

特集 昭和大学での放射線治療の現状と今後

体幹部定位放射線治療

昭和大学藤が丘病院放射線治療科

今井 敦 小澤由季子

昭和大学医学部放射線医学講座 (放射線治療学部門)

加賀美芳和 伊藤 芳紀 村上 幸三

加藤 正子 宮浦 和徳 豊福 康介

西村 恵美

昭和大学横浜市北部病院放射線治療科

新城 秀典 新谷 暁史

昭和大学江東豊洲病院放射線治療科

師田まどか 小林 玲

はじめに

肺癌は世界的に男女とも増加しているが、わが国でも罹患率、死亡率とも男女で増えつつけている。特に男性では1993年以降胃がんを抜いて死亡数が悪性腫瘍中の第1位である¹⁾。肺癌患者の20～25%が早期の段階での発見で、手術切除が可能な状況とされる。しかしながらその中には何らかの理由で手術ができないもしくは手術を希望しない症例も20～30%ほど含まれている²⁾。肺癌は無治療での生存期間の中央値がT1で13か月、T2で8か月といわれている³⁾。では手術ができないもしくは希望しない症例ではどのような治療が選択されているのか。多くは放射線治療が選択されている。一般的に肺癌に対する放射線治療は一回1.8～2.0 Gy、計60～70 Gy、6～7週間程度のものが多く、単純な二次元的な計画から3次元原体照射といわれる方法などが用いられている。しかしながらこういった従来の放射線治療では1期の肺癌に対する治療成績は手術にかなり劣り、局所再発が70%にのぼっている⁴⁻⁶⁾。単純に線量の増加を試みるだけでは、同時に有害事象も増加する結果に終わってしまった。そこで早期肺癌に対する放射線治療として定位照射技術を用いた高線量、寡分割照射とする戦略が考案された。定

位照射技術はもともと脳腫瘍の治療として考案され、良好な成績を収めてきた放射線治療技術である。脳手術的放射線治療とか脳定位放射線治療と呼ばれている。1995年以降近年は早期肺癌で手術が不可能な患者に対する治療として応用されている^{7,8)}。脳以外の肺などへの定位放射線治療を指す言葉として、体幹部定位放射線治療の名が使われている。米国ではstereotactic body radiotherapy SBRT、ヨーロッパではstereotactic ablative radiotherapy SABRと呼ばれている。

生物学的側面

放射線治療の効果は1回線量、分割回数、治療期間、組織の感受性により異なる。単に総線量だけでは比較できない。異なる照射スケジュールで腫瘍に対して放射線治療が行われたときの生物学的効果を比較するために用いられるのがBED10である。定位放射線治療の特徴は数回の分割回数で根治線量が照射されることにあるが、肺癌を根治するために必要とされる線量はBED10で100 Gyを超える量とされている。

肺癌に対する体幹部定位放射線治療 (以下SBRT) に関する数々のレトロスペクティブな研究報告で、局所制御率、生存率はBED10が100 Gy以上の場

合にそれ以下の場合に比べて有意に高いことが示されている^{9,10)}。

SBRT の技術的側面

Timmerman らは標的体積から 3 cm 以内の線量分布により有害事象が左右されるとした¹¹⁾。腫瘍周囲に殻のような構造を想定したとき、その殻の内部に正常臓器が如何に含まれるかで有害事象が左右される。すなわち SBRT の有害事象はその殻をいかに小さくできるかで決まることになる。これは腫瘍体積全域に高線量を維持する一方でその外殻での急速な線量低下、すなわち急峻な線量勾配の実現に依存している。

さらに SBRT はあらゆる点で高い精度が要求される。画像、シミュレーション、計画、線量投与技術により高い精度が保たれている。

治療中の患者の動きを最小限とするだけでなく同時に治療期間中の患者の治療体位ひいては体幹と腫瘍との位置関係の高い再現性を保つような固定具が必要となる。

3 次元的に腫瘍の形状、位置を把握するために CT 画像を撮像する。得られた CT 画像は 3 次元計画の基礎となるが、照射野のマージンを決定するためには腫瘍の呼吸性移動をも評価しなければならない。近年 4 次元 CT を用いることで腫瘍の呼吸性移動がより正確に把握できるようになった。

腫瘍の呼吸性移動が大きい場合、その全体域を照射野としてしまうと照射される正常肺も大きくなり、有害事象も多くなってしまう。その対策として、

- a) 適切な固定具を用いて胸郭を抑える。
- b) 呼吸同期を行い、ある呼吸相のみで照射する（ゲーティング技術）。
- c) 腫瘍を追跡するようにビームを動かす（トラッキング技術）。

などの方法が用いられている¹²⁾。

治療計画は CT 画像上で腫瘍を的確に描出させることに始まり、照射門数や照射角度などを的確に決定、腫瘍周囲の線量集中性を高めるとともに、あらかじめ決めておいた正常臓器の線量制約に則って進められる。

計画上の照射野と実際に照射する際の照射野との位置の整合性は画像誘導により行われる。可能であれば腫瘍内に金属マーカーなどを埋め込んで腫瘍の

位置を正確に認識できれば位置認識の誤差をさらに減らすことができる。

SBRT は照射野の位置確認を可能とする画像誘導装置が備えられた直線加速器や定位放射線治療に特化したサイバーナイフなどといった放射線治療機器を用いて行われている。

SBRT の適応と治療成績

I 期または II 期の非小細胞肺癌でリンパ節転移が無く、手術適応のない症例が SBRT の対象となりやすい。日本では直径 5 cm 以下の大きさの腫瘍に対し保険が適応されている。再発や転移も対象となりうる。ただし腫瘍の占拠部位が末梢性か中枢性（図 1）かで対応が異なる¹³⁻¹⁶⁾。

1. 末梢性病変

いくつかの遡及的な研究報告によると末梢性であれば T1 や T2 のような大きさの病変に対する SBRT の局所制御率は 80% を超え、有害事象も少なかった^{14,17-22)}。RTOG0236（多施設共同第 2 相試験）では 52 症例で 5 cm 未満の腫瘍に対し 60 Gy/3 回の照射が行われた。観察期間中央値 4 年で無病生存率（Disease Free Survival 以下 DFS）26%、全生存率（Overall Survival 以下 OS）40% という結果であった。原発病変の再発は 7% のみであったが、局所領域の再発は 3 年で 13% に認められた。有害事象は G3 が 15 例、G4 が 2 例にみられたが、G5 は認められなかった²³⁾。RTOG0618 では同様に 33 例の手術可能な症例に 60 Gy/3 回の照射が行われ、2 年間の局所再発率が 8% と報告されている²⁴⁾。オランダでの研究では非小細胞肺癌 I 期の高齢者で SBRT を行うと、無治療群と比べて生存期間が延長したことが示された²⁵⁾。ただし末梢性の病変への治療では胸痛や肋骨骨折など胸壁への有害事象が認められることや、病変が肺尖部に位置する場合、腕神経叢への障害もみられることからこのようなりスクを遞減するため適切に線量を決定する必要があるとされた²⁶⁻²⁸⁾。

2. 中枢性病変

重篤な有害事象が末梢性 17% に比べ中枢性で 46% にみられ、治療関連死が中枢性で 6 症例にみられたと報告されて以来、中枢性病変に対して末梢性病変と同じように SBRT を行うことは危険視され見直しが迫られた^{29,30)}。これを受けて、中枢性病変に

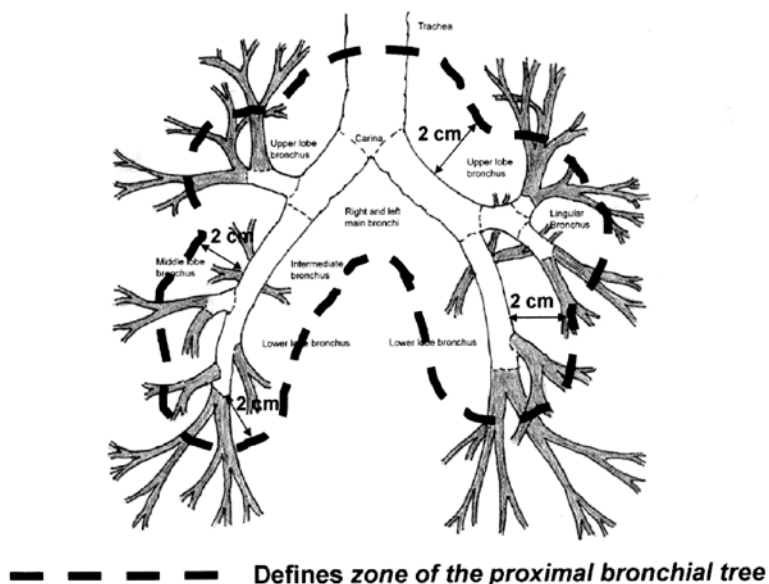


図 1 中枢性病変が存在する領域 (RTOG による定義)¹³⁾

対しては分割回数を増やし (5 回以上), 1 回の線量を減らすよう試みられた. 隣接する正常臓器や構造物への線量制約をより厳密にし, 腫瘍の位置や動きを照射中により正確に画像評価すべきと提言されることとなった³¹⁾. 最近では中枢性病変であっても低い有害事象と良好な治療成績が報告されてきている³²⁻³⁸⁾.

オランダ, Haasbeek らは中枢性病変 63 例 (肺門 37 例, 心臓縦隔 26 例) に 1 回 7.5 Gy で 8 回の SBRT を行い, 末梢性病変の治療例と比較した. 観察期間中央値 35 か月で G4, G5 の有害事象を認めず, G3 がわずか 4 例 (2 例は胸痛, 2 例は呼吸苦の増悪) であった. 3 年の OS, 局所制御率とも中枢性病変症例が末梢性病変を凌ぐ結果となった (64.3% vs 51.1% p=0.09, 92.6% vs 90.2% p=0.9)³²⁾.

20 の研究報告を対象にレビューしたグループによると 563 例の中枢性病変への SBRT を解析したところ G3, G4 の有害事象を 8.6%, 関連死を 2.7% に認めた. これは末梢性病変への SBRT よりも多い数字ではあるが, 3 年の局所制御率, OS はそれぞれ 60 ~ 100%, 50 ~ 75% であり, 比較的良好な結果が得られたとした³⁹⁾.

これらの検証結果から現在では早期の非小細胞肺癌で手術不可の患者にとって末梢性, 中枢性いずれの病変であっても SBRT は安全かつ有効な治療と

して第一選択とすべきと考えられている (表 1).

病理確定診断が得られなかった場合の SBRT

単発性の肺結節に対して, 病理確定診断に至らないものの臨床的に肺癌の可能性が高い場合には手術を行うことは珍しいことではない. PET 診断も加えて臨床的に肺癌と診断されれば, 手術して良性である可能性は 10% に満たないといわれている⁴⁰⁾. 単発性の肺結節が悪性である可能性は年齢, 腫瘍径, 喫煙歴, 画像的な特徴, PET の取り込み具合などから推定できるとされる⁴¹⁾. American College of Chest Physicians によると悪性の可能性が 60% 以上であれば病理確定診断がなくとも手術を行うことを推奨している⁴²⁾.

I 期非小細胞肺癌に対する SBRT のヨーロッパの研究報告においてしばしば問題にされるのが, 病理確定診断されていない症例が相当数含まれていることである. 大規模な研究ではオランダからの 676 例に関する報告で全症例に PET が行われているものの, 65% で病理未確定であった²⁴⁾. 遡及的な研究ではあるが, I 期の非小細胞肺癌では病理確定診断の有る集団と無い集団で SBRT を行ったときに局所再発率と OS で差が認められないことを示した報告もある⁴³⁾.

近年米国でも I 期の非小細胞肺癌で臨床診断のみ

表 1 肺癌に対する体幹部定位放射線治療について各施設から報告された治療成績 文献 12 の Table 2 を改変

Study	症例数	線量	中心性または末梢性	局所制御率	有害事象
Onishi <i>et al.</i> ¹⁷⁾	257	1-14 fr (30-84 Gy)	両方	84% (5年)	G3以上: 肺 5.4% 食道 1.0% 皮膚 1.2%
Nagata <i>et al.</i> ¹⁸⁾	104	4 × 12 Gy	両方	3年 PFS 69%	G3: 呼吸困難 9% 肺臓炎 7% 肋間痛 2% 咳嗽 1% G4: 呼吸困難 1%
Baumann <i>et al.</i> ¹⁹⁾	57	3 × 15 Gy	末梢	92% (3年)	G3: 28% G4: 1.7%
Senthi <i>et al.</i> ²⁰⁾	676	3-8 fr (54-60 Gy)	両方	89% (5年)	
Timmerman <i>et al.</i> ¹⁴⁾	70	3 × 20-22 Gy	両方	95% (2年)	肺臓炎 6% 肋骨骨折 3%
Brown <i>et al.</i> ²¹⁾	59	1-5 fr (15.0-67.5 Gy)	両方	DFS 90%	G3 肺臓炎 7%
Van der Voort <i>et al.</i> ²²⁾	70	3 × 12-15 Gy	末梢	96% (2年)	遅発性障害 10%

で SBRT を行う例が増加している。現在ではまだ全体の 10% に満たないが、近い将来この傾向はさらに強まると考えられている⁴⁴⁾。単発性の肺結節で悪性の可能性が 85% 以上あれば SBRT を考慮してもよいと提言している研究グループもある⁴⁵⁾。

多発, 多重, 再治療

多発例, 多重原発例, 治療歴を有する例などは単発病変の初回治療に比べて有害事象を増加させる恐れがある。特に線量が重なる例や術後で肺の予備能を減らしている例においてその恐れが高い。こういった例を解析した研究報告は全て遡及的なものであり、必ずしも条件を明確に区別しているわけではない。多発例や同時, 異時など多重例, 放射線治療後や手術後などの症例が混在した状態で解析されている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

2 つほど研究報告がある^{49, 50)}。ひとつは、多重同時原発や手術, SBRT, 通常放射線治療などの治療後に異時性に発症した多重原発癌で SBRT の治療がされた 101 例について解析している。それによると局所制御, OS, 有害事象とも良好な結果が得られたとしている。ただし通常の放射線治療での照射歴があると無いとで肺炎の発症率は 6 倍に上った。OS は同時よりも異時のほうが良い傾向がみられた⁴⁹⁾。他方の報告では胸部の照射歴のある例 (平均 61 Gy) で 36 例に重篤な有害事象がみられた。これは 30% の例で G3 の有害事象がおこったことになる⁵⁰⁾。

Haasbeek らの報告で、初回の癌治療で肺切除が行われた 15 例について、半数に SBRT 前に既に重篤な COPD が認められていたが、SBRT の施行で G3 の有害事象をひきおこしたのは 2 例にすぎず、SBRT が安全な治療であることが示されている⁵¹⁾。

以上から SBRT は同時, 異時に関わらず多重原発例への治療としても、安全性が高いと考えられる。ただし、通常放射線治療で根治照射が行われた症例については注意を要する。

手術可能例に対する SBRT

I 期の肺癌患者は根治治療の対象であり、3 つのグループに分けられる。a) 手術リスクが低いため通常は肺葉切除術がなされるグループ。b) 手術リスクが高いため区域切除術または楔状切除術もしくは SBRT が行われるグループ。c) 手術不可のため外照射もしくは SBRT が行われるグループ。

現在まで手術可能症例を対象として手術と SBRT を比較する無作為試験は無い。遡及的な研究報告を手がかりに比較することになる。

手術可能か否かの境界上にあるような例において、SBRT や準肺葉切除が行われた成績を報告した 19 報告についての解析を Mahmood が 2013 年に行った⁵²⁾。それによると SBRT がなされた症例は準肺葉切除はおろか肺葉切除がなされた症例と比べても同程度の高い局所制御率 (90%) が得られていた。準肺葉切除がなされた症例と比べると SBRT がな

された症例は局所再発率でより低く (20% vs 4% $p=0.07$) 抑えられていただけでなく、有害事象も少なかったという結果が得られた。

手術低リスクグループにおいては手術を拒否したため SBRT が行われた症例が対象となる。これまで少なくとも3つの報告があり、計264症例が解析されている。局所制御率はT1, T2でそれぞれ93%, 73%であった。3年生存率は手術と同程度であり、5年生存率はT1, T2でそれぞれ72%と62%であった。領域と遠隔再発は20%であった^{10, 53, 54}。

Zhengらは2000年から2012年の間に出された研究報告を対象としてメタ解析を行い、手術可能な1期非小細胞肺癌の手術例とSBRT例の結果とを比較した。SBRTの40報告(うち30はレトロスペクティブ)4,850症例と手術の23報告(全てレトロスペクティブ)7,051症例が含まれている。SBRT例は年齢中央値74歳で、手術例は66歳であった。観察期間の中央値はSBRTで28か月、手術で37か月。1年、3年、5年のOSはSBRTで83.4%, 56.6%, 41.2%で、肺葉切除の92.5%, 77.9%, 66.1%や限局した肺切除の93.2%, 80.7%, 71.7%と比べ低かった。年齢調整すると、OS, DFSともSBRT, 手術で同等であった。明らかに、高齢者にはSBRTが、若年者には手術が選択されていた⁵⁵。

早期肺癌に対するSBRTの良好な成績を見れば当然標準治療である手術との比較試験へと導かれるが、残念ながらこれまで計画された試験は患者が集まらず早い段階で中止されている⁵⁶⁻⁵⁸。

2つのグループでこれまで集積されたデータでの解析が行われている^{56, 57}。cT1-2aN0M0で手術可能な非小細胞肺癌の症例を対象としている。計58例がSBRT, 手術に無作為に割り付けられた。観察期間中央値はSBRTで40.2か月、手術群で35.4か月。SBRT群での死亡は1例のみであったのに対し手術群は6例であった。3年での推定OSはSBRT群で95%, 手術群で79% (ハザード率0.14, 95%信頼区間は0.017 ~ 1.190, $p=0.037$) 3年無再発生存率はSBRT群で86%, 手術群で80% (ハザード率0.69, 95%信頼区間は0.21 ~ 2.29, $p=0.54$) G3の有害事象はSBRT群で3例(10%), G4は認められなかった。手術群では1例で手術の合併症で死亡, 12例(44%)でG3またはG4の有害事象が認められた。著者らはSBRTは生存期間, 局所制御の面

で手術と同等であり、有害事象を低下させると結論づけた。しかしながらこの結論を裏付けるためにさらに多くの症例での検証が必要であるとした。

低肺機能例や重症のCOPD例に対するSBRT

SBRTを推奨される患者は手術不可例が多く、SBRTの肺毒性についての評価は非常に重要となる。

いくつかの報告でSBRTの行われた患者について治療前後での肺機能の変化について報告されている。1秒量, DLCOの低下は認められる^{55, 59, 60}がQOLや生存に影響するまでには至っていない⁶⁰⁻⁶⁶。うち1報告で、低いBMI例, 肺の20 Gy照射体積が大きい例, 治療前FVCの高い例はFVCが10%以上低下する予測因子となるとしている⁶²。それ以外の報告では肺毒性に対する予測因子は認められなかった。

RTOG0236での末梢性病変に対するSBRT例での解析では2年間の経過観察で1秒量で5.8%に、DLCOで6.3%に低下が認められた。SaO₂, 動脈血ガスにおいては大きな変動は認められなかった。治療前の肺機能検査や線量パラメータは治療後の肺機能との関連は認められなかった。これらの結果は他の報告でも同様であった。低肺機能のため手術不可とされた群は、肺機能は良好であったものの心機能に問題があり手術不可となった群に比べ生存期間が長かった⁶³。Stephansらの報告でも同様の結果が得られた。92例の手術不可例についてSBRT後の評価がなされているが、これによるとSBRT後で1秒量, DLCOは減少はするが、COPDが強い症例であってもそうでない症例に比べて特に重篤になりやすいわけではなかった⁶⁴。FEV1/FVC < 70%かつFEV1 < 50%であるような強いCOPD症例においてSBRTまたは手術が行われた症例についての評価が報告されている⁶⁶。これによるとSBRTでより低肺機能の患者が選択されているにもかかわらず、結果は同程度で局所制御率は89%以上、1年、3年の生存率はSBRTでそれぞれ79 ~ 95%, 43 ~ 70%, 手術でそれぞれ45 ~ 86%, 31 ~ 66%であった。SBRTは入院を必要としないばかりでなく、30日以内の死亡が手術では10%にみられたのに対し、SBRTでは認められなかった。低肺機能それ自体はSBRTの禁忌とはならないとしている。

昭和大学における SBRT 症例

昭和大学病院放射線治療科においては 2012 年に肺癌を対象として体幹部定位放射線治療が開始されている。これまで 103 例に同治療が行われた。2017 年には昭和大学藤が丘病院でも開始されている。2017 年から 2018 年に肺癌に対して施行された体幹部定位放射線治療についてまとめた。症例数は昭和大学病院が 28 例、昭和大学藤が丘病院が 4 例の計 32 例。28 例は原発性であり、4 例は転移性であった。97% の症例で CR ~ PR となり、全例で再増大を認めていない。G2 の肺臓炎が 1 例に認められたが、G3 以上の有害事象は認められていない。これまでのところ良好な治療成績が得られている。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス. 年次推移. 2017 年 6 月 14 日. (2019 年 4 月 23 日アクセス) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html
- 2) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;**62**:10-29.
- 3) Raz DJ, Zell JA, Ou SH, *et al.* Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest.* 2007;**132**:193-199.
- 4) Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;**(2)**:CD002935.
- 5) Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, *et al.* Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;**60**:466-472.
- 6) Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, *et al.* Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.* 1999;**24**:31-37.
- 7) Blomgren H, Lax I, Naslund I, *et al.* Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995;**34**:861-870.
- 8) National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. Version 4. 2015. (accessed 2019 Apr 23) <http://www.yxweb.com.cn/Vpfiles/201611919355038619.pdf>
- 9) Chi A, Liao Z, Nguyen NP, *et al.* Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. *Radiother Oncol.* 2010;**94**:1-11.
- 10) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, *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.
- 11) Timmerman R, Abdulrahman R, Kavanagh BD, *et al.* Lung cancer: a model for implementing stereotactic body radiation therapy into practice. *Front Radiat Ther Oncol.* 2007;**40**:368-385.
- 12) Abreu CE, Ferreira PP, de Moraes FY, *et al.* Stereotactic body radiotherapy in lung cancer: an update. *J Bras Pneumol.* 2015;**41**:376-387.
- 13) Radiation therapy oncology group. RTOG 0236 protocol information. (accessed 2019 Apr 23) <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0236>
- 14) Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, *et al.* Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;**24**:4833-4839.
- 15) Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, *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.
- 16) Bral S, Gevaert T, Linthout N, *et al.* Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;**80**:1343-1349.
- 17) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, *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**(7 Suppl 3):S94-S100.
- 18) Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for T1N0M0 non-small cell lung cancer: first report for inoperable population of a phase II trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;**84**(Suppl):S46.
- 19) Baumann P, Nyman J, Lax I, *et al.* Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol.* 2006;**45**:787-795.

- 20) Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, *et al.* Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13:802-809.
- 21) Brown WT, Wu X, Fayad F, *et al.* CyberKnife radiosurgery for stage I lung cancer: results at 36 months. *Clin Lung Cancer.* 2007;8:488-492.
- 22) Van der Voort van Zyp NC, Prevost JB, Hoogeman MS, *et al.* Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiother Oncol.* 2009;91:296-300.
- 23) Timmerman RD, Hu C, Michalski J, *et al.* Long-term results of RTOG 0236: a phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(Suppl 1):S30.
- 24) Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, *et al.* RTOG 0618: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) to treat operable early-stage lung cancer patients. *J Clin Oncol.* 2013;31(15 Suppl):7523.
- 25) Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, *et al.* Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28:5153-5159.
- 26) Voroney JP, Hope A, Dahele MR, *et al.* Chest wall pain and rib fracture after stereotactic radiotherapy for peripheral non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1035-1037. Erratum in: *J Thorac Oncol.* 2010;5:757.
- 27) Forquer JA, Fakiris AJ, Timmerman RD, *et al.* Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiother Oncol.* 2009;93:408-413.
- 28) Andolino DL, Forquer JA, Henderson MA, *et al.* Chest wall toxicity after stereotactic body radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:692-697.
- 29) McGarry RC, Papiez L, Williams M, *et al.* Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1010-1015.
- 30) Timmerman R, Papiez L, McGarry R, *et al.* Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003;124:1946-1955.
- 31) Chi A, Nguyen NP, Komaki R. The potential role of respiratory motion management and image guidance in the reduction of severe toxicities following stereotactic ablative radiation therapy for patients with centrally located early stage non-small cell lung cancer or lung metastases. *Front Oncol.* 2014;4:151. (accessed 2019 Apr 23) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070060/pdf/fonc-04-00151.pdf>
- 32) Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, *et al.* Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6:2036-2043.
- 33) Nuyttens JJ, van der Voort van Zyp NC, Praag J, *et al.* Outcome of four-dimensional stereotactic radiotherapy for centrally located lung tumors. *Radiother Oncol.* 2012;102:383-387.
- 34) Rowe BP, Boffa DJ, Wilson LD, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1394-1399.
- 35) Oshiro Y, Aruga T, Tsuboi K, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for lung tumors at the pulmonary hilum. *Strahlenther Onkol.* 2010;186:274-279.
- 36) Unger K, Ju A, Oermann E, *et al.* CyberKnife for hilar lung tumors: report of clinical response and toxicity. *J Hematol Oncol.* 2010;3:39. (accessed 2019 Apr 23) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987864/pdf/1756-8722-3-39.pdf>
- 37) Milano MT, Chen Y, Katz AW, *et al.* Central thoracic lesions treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009;91:301-306.
- 38) Chang JY, Balter PA, Dong L, *et al.* Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:967-971.
- 39) Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, *et al.* Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. *Radiat Oncol.* 2010;5:81. (accessed 2019 Apr 23) <https://ro-journal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1748-717X-5-81>
- 40) van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, *et al.* Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1388-1393.

- 41) Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, *et al.* Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest.* 2005;128:2490-2496.
- 42) Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, *et al.* Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):234S-242S.
- 43) Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, *et al.* Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother Oncol.* 2011;101:250-254.
- 44) Rutter CE, Corso CD, Park HS, *et al.* Increase in the use of lung stereotactic body radiotherapy without a preceding biopsy in the United States. *Lung Cancer.* 2014;85:390-394.
- 45) Louie AV, Senan S, Patel P, *et al.* When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: a decision analysis. *Chest.* 2014;146:1021-1028.
- 46) Aziz TM, Saad RA, Glasser J, *et al.* The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:527-533.
- 47) Kelsey CR, Clough RW, Marks LB. Local recurrence following initial resection of NSCLC: salvage is possible with radiation therapy. *Cancer J.* 2006;12:283-288.
- 48) Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG, *et al.* Salvage lung resection after definitive radiation (> 59 Gy) for non-small cell lung cancer: surgical and oncologic outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:1632-1638; discussion 1638-1639.
- 49) Chang JY, Liu YH, Zhu Z, *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy: a potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer. *Cancer.* 2013;119:3402-3410.
- 50) Kelly P, Balter PA, Rebuena N, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:1387-1393.
- 51) Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME, *et al.* Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer.* 2010;116:406-414.
- 52) Mahmood S, Bilal H, Faivre-Finn C, *et al.* Is stereotactic ablative radiotherapy equivalent to sublobar resection in high-risk surgical patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17:845-853.
- 53) Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, *et al.* Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol.* 2011;101:240-244.
- 54) Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, *et al.* Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:348-353.
- 55) Zheng X, Schipper M, Kidwell K, *et al.* Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:603-611.
- 56) ClinicalTrials.gov. Trial of either surgery or stereotactic radiotherapy for early stage (IA) lung cancer (ROSEL). NCT00687986. 2008. (accessed 2019 Apr 23) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687986>
- 57) ClinicalTrials.gov. Randomized study to compare cyberKnife to surgical resection in stage I non-small cell lung cancer (STARS). NCT00840749. 2009. (accessed 2019 Apr 23) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00840749>
- 58) RTOG foundation. RTOG 1021 Broadcasts. 2013 May 16. (accessed 2019 Apr 23) <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1021&mode=broadcasts&ptid=387>
- 59) 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. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015;16:e247.
- 60) Guckenberger M, Kestin LL, Hope AJ, *et al.* Is there a lower limit of pretreatment pulmonary function for safe and effective stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol.* 2012;7:542-551.
- 61) Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, *et al.* No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:1092-1099.
- 62) Takeda A, Enomoto T, Sanuki N, *et al.* Reassessment of declines in pulmonary function ≥ 1 year after stereotactic body radiotherapy. *Chest.*

- 2013;143:130-137.
- 63) Bishawi M, Kim B, Moore WH, *et al.* Pulmonary function testing after stereotactic body radiotherapy to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:e107-e110.
- 64) Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, *et al.* Comprehensive analysis of pulmonary function Test (PFT) changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer in medically inoperable patients. *J Thorac Oncol.* 2009;4:838-844.
- 65) Henderson M, McGarry R, Yiannoutsos C, *et al.* Baseline pulmonary function as a predictor for survival and decline in pulmonary function over time in patients undergoing stereotactic body radiotherapy for the treatment of stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:404-409.
- 66) Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, *et al.* Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82:1149-1156.