

体部立体定向放疗在肺部肿瘤中的应用

陈媛媛,董百强

(浙江省肿瘤医院,浙江省放射肿瘤学重点实验室,浙江 杭州 310022)

摘要:体部立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)是将放射剂量聚集到病灶,几次照射(≤ 5 次)即可达到根治剂量,用立体准确定向的高能射线来杀灭肿瘤。精确定位、精准制导以及严密质控,使高剂量消融肿瘤的同时,危及器官得到保护,也使得 SBRT 应用更加广泛。老龄化提前到来和低剂量螺旋 CT 的普及使得早期肺癌的确诊明显增加;因内科基础疾病或多原发而不能手术的肺部病灶,SBRT 可提供很高的局部控制率;对可手术病灶,SBRT 能达到相似的局部控制率;另外对肺孤立转移瘤,全身联合局部治疗已被普遍接受。全文对 SBRT 在肺部肿瘤中的研究进展作一综述。

关键词:体部立体定向放射治疗;非小细胞肺癌;肺转移瘤

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2018)06-0454-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.06.A010

Application of Stereotactic Body Radiotherapy(SBRT) in Lung Cancer

CHEN Yuan-yuan, DONG Bai-qiang

(Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Radiation Oncology, Hangzhou 310022, China)

Abstract: In stereotactic body radiotherapy(SBRT), radical dose of high-energy rays is delivered to lesions in a few (≤ 5) fractions. Tight quality control allows ablation of tumors with high-dose radiation while preserving the organs at risk (OAR), making SBRT widely applicable. The aging of the population and common use of low-dose helical CT may increase the early diagnosis rate of lung cancer. SBRT provides an encouraging rate of local control for patients with either unresectable or resectable lesions; as for patients with isolated lung metastases, systemic treatment combined with local treatment has been widely applied. This paper reviews the research progress of SBRT in lung cancer.

Key words: stereotactic body radiotherapy; non-small cell lung cancer; lung metastases

原发性肺癌是最常见的肿瘤之一,而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占原发性肺癌的 75%~80%。手术是早期 NSCLC 首选的治疗方法。对于因高龄或合并严重心、肺等内科疾病不能或者不愿接受手术的患者来说,体部立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)是一种非侵入性治疗,在精确的影像技术引导下给予局部肿瘤以高剂量、低分割的放射治疗,可获得>95%的肿瘤局部控制(local control, LC)率^[1-3]。其也称为体部立体定向消融放疗(stereotactic ablative body radiotherapy,

SABR)。目前,SBRT 已成为拒绝或不可手术的早期 NSCLC 的标准治疗方法。对可手术病灶,SBRT 能达到相似的 LC 率。同时,对于肺部孤立转移灶(1~3 个肺结节),局部联合全身治疗也已逐步被接受。

1 SBRT 的定位、计划制作与质控技术

精确定位、精准制导以及严密质控是对运动目标进行高剂量照射,同时保护危及器官(organs at risk, OAR)。适形定位技术不断优化,提高了定位的精确度,根据病灶偏移数据使病灶运动最小化^[4,5]。浙江省肿瘤医院当前 SBRT 模拟定位采用真空负压袋或

收稿日期:2018-01-29;修回日期:2018-05-05

通讯作者:陈媛媛, E-mail: chenyy@zjcc.org.cn

体罩,配合独立于治疗床的红外线坐标系统以明确立体定向基准点。这种设置建立并固定了患者的体位,将病灶可重复地准确定位到等中心点,从而优化计划靶体积(planning target volume,PTV)。患者平静呼吸状态下,行螺旋CT模拟机4D平扫/增强扫描用来记录病灶呼吸活动度,扫描范围通常包括第四颈椎上缘到第二腰椎下缘,层厚1~5mm。扫描图像通过网络传输至治疗计划系统。4D-CT扫描以10%为呼吸时相间隔,每层面分为10个呼吸时相图像,再由10个呼吸时相CT图像融合而成的最大密度投影(maximum intensity projection,MIP)图像上合并,同时参考放疗前胸部CT或PET/CT结果,对比肺窗及纵隔窗进行内靶区(internal gross tumor volume,IGTV)勾画。因高密度或与肿瘤相似密度的组织遮挡,MIP图像不能明确界定IGTV边界者,逐个时相勾画大体靶体积(gross target volume,GTV),然后合成IGTV。PTV在IGTV范围前后左右外扩3~5mm。同时勾画包括脊髓、两侧肺、气管、胸壁、臂丛神经、心脏和食管等OAR。每次照射前行KV级锥形束CT(cone-beam computed tomography,CBCT)扫描并在线配准,记录每次各中心轴的位置误差。

2 早期 NSCLC 的 SBRT

患者治疗前行心、肺功能评估和包括通气灌注扫描在内的影像学检查,以评价可否手术。尽管尚无既定共识,但北美将符合下列条件之一的患者即视作无手术指征:①FEV₁<预测值40%;②预测术后FEV₁<预测值30%;③DLCO<预测值40%;④基础低氧血症(SaO₂<90%)或高碳酸血症(PCO₂>45mmHg);⑤严重肺动脉高压;⑥具有器官损伤的糖尿病;⑦严重的心、脑或外周血管疾病;⑧严重的慢性心脏病。可手术NSCLC的标准治疗是完全手术切除。对于不可手术的患者,既往以60~70Gy/1.8~2.5Gy常规分割放疗作为替代治疗,但这种分割模式的放疗疗效甚微,局部失败率高达70%,放疗后约一半患者死于肿瘤进展。SBRT克服了常规放疗不良反应大和LC率低的缺点,目前广泛应用于不可手术的周围型与中央型NSCLC。

2010年,美国放射治疗协作组(RTOG)在JAMA公布了RTOG0236研究结果^[1],对55例早期周围型

不可手术NSCLC(肿块直径<5cm)患者给予实际剂量18Gy×3次,隔日进行,中位随访34个月,3年生存(overall survival,OS)率为56%,3年局部区域控制(locregional control,LRC)率为90.7%;1例原发灶原位复发,3例原发灶所在肺叶内复发,3~4级不良反应发生率为16%,主要为放射性肺炎和肺功能减退,无5级不良反应和治疗相关死亡发生。2014年Timmerman等^[2]对该研究进行随访更新:中位随访4年,5年局部区域失败(locregional failure,LFR)率为20%,远处转移仍然是主要失败模式,5年远处转移率(distant metastatic rate,DMR)31%,中位OS未变,分析其OS不及手术患者很大程度上源于接受SBRT治疗的患者多伴严重内科合并症。2016年浙江省肿瘤医院放射肿瘤学重点实验室对2012年1月至2015年9月间在该院接受SBRT治疗的200例胸部肿瘤患者进行回顾分析^[3],中位随访时间14.9(1.2~47.3)个月,原发(59%)和继发(41%)肺癌患者的2年LC率分别为84.3%和72.8%,2年OS率分别为92.0%和61.9%,3级急性放射性肺炎6例(3.12%),经糖皮质激素等治疗后好转,无4级放射性肺炎和3级以上放射性食管炎发生。这些数据提示SBRT治疗早期不可手术NSCLC患者的LC率和OS率高,放疗不良反应可耐受,是该类患者的标准治疗方式。

在治疗不可手术NSCLC患者获得令人鼓舞的疗效的基础上,人们开始探索其应用于可手术患者的可能性。相比手术切除,SBRT具有可门诊治疗、无创、无术后并发症及可同时治疗多处病变的优点。日本一项多中心Ⅱ期临床试验(JCOG0403)对100例不可手术与64例可手术的早期NSCLC患者进行双臂分析^[6,7],分割模式为48Gy/4F。所有患者入组前接受外科医生评估,满足以下条件纳入可手术组:①预计术后FEV₁≥0.8L;②PaO₂≥65mmHg;③无严重的心脏病和糖尿病。该试验数据在2015年进行更新,手术组中位随访67个月,3年OS率和无进展生存(progress-free survival,PFS)率分别为76.5%和54.5%,7例患者(10.7%)发生3级不良反应,无3级以上不良反应或治疗相关死亡发生;不可手术组中位随访47个月,3年OS率和PFS率分别为59.9%和48.8%,29例患者(29%)发生3级不良反应,4例患者(4%)发生不良反应,未见5级不良反应或治疗

相关死亡发生。2013年美国RTOG0618研究^[8]结果显示,接受54Gy/3F剂量放疗的可手术NSCLC患者2年OS率及LC率分别为84%和92.3%,无严重治疗相关不良反应发生。2014年JAMA的一项研究对接受过手术(95.8%)或SBRT(4.2%)的9093例老年(≥ 66 岁)早期NSCLC患者倾向配对分析^[9],发现匹配后SBRT与肺叶切除两组患者的OS差异无统计学意义(HR=1.01,95%CI:0.74~1.38)。STARS、ROSEL两项对比手术与SBRT的Ⅲ期随机临床试验均纳入cT_{1-2a}期(<4 cm)患者,手术干预为肺叶切除,但因入组缓慢而提前终止。Chang等^[10]对STARS、ROSEL项目已纳入的病例进行匹配分析,SBRT组(31例)的3年生存率显著高于手术组(27例)(95% vs 79%, $P=0.037$);3年无区域淋巴结复发生存率、无局部复发生存率、无远处转移生存率均差异无统计学意义,初步表明对于可手术的Ⅰ期NSCLC患者患者,SBRT作为一种治疗选择,可达到与手术相近的疗效。浙江省肿瘤医院放射肿瘤学重点实验室在2017年11月对2012年1月至2015年9月间在该院接受SBRT或手术切除的早期(T₁₋₂N₀M₀)患者更新随访,其中接受手术切除的患者1257例,接受SBRT治疗的患者118例。以年龄、性别、城市或农村居民、有无慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),除去COPD后的Charlson合并症指数,KPS(Karnofsky performance status)评分为协变量,以治疗方式为因变量,对两组患者行倾向评分匹配,匹配按1:1比例进行,最后共匹配60对患者,中位随访32.3个月(8.6~68.4个月),SBRT组与手术组3年OS率分别为83.4%和83.3%。总之,手术仍是早期NSCLC的标准治疗,SBRT要想替代手术,仍需要成熟的数据,证实它具有与手术相似甚至较高的LC率,以及较低的毒性。

3 正在进行的前瞻性试验

STAR、ROSEL和Z4099/RTOG1021三项对比手术与SBRT的Ⅲ期随机临床试验均因入组缓慢而提前终止。STARS是一项美、中、法三国合作临床试验,ROSEL是在荷兰开展的多中心临床试验。Chang等虽已发表这两项试验汇总结果,但由于样本量小,随访时间短,仍需进一步随机研究。第三项

试验ACOSOG Z4099/RTOG1021将Ⅰ期NSCLC的高危患者随机分为亚肺叶切除±近距离放疗与SBRT两组,但该研究在2013年初关闭。造成三项试验入组困难的最大障碍是患者不愿在不同治疗方法间随机化。

截至目前,有四项正在进行的将Ⅰ期NSCLC患者随机分组进行手术或SBRT的前瞻性试验。STABLE-MATES试验将高危患者随机分组,分别接受亚叶切除或SBRT,主要终点为3年OS率。SABR-Tooth是一项在英国启动的比较周围型Ⅰ期NSCLC(≤ 5 cm)患者SBRT与手术疗效的Ⅲ期随机对照试验。由RTOG和NRG发起的POSTLIV将 ≤ 3 cm的周围型NSCLC患者随机分配到根治性切除或SBRT组,主要终点是2年LC率。第四项试验VALOR纳入 ≤ 5 cm周围或中央型病变的患者。手术干预为肺叶切除术或肺段切除术,主要终点是5年OS率。完整可靠的Ⅲ期试验数据将为SBRT治疗早期可手术NSCLC提供最直接的证据。

4 中央型与超中央型NSCLC治疗经验

尽管早期肺癌的SBRT毒性较低,但在实践中已注意到肿块位置在治疗中的重要性。美国印第安纳大学的一项Ⅰ、Ⅱ期试验采用60~66Gy/3F分割模式治疗早期NSCLC患者,周围型和中央型2年严重不良反应发生率分别为17%和46%,主要表现为肺功能下降、肺炎、胸腔积液和皮肤反应,单因素和多因素分析均显示肿瘤位置是高级别(3~5级)不良反应的显著预测因子($P=0.004$)^[11,12]。此后包括RTOG0236在内的诸多研究都把中央型肺癌视作SBRT“禁飞区”。直到RTOG0813研究对中央型NSCLC的SBRT进行前瞻性剂量递增试验^[13],其旨在探讨适合中央型肺癌的分割模式与耐受剂量,并观察最大耐受剂量下的肿瘤控制率。各阶梯的分次均为5次,在对OAR进行严格的剂量控制基础上,单次剂量8Gy开始,每阶梯增加0.5Gy。该研究主要结果在2015年ASTRO会议上进行公布:总剂量达到60Gy时,预期严重不良反应发生率为7.2%,2年OS率和LC率分别为72.7%和87.7%,与同期周围型NSCLC疗效相仿。荷兰VU大学医学中心对47例接受大分割(60Gy/12F)放疗的单个原发或复发性超中央型

NSCLC 进行回顾分析^[14],他们定义 PTV 与气管或主支气管重叠的病灶为超中央型肿瘤。在以往报道中,这类患者接受传统放疗或 SBRT 有较高的严重不良反应发生率。结果发现,3 年 OS 率为 20%,中位 OS 为 16 个月,未发生照射区域野内复发,38% 的患者发生 ≥ 3 级不良反应,21% 的患者或许发生了治疗相关性死亡,致命性的肺部大出血发生率为 15%,与治疗支气管内肿瘤的常规放疗相近。该结果提示对于治疗选择有限的患者,大分割放疗可达到较高的 LC 率,从而实现更长的 OS,但要严格限制肺部剂量,患者与医师也应了解中央型肺癌 SBRT 的潜在风险和益处。SBRT 是一把双刃剑,在给予肿瘤根治剂量的同时,不可避免地会对周围正常组织造成损伤,造成不同程度的不良反应。如何把握两者之间的平衡,达到效益最大化,是今后的研究方向之一。目前,中央型肺癌 SBRT 在标准剂量分割方案上尚缺乏共识。多数学者认为 RTOG0813 的结论为时尚早,临床上常用的中央型肺癌 SBRT 的剂量分割方式是 70Gy/10F,对于直接侵犯肺门区和纵隔的超中央型肿瘤能否行 SBRT,采用何种剂量分割方式,也无定论。

5 大体积肿瘤的 SBRT

McGarry 等^[11]发现当 GTV $>10\text{ml}$ 时,3~5 级放疗不良反应明显增加,另外,肿瘤的大小与区域淋巴结复发率、远处转移率呈相关性。因肿瘤直径增大,肿瘤体积的增加呈指数级,周围正常组织脏器的受照射体积随之增加,而 SBRT 采用的大分割剂量照射方式会导致肿瘤和肺组织等器官的生物等效剂量(biological equivalent dose, BED)显著高于常规分割方式,对潜在严重正常组织损伤的担忧限制了 SBRT 在大体积肿瘤治疗上的应用。因此,大量的临床试验设计都是针对肺部肿块小于 5cm,乃至小于 3cm 的病例入组。来自美国克利夫兰医学中心的 Videtic 及其团队对 10 年间(2003~2014 年)用 SBRT 治疗的最大直径 $>5\text{cm}$ 的 NSCLC 患者进行随访观察^[15],放疗剂量为 5~10Gy/次,共 3~10 次。结果发现 18 个月的 LC 率及 LRC 率分别为 91.2% 和 64.4%,且 OS 率达到了 59.7%,而失败的主要原因是远处转移。观察结果还包括患者对 SBRT 的耐受性良好,只有 3 例(7.5%)出现 ≥ 3 级放射性损伤,肺功能较治

疗前无改变。荷兰 VU 大学医学中心对接受 SBRT 治疗的 63 例 T₁₋₃N₀M₀ 患者进行分析^[16],中位最大肿瘤直径 5.8cm(5.1~10.4cm),2 年 LC 率、LRC 率和疾病控制(disease control, DC)率分别为 95.8%、93.7% 和 83.6%, ≥ 3 级不良反应发生率为 30%,19% 患者或许发生治疗相关性死亡,另外 8 例(13%)原发性间质性肺病患者中有 5 例发生致命性不良反应。同年美国马里兰医学中心的类似多中心回顾性研究得出 ≥ 3 级不良反应发生率为 7%。以上结果说明 SBRT 不仅是较小病灶 NSCLC 的主要治疗方法,对于病灶较大的患者也是同样有效安全的,但患有间质性肺疾病的患者应慎行 SBRT。

6 肺部复发灶和转移瘤的应用

除在早期肺癌的广泛应用,目前 SBRT 已经更加广泛地用于多发性肺癌^[17]、复发肺癌^[18]、肺孤立转移瘤、肝转移瘤、肾上腺转移瘤等。常规分割或者 SBRT 后出现残留或复发,再程 SBRT 仍能实现不错的 LC 率及 OS 率,但 3~5 级不良反应发生率高^[19],尤其在中央型复发肺癌以及较大复发灶中,因此再程 SBRT 需特别谨慎。Baschnagel 等^[20]对 32 例肺孤立转移瘤患者行 4~10Gy/次,共 6 次放疗,中位随访 27.6 个月,1、2、3 年 LC 和 OS 率分别为 97%、83%、76% 以及 92%、85%、63%,未观察到 4 级以上不良反应,初步证明 SBRT 治疗晚期肺孤立转移瘤安全有效。浙江省肿瘤医院放射肿瘤学重点实验室对 2012 年 1 月至 2015 年 9 月间在该院接受 SBRT 的 82 例胸部转移瘤患者进行回顾分析^[3],2 年 LC 率及 OS 率分别为 72.8% 和 61.9%,治疗不良反应可接受。现有的回顾性分析及以往的相关研究已显示 SBRT 能有效控制肺部孤立转移灶。对 SBRT 后复发或病灶有残留的 NSCLC 患者,如果可以完全切除且心肺功能评估无禁忌证,则可以进行补救性手术。另外,免疫治疗(immunotherapy)结合 SBRT 的研究设想作为放疗领域的新策略,近年得到重视。

7 SBRT 剂量最优化

SBRT 表现出明显的剂量一效应关系,即提高 BED 可提高疗效。美国密西根大学的研究结果提

示,肿瘤接受的放疗剂量与患者预后密切相关:在正常组织器官可耐受条件下,增加肿瘤的放疗剂量能提高肿瘤的LC率。Onishi等^[21]对245例接受大分割放疗的早期NSCLC进行回顾性分析,提示BED是否大于100Gy是治疗成败的关键,BED $\geq$ 100Gy组的局部复发率及3年OS率分别为8.1%和88.4%,BED<100Gy组为26.4%和69.4%($P<0.05$)。严格的剂量控制和合理分割标准对疗效及预后的影响较大,但目前SBRT的实施缺乏有效的剂量控制原则,有关剂量与LC率间的关系也多源自于单中心回顾性研究^[22],不同文献间也存在技术、患者选择等方面的差异。总结文献报道,北美普遍采用(20~22Gy) $\times$ 3次的处方剂量,而日本多采用的剂量分割为(10~12Gy) $\times$ (4~5次)的方案。

8 PET/CT在SBRT中的应用

ROG规定在SBRT前8周内行胸部增强CT联合PET/CT以排除纵隔淋巴结和(或)远处转移。相比于纵隔淋巴结镜检,PET/CT灵敏度为60%~90%,特异性为80%~96%^[23]。一项研究对影像学分期为N₀的患者行纵隔镜检查,发现纵隔隐匿性淋巴结转移发生率只有3%^[24]。当PET/CT怀疑有阳性纵隔淋巴结时,应行纵隔镜或支气管镜穿刺活检予以明确。

随着SBRT应用于早期NSCLC治疗经验的积累,对治疗后影像学变化的理解也在逐渐深入。早期CT影像变化主要有弥漫性实变、斑片样实变、磨玻璃样阴影(ground glass opacity,GGO)和点状片状纤维化等,晚期改变主要包括改变的常规模式、肿块样、瘢痕样以及无改变等^[25,26]。根据单次CT结果不易区分SBRT后纤维化和肿瘤复发,需长期系统检查以监测其改变。一般典型的纤维化在初期会出现进展,而后趋于稳定。ROG建议根据CT来监测肿瘤变化,如有增大则进一步行PET/CT,以明确是否存在与原发肿瘤类似的标准化摄取值(standard uptake volume,SUV)升高,若PET/CT考虑复发(复查需距放疗后6个月以上且SUV>5),则建议穿刺活检^[27,28]。

作为一种无创的检查方法,PET/CT已在SBRT治疗中广泛使用。对于有禁忌或拒绝行纵隔镜检查

的患者,PET/CT能提供可靠的疾病分期。另外,PET/CT作为放疗后半年以上的复查手段,也有令人满意的准确率和特异性。

9 小 结

技术和理念的进步使SBRT在早期NSCLC中取得良好的LC率和OS率,成为一种安全有效的治疗手段,在晚期肺孤立转移瘤中同样有较高的应用价值。PET/CT等影像技术的发展提高了肺癌诊断的准确率,对于治疗前分期也有重要价值。对于可手术NSCLC、中央型NSCLC以及孤立性肺转移瘤,治疗方式的选择仍存在争议,需要更成熟可靠的证据。

附:FEV₁(第1秒用力呼气量),DLCO(一氧化碳弥散量),SaO₂(动脉血氧饱和度),PCO₂(二氧化碳分压),PaO₂(动脉血氧分压)。

参考文献:

- [1] Timmerman R,Paulus R,Galvin J,et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer[J]. JAMA,2010,303(11):1070-1076.
- [2] Timmerman R,Hu C,Michalski J,et al. Long-term results of RTOG0236: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[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2014,90:S30.
- [3] Dong BQ,Xu YJ,Sun XJ,et al. Experience and efficacy of SBRT for lung cancer:an analysis of 200 patients[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology,2017,26(6):627-630.[董百强,徐裕金,孙晓江,等. 200例肺部肿瘤SBRT的经验和疗效[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2017,26(6):627-630.]
- [4] Pallotta S,Calusi S,Foggi L,et al. ADAM:a breathing phantom for lung SBRT quality assurance [J]. Phys Med,2017,Jul 20.pii:S1120-1797(17)30218-1. doi:10.1016/j.ejmp.2017.07.004.[Epub ahead of print]
- [5] Karlsson K,Lax I,Lindbäck E,et al. Accuracy of the dose-shift approximation in estimating the delivered dose in SBRT of lung tumors considering setup errors and breathing motions[J]. Acta Oncol,2017,56(9):1189-1196.
- [6] 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(JCOG0403) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(3):S46.
- [7] Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. Prospective trial of stereotactic body radiation therapy for both operable and inoperable T1N0M0 non-small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(5):989–996.
- [8] Timmerman R, Paulus R, Pass HI, et al. RTOG 0618: stereotactic body radiation therapy(SBRT) to treat operable early-stage lung cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(15 Suppl):abstr 7523.
- [9] Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly [J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(12): 1244–1253.
- [10] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6):630–637.
- [11] McGarry RC, Papiez L, Williams M, et al. SBRT of early-stage NSCLC: Phase I study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(4): 1010–1015.
- [12] 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]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4833–4839.
- [13] Tekatli H, Senan S, Dahele M, et al. SABR for central lung tumors: plan quality and long-term clinical outcomes [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 117(1):64–70.
- [14] Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, et al. Outcomes of hypofractionated high-dose radiotherapy in poor-risk patients with “ultracentral” non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7): 1081–1089.
- [15] Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5cm: safety and efficacy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(2):325–331.
- [16] Tekatli H, van’t Hof S, Nossent EJ, et al. Use of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in non-small cell lung cancer measuring more than 5cm[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(6):974–982.
- [17] Chang JY, Liu YH, Zhu Z, et al. Curable approach to early stage multiple primary lung cancer [J]. *Cancer*, 2013, 119(18):3402–3410.
- [18] Trakul N, Harris JP, Le QT, et al. SBRT for reirradiation of locally recurrent lung tumors [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(9):1462–1465.
- [19] Reingold M, Wu AJ, McLane A, et al. Toxicity and outcomes of thoracic re-irradiation using SBRT [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8:99.
- [20] Baschnagel AM, Mangona VS, Robertson JM, et al. Lung metastases treated with image-guided SBRT[J]. *Clin Oncol*, 2013, 25(4): 236–241.
- [21] Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi-institutional study[J]. *Cancer*, 2004, 101(7): 1623–1631.
- [22] Mccarry RC, Papiez L, Williams M, et al. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small cell lung carcinoma: phase I study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(4): 1010–1015.
- [23] Reed CE, Harpole DH, Posther KE, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: The utility of PET/CT in staging potentially operable NSCLC [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126(6):1943–1951.
- [24] Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in CT and PET screened patients with stage I lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(4):822–829.
- [25] Linda A, Trovo M, Bradley JD, et al. Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: a timeline and pattern of CT changes[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 79(1): 147–154.
- [26] Trovo M, Linda A, El Naqa I, et al. Early and late lung radiographic injury following stereotactic body radiation therapy (SBRT)[J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(1): 77–85.
- [27] Mattonen SA, Huang K, Ward AD, et al. New techniques for assessing response after hypofractionated radiotherapy for lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(4):375–386.
- [28] Mattonen SA, Palma DA, Haasbeek CJ, et al. Early prediction of tumor recurrence based on CT texture changes after SABR for lung cancer[J]. *Med Phys*, 2014, 41(3):033502.