (as low as reasonably achievable).

Závěr

Protonová terapie, díky své charakteristické výhodě, existenci Braggova peaku ve smyslu nižší vstupní dávky a jejího prudkého

spádu na konci ozařovaného objemu, má proti fotonové radioterapii dozimetrickou výhodu.

Může být optimální léčebnou modalitou pro nezanedbatelnou skupinu pacientů s NSCLC. Ačkoliv zatím nejsou stanoveny a konsenzuálně přijímána kritéria pro jejich výběr, měla by být indikace diskutována u pacientů s lokalizovanou nemocí při nutnosti šetření zdravých tkání (centrálně event. v apexu plic v blízkosti plexus brachialis), ale i u pokročilého Pancoastova tumoru. Dále nachází uplatnění v případě bilaterálního resp. vícečetného karcinomu plic, při reiradiaci lokální recidivy event. při nutnosti částečné reiradiace u již jednou ozářeného pacienta. Dále u pacientů s intersticiálním plicním procesem, kde jsou možnosti jakékoliv jiné léčby omezené. Několik klinických studií potvrzuje, že protonová radioterapie zajistí dodání vysoké radikální dávky u lokálně pokročilých onemocnění stadia III, kde zlepšení lokální kontroly při konkomitantní chemoradioterapii a následná imunoterapie je s největší pravděpodobností velice slibná cesta jak zajistit zlepšení celkového přežití a léčebných výsledků u těchto pacientů.

Protonová radioterapie v léčbě NSCLC je stále ve fázi zkoumání a nutné je pečlivé sledování a vyhodnocování jejích výsledků pomocí klinických studií a multicentrických analýz, ačkoliv se jedná o velmi slibnou techniku. Závěrem lze říct, že protonová RT v strategii léčby NSCLC postupně nachází své uplatnění, nutné jsou však vhodně zvolené indikace a pečlivý výběr pacientů.

LITERATURA

- Mesko S, Gomez D. Proton Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(12):76.
- Novotný 2017. Cancer incidence 2017 in Czech Republic: UZIS ČR, NOR ČR; 2017.
- Curran WJ, Jr, Paulus R, Langer CJ, 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;103:1452-1460.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-2350.
- Bradley JD, Paulus R, Komaki R, 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.
- Chun SG, Hu C, Choy H, 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. *JCO*. 2017;35:56-62.
- Machtay M, Bae K, Movsas B, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):425-434.
- Bush DA, Cheek G, Zaheer S, 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(5):964-968.
- Oshiro Y, Okumura T, Kurishima K, et al. High-dose concurrent chemo-proton therapy for Stage III NSCLC: preliminary results of a Phase II study. *J Radiat Res*. 2014;55(5):959-965.
- Jeter MD, Gomez D, Nguyen QN, et al. Simultaneous Integrated Boost for Radiation Dose Escalation to the Gross Tumor Volume With Intensity Modulated (Photon) Radiation Therapy or Intensity Modulated Proton Therapy and Concurrent Chemotherapy for Stage II to III Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(3):730-737.
- Hanley J, Debois MM, Mah D, et al. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(3):603-611.
- Chang JY, Jabbour SK, De Ruyscher D, et al. International Particle Therapy Co-operative Group (PTCOG) Thoracic Subcommittee. Consensus Statement on Proton Therapy in Early-Stage and Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(1):505-516.
- Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303:1070-1076.
- Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:630-637.
- Gomez DR, Li H, Chang JY. Proton therapy for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(2):199-204.

Další literatura u autorky
a na www.onkologiecs.cz