

早期非小细胞肺癌 SBRT 应用进展

郁肖夫,毛伟敏,郑 晓

(浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

摘要:对于早期非小细胞肺癌,立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy,SBRT)是不可手术患者的治疗首选。近些年的临床研究表明 SBRT 有较高的局控率和较低的毒副作用,整体疗效并不差于手术。不仅如此,SBRT 的适应证也在逐渐扩大,甚至有学者提出了代替手术的可能性。全文对 SBRT 治疗早期非小细胞肺癌的应用进展作一综述。

关键词:立体定向放射治疗;非小细胞肺癌;疗效

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)09-0915-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.09.B015

Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer

YU Xiao-fu, MAO Wei-min, ZHENG Xiao

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is the standard treatment for inoperable early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). Recent researches have shown that SBRT has high local control rate and low toxicity comparable to those of surgery. Moreover, the indications of SBRT have gradually evolved, and it may even substitute surgery in the future. In this article, the progress of SBRT for inoperable early stage NSCLC is reviewed.

Subject words: stereotactic body radiotherapy; non-small cell lung cancer; efficacy

原发性肺癌是常见的恶性肿瘤,其以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为主。长久以来,外科手术切除作为早期非小细胞肺癌的标准治疗,已被广泛采用。I 期和 II 期 NSCLC 肺叶切除术后的 5 年总生存率 (overall survival, OS) 分别为 60%~70% 和 30%~50%^[1]。但仍有部分患者不愿意接受手术,此外还有患者因高龄或合并心肺等器质性疾病无法耐受手术。对于这部分患者,放射治疗是另一种选择方案。然而传统放疗的局部控制率(local control rate, LCR) 只有 50% 左右,5 年总生存率仅有不到 20%^[2]。20 世纪 90 年代瑞典卡罗林斯卡医院首先把应用在颅脑的立体定向放射手术应用到肺,体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT),又称立体定向消融放疗(stereotactic abla-

tive radiotherapy, SABR),逐渐被发展起来。相比传统放疗,SBRT 对早期非小细胞肺癌的局控率可提升至 90% 以上,目前已成为不能手术患者的首选治疗方法^[3]。

1 SBRT 在不可手术 NSCLC 患者中的应用

传统放疗相比最佳支持治疗,已被证明能使不可手术的早期 NSCLC 患者获更多的临床获益。在 SBRT 问世后,传统放疗的地位便被取代。荷兰 Palma D 有一项观察性试验,研究对象为不可手术 I 期非小细胞肺癌老年患者,观察组采用 SBRT 治疗,而对照组不治疗,结果表明观察组的生存率较高^[4]。多个前瞻性试验表明 SBRT 治疗不可手术早期 NSCLC 患者的 2~3 年 LCR 和 OS 分别为 84%~98% 和 43%~72%^[3,5-8]。即使 SBRT 方案不同,结果也是高度一致的。经传统放疗治疗的患者中发现较好的

基金项目:浙江省医药卫生科技项目(2016KYB043)

通讯作者:郑晓,主任医师,学士;浙江省肿瘤医院胸部放疗科,浙江省杭州市拱墅区半山山东路 1 号(310022);E-mail:zhengxiaoxiao@zjcc.org.cn

收稿日期:2017-12-10; **修回日期:**2018-06-03

LCR 总是伴随着较高的 OS, 由此推断在 SBRT 治疗下得到更多改善的局控率能够带来更好的 OS。Grutters 等^[9]对 SBRT 和传统放疗疗效比较进行了 meta 分析, SBRT 的 2 年 OS 为 70%, 而传统放疗只有 53%。大量的回顾性分析支持了上述临床实践结果和结论^[10-14]。美国 SEER 数据库有研究比较了 5 种不同的治疗方法, 分别为最佳支持治疗、传统放疗、SBRT、肺叶切除术以及肺亚叶切除术。结果表明, SBRT 较最佳支持治疗和传统放疗提高了 OS, 与外科手术均无显著性差异^[15]。另一方面, SBRT 与射频消融(radiofrequency ablation, RFA)相比也存在较大优势。RFA 单独或联合传统放疗被认为是治疗早期 NSCLC 创伤性较小的手段。目前没有研究对 SBRT 与 RFA 两者进行直接的比较, 但是近期有文献综述报道了 SBRT 的 LCR 和 OS 要好于 RFA, 而且毒副反应和 30 天死亡率也比 RFA 低^[16], 表明 SBRT 应该成为高危患者非手术治疗首选。尽管近期有新的技术如粒子束治疗(particle beam therapy), 但有荟萃分析表明与 SBRT 相比并无统计学意义的生存获益^[17]。目前 SBRT 治疗不可手术的早期 NSCLC 患者较其他方法有较明显的疗效优势, 已在临床应用中得到认可。NCCN、ESMO 及 ESTRO 等临床指南已将 SBRT 作为不可手术的早期 NSCLC 患者的一线治疗方案^[18]。

2 SBRT 在可手术患者中的应用

早期肺癌患者首选根治性治疗, 主要分三类: 第一类手术风险较低, 通常行肺叶切除术; 第二类手术风险较高, 行亚叶切除术(部分或楔形)或 SBRT; 第三类则是不可手术患者, 只能选择外照射放疗或 SBRT。目前还没有随机研究比较可手术的患者进行外科手术与 SBRT 的分析, 可参考的数据主要来自前瞻性研究。对于第一类, 可参考手术风险低但拒绝手术行 SBRT 的研究。共有 3 项相关研究^[4, 13, 19], 研究对象共 260 例, 中位年龄 76 岁。T1 和 T2 患者的 LCR 分别为 93% 和 73%。3 年 OS 与手术组相似, 5 年 OS 分别为 72% 和 62%, 只有 20% 的患者出现区域和远处复发。对于第二类, 关于保守性手术的可行性及 SBRT 的讨论, Mahmood S 等^[20]对 19 个进行 SBRT 或亚叶切除术报道的研究进行了分析, 其

结果表明 SBRT 可以肺叶切除术一样达到很高的局控率(90%), 其 LCR 已经超过了亚叶切除术。不仅如此, 与亚叶切除术相比, SBRT 还表现出了较低的局部复发率(4% vs 20%, $P=0.07$)和毒性反应。在 Zheng X 等^[21]发表的一篇荟萃分析里, 该作者对行 SBRT 治疗的结果与可手术 I 期非小细胞肺癌患者行手术治疗的结果进行了分析, 共纳入 40 项 SBRT 研究和 23 项手术研究, 总共超过 1 万例患者, SBRT 组和手术组对象中位年龄分别为 74 岁和 66 岁, 中位随访时间分别为 28 个月和 37 个月。1 年、3 年、5 年 OS 在 SBRT 组分别为 83.4%、56.6% 和 41.2%; 低于肺叶切除术组(92.5%、77.9% 和 66.1%)和局限性肺切除术组(93.2%、80.7% 和 71.7%)。但是, 在调整了可手术患者以及年龄的比例后, SBRT 组与手术组之间的 OS 和无病生存率(disease-free survival, DFS)无统计学差异。从结果得知, 年龄是一个非常明显的影响因素, 结论指出对于老年患者推荐行 SBRT 治疗而较年轻的患者则建议手术治疗。

鉴于早期肺癌 SBRT 治疗较好的研究结果, 不少学者提出了让 SBRT 这种非侵袭性技术替代手术治疗的想法。这也使得进行 SBRT 与手术疗效比较的随机试验不断开展。具有代表性的三个试验分别来自 ROSEL、STARS 以及 RTOG1021。尽管研究者们非常努力, 但是这些研究还是因征募不足而最终停止。分析其原因可能是缺少病例介绍亦或是病例不愿意参加随机过程。不过上述试验的研究者对收集到的数据进行了汇总分析^[22]。分析对象为临床分期 T1~2a(<4cm)N0M0 的可手术 NSCLC 患者, 共有 58 例患者随机分为 SBRT 组和手术组, 分别为 31 例和 27 例。两组的中位随访时间分别为 40 个月和 35 个月, 期间 SBRT 组只有 1 例死亡, 而手术组有 6 例死亡。3 年 OS 在 SBRT 组和手术组分别为 95% 和 79%, 风险比为 0.14(95%CI: 0.017~1.190, $P=0.037$)。两组 3 年无复发生存期(RFS)分别为 86% 和 80%, 风险比为 0.69(95%CI: 0.21~2.29, $P=0.54$)。SBRT 组出现 3 例(10%)3 级治疗相关不良事件, 没有出现 4 级不良事件。而手术组 3 级或 4 级不良事件共出现 12 例(44%), 研究认为 SBRT 就 OS 和 LCR 来说至少是和手术相当的, 并且较手术降低了毒性反应。近期, Eriguchi T 等^[23]学者也对近 10 年可手术早期 NSCLC 行 SBRT 治疗进行回顾性分析, 也得到类似

结果,认为疗效与先前相关研究相仿。上述研究均证明了 SBRT 在可手术患者中的应用可能,但是还需要进行更大样本量的研究来支持以上结果和结论。

3 SBRT 在不同肺癌部位中的应用

肺癌根据解剖部位分为周围型和中央型,周围型在肺段支气管以下,中央型位于肺段支气管(三级支气管)以上。RTOG 提到近端支气管树周围半径 2cm 以内的区域称中央区域。相关研究提示在不同的解剖位置 SBRT 疗效不尽相同^[24-26]。较多回顾性研究表明 SBRT 对较小的周围型肺癌病灶局控率可以超过 80%且只产生较低的毒性^[13,27-30]。美国 Timmerman RD 一项多中心 II 期研究 RTOG0236 中,总共 52 例不可手术 T1~3 的周围型肺癌患者接受了 SBRT 治疗,分割方式为 60Gy/3 次。中位随访时间 4 年,DFS 为 26%,OS 为 40%。此外,只有 7% 患者出现原发肿瘤复发,3 年后有 13% 患者出现区域复发,15 例患者出现 3 级毒性,只有 2 例出现 4 级毒性^[31]。在另外一项研究 RTOG0618 中,有 33 例可手术的 T1~3N0 非小细胞肺癌患者同样也接受了相同方案的 SBRT(60Gy/3F)治疗。结果表明 2 年的局部失败率也仅有 8%^[32]。周围型肺癌患者经 SBRT 治疗后会产生较高的胸壁毒性,临床上表现为胸痛和肋骨骨折等并发症^[33]。病灶处于肺尖的肺癌患者在治疗后出现臂丛神经相关疾病并发症的风险会升高^[34]。有学者指出对耐受性和剂量限制更好的理解能够帮助临床医师降低 SBRT 治疗后胸壁疼痛和肋骨骨折的发生率^[35]。

中央型肺癌应用 SBRT 的情况又与周围型不同。早期 McGarry 等^[6]发表的一项研究结果表明,周围型病灶接受 SBRT 治疗后 3 年发生严重毒性的发生率为 17%,并且有 6 例患者发生治疗相关性死亡,中央型肺癌整体的毒性反应要明显高于周围型肺癌。因此,国际上推荐增加 SBRT 分割次数、减小每次分割剂量,这样可以使中央型肺癌患者在治疗过程中更加安全。另外有学者推荐对邻近器官和正常组织的剂量限制进行严格评估,包括符合剂量体积要求,并且要采用更为连贯的图像方法来评估肿瘤在呼吸时相上的运动^[36]。但近期研究表明中央型肺癌 SBRT 毒性反应相比过去要降低很多。荷兰

Haasbeek 等^[37]报道了 SBRT 应用中央型病灶对比周围型病灶相关数据,治疗方案为每次 7.5Gy 共 8 次照射。中位随访时间 35 个月,63 例中央型患者均未出现 4 级以上毒性反应,出现迟发性 3 级毒性反应有 4 例,其中 2 例胸痛,2 例呼吸困难。3 年 OS 和 LCR 中央型要比周围型更好,两组数据对比分别为 64.3% vs 51.1%($P=0.09$) 和 92.6% vs 90.2%($P=0.90$)。此外有研究者进行了一项系统评价,包括 20 项研究超过 500 例中央型病灶与周围型病灶接受 SBRT 的生存和毒性比较,结果表明,中央型有 8.6% 病例出现了 3 级以上毒性反应,SBRT 相关性死亡率为 2.7%。尽管毒性及不良反应纵向比较看似较早期研究有了显著性减少,但横向比较还是要比周围型的要高一些^[38]。Modh A 等^[39]回顾性研究分析了早期中央型肺癌 SBRT 疗效,2 年 LCR 为 79%,3 级以上毒性反应为 8%。其结论是 SBRT 治疗中央型肺癌时,肿瘤大小与局控率相关,而 BED 是否 $\geq 100\text{Gy}$ 与局控率无关。研究提示 SBRT 治疗中央型肺癌中等剂量也能得到较好的局控率。有研究对 SBRT 治疗中央型肿瘤进行了评价,发现 BED 是发生治疗相关死亡的独立影响因素。当患者接受 $\text{BED}3 \geq 210\text{Gy}$ 的治疗剂量其死亡率升至 3.6%,当 $\text{BED}3 < 210\text{Gy}$ 时其死亡率降至 1%。因此结论认为 $\text{BED}10 \geq 100\text{Gy}$ 、 $\text{BED}3 < 210\text{Gy}$ 的剂量分割计划能够达到较好的平衡状态^[14]。正在开展的 RTOG0813 是一项多中心 II 期剂量爬坡研究,SBRT 方案为 50Gy/5 次递增至 60Gy/5 次。其研究对象是肿瘤小于 5cm 的中央型肺癌患者,目的是探讨 SBRT 最大耐受剂量和有效可行的剂量方案,还要等待 RTOG0813 的最终结果。上述研究均证明了 SBRT 在周围型和中央型肺癌均有着广泛应用,虽然存在一定的局部毒副反应,但都在可控范围内,中央型相对周围型剂量限制要求更高,总体仍是一种安全有效的治疗方法,多数研究者都推荐 60Gy/8 次的分割方案来治疗中央型 NSCLC。

4 SBRT 在无病理确诊患者中的应用

早期对于无病理组织确诊的孤立性肺结节患者,治疗性开胸手术是较为普遍的手段。但在研究者发现正电子发射断层摄影术 (positron emission to-

mography, PET)后,开胸手术变得不再有价值^[40]。孤立性肺结节是否恶性可以通过年龄、结节直径、吸烟史、毛刺边缘、受累肺叶以及 PET 里的标准化摄取值来判断^[41]。根据美国胸科医师协会,对于结节恶性概率超过 60%的患者即使没有组织学诊断也是建议手术的^[42]。SBRT 治疗早期非小细胞肺癌最有争议的话题其中就包括了在欧洲进行的一些研究,因为这些研究包括了相当数量没有组织学诊断的患者。荷兰有一项研究中,所有病例均行 PET 检查进行分期,其中有 65%病例是没有组织病理诊断的^[29]。近些年来,随着美国不断开展 I 期非小细胞肺癌 SBRT 的应用,只有临床诊断的患者单接受 SBRT 治疗的病例也不断增多。虽然这部分病例比例不到 10%,但是可以观察到没有活检直接行 SBRT 治疗的趋势,这也表明治疗前活检诊断观念会发生改变。另有学者提出了一个关于孤立性肺结节同时合并高活检风险的患者是否采用 SBRT 治疗的模型,文献指出当恶性概率超过 85%的时候即使没有病理确诊也建议使用 SBRT 治疗^[43]。因此,缺少病理诊断,并不是 SBRT 的绝对禁忌证,在没有病理确诊下应用 SBRT 也在逐步得到认可。当然,目前主要在无法或不愿接受活检且临床依据高度怀疑恶性肿瘤的患者中考虑使用 SBRT,并且建议患者在治疗前接受多学科讨论。

5 SBRT 在多原发性肿瘤、第二原发肿瘤及局部进展患者中的应用

多原发性肺癌 (multiple primary lung cancer, MPLC) 为同一肺内同时或先后呈现两个或多个原发性肺癌病灶并且不在同一部位,分为同时多原发性肺癌 (synchronous multiple primary lung cancer, SM-PLC) 和异时多原发性肺癌 (metachronous multiple primary lung cancer, MMPLC)。到目前为止,几乎所有对有多原发性肿瘤、第二原发肿瘤或先前治疗史的患者进行的研究实际上都是回顾性的,而且没有针对性地分别进行研究。但有研究表明这类多原发性肺癌、伴随同时或不同时第二原发肿瘤以及在传统放疗或手术后局部复发的肿瘤病例也是有可能会被治愈的^[44]。其中一个评价了同时或不同时发生多发性原发肿瘤患者首次经手术或 SBRT 或传统放

疗后使用 SBRT 治疗第二肿瘤的疗效等结果^[45]。结果表明先前接受过传统放疗的患者肺炎的发生率要比先前没有接受过的高 6 倍,而不同时发生多发肿瘤患者的 OS 要比同时发生多发肿瘤患者的好很多。另外一项研究的对象是先前局限性或进展性疾病经过胸部放疗后胸内复发接受 SBRT 治疗的患者,结果是治疗后出现了明显毒性,超过 30% 病例出现 3 级以上毒性反应^[46]。此外,一组评价 SBRT 治疗原发肿瘤已行肺叶切除术后有第二原发肿瘤的数据显示,共 15 例患者,一半有严重 COPD 疾病,结果只有 2 例出现 3 级毒性,1 年 OS 为 90%^[47]。近期 RTOG 0617 随机试验进行了 III 期 NSCLC 应用 74Gy/37 次与应用 60Gy/30 次的常规放疗方案比较^[48],结果表明更高的剂量与更差的生存率存在相关性。上述研究表明,对于同时或不同时发生的多发肺部病灶且没有区域或远处转移的患者 SBRT 出现并成为一个非常有前景的治疗方式,尤其是先前未接受过放疗的,不过需要注意的是在先前接受过传统根治性剂量分割放疗的患者中应用 SBRT 必须要小心严谨。

6 SBRT 联合免疫治疗

SBRT 能够影响肿瘤微环境和提高肿瘤生物学反应,此过程有机体免疫系统的参与,因此理论上 SBRT 联合免疫治疗的可能性非常大,近期不少研究也针对这一领域进行了探讨。Lee Y 等^[49]曾做过一项动物实验,对小鼠单次大剂量照射。结果显示 T 淋巴细胞激活后,对 CD8+T 细胞依赖的肿瘤细胞不断死亡。而 Postow MA 等^[50]研究了 SBRT 联合抗 CTLA-4 抗体治疗转移性椎旁病灶的效果,结果显示不仅照射的部位得到局部控制,而且放疗野外的远处病灶也发生明显缩小。此结果表明了局部放疗与免疫治疗结合增强了机体抗肿瘤活性,多数学者称这种现象为远隔效应。其机制可能是电离辐射可以产生肿瘤相关因子刺激宿主的免疫反应,增强抗原识别呈递。具体表现为通过诱导肿瘤细胞死亡使肿瘤碎片及肿瘤相关抗原释放,促进抗原呈递,生成多克隆抗原特异性 T 细胞,可以到达远处肿瘤区域进行抗肿瘤作用。美国 MD Anderson 癌症中心张玉蛟教授最新提出了 ISABR (immunity stereotactic ablative radiotherapy)^[51]的概念,即免疫治疗联合 SABR。他认为单

次剂量大于 5Gy 时可有效诱导特异性免疫,降低远处转移。不仅如此,他还牵头了多项 ISABR 研究并预计这些研究结果能够很快应用于临床。相信在不久的将来 SBRT 联合免疫会上升至一个新的高度,给更多患者带来获益。

7 总结和展望

随着放疗技术的进步,SBRT 作为一种精准放疗手段已经成为肺癌综合治疗过程中不可或缺的一部分,大量证据表明 SBRT 已逐渐成为治疗早期 NSCLC 安全有效的治疗方式,其主要治疗对象为不能手术患者,而在可手术患者中 LCR 和 OS 也并不差于手术,有些情况下甚至要优于手术,因此对于不愿手术的患者 SBRT 仍然是最好的选择。周围型和中央型应用 SBRT 疗效和毒副反应有差异,多数专家推荐 60Gy/8 次的分割方案来治疗中央型 NSCLC。此外,SBRT 在很多特殊情况下也可以应用,比如缺少组织病理诊断的患者、多原发性肺癌、局部进展的患者,但需注意对有放疗史患者的剂量限值。2018 最新版 ASCO 指南也推荐 SBRT 在 NSCLC 各个场景下的应用^[52]。不仅如此,SBRT 作为一种局部治疗方法,更可以联合包括免疫治疗在内的全身治疗,能够进一步提升治疗效果。当然,SBRT 最佳治疗分割模式还有待探讨,其是否能代替手术以及如何联合免疫治疗需要更多更大样本的前瞻性或临床随机研究来证实。

参考文献:

- [1] Guckenberger M,Andratschke N,Alheit H,et al. Definition of stereotactic body radiotherapy:principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer[J]. Strahlenther Onkol,2014,190(1):26-33.
- [2] Wisnivesky JP,Bonomi M,Henschke C,et al. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I ~ II non-small cell lung cancer[J]. Chest,2005,128(3):1461-1467.
- [3] 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[J]. Chest,2003,124(5):1946-1955.
- [4] 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]. J Clin Oncol,2010,28(35):5153-5159.
- [5] Baumann P,Nyman J,Hoyer M,et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy[J]. J Clin Oncol,2009,27(20):3290-3296.
- [6] McGarry 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.
- [7] Ricardi U,Filippi AR,Guarneri A,et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer:results of a prospective trial[J]. Lung Cancer,2010,68(1):72-77.
- [8] 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.
- [9] Grutters JP,Kessels AG,Pijls-Johannesma M,et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer:a meta-analysis[J]. Radiother Oncol,2010,95(1):32-40.
- [10] Grills IS,Hope AJ,Guckenberger M,et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy[J]. J Thorac Oncol,2012,7(9):1382-1393.
- [11] Guckenberger M,Allgauer M,Appold S,et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice:a patterns-of-care and outcome analysis [J]. J Thorac Oncol,2013,8(8):1050-1058.
- [12] Onishi H,Araki T,Shirato H,et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non small cell lung carcinoma:clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study[J]. Cancer,2004,101(7):1623-1631.
- [13] Onishi H,Shirato H,Nagata Y,et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy(HypoFXST) for stage I non-small cell lung cancer:updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study [J]. J Thorac Oncol,2007,2(7 Suppl 3):S94-S100.
- [14] Senthil S,Haasbeek CJ,Slotman BJ,et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours:a systematic review[J]. Radiother Oncol,2013,106

- (3):276–282.
- [15] Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(5): 1060–1070.
 - [16] Renaud S, Falcoz PE, Olland A, et al. Is radiofrequency ablation or stereotactic ablative radiotherapy the best treatment for radically treatable primary lung cancer unfit for surgery? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 16(1): 68–73.
 - [17] Chi A, Chen H, Wen S, et al. 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 [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 123(3): 346–354.
 - [18] Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(1): 11–17.
 - [19] 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 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(1): 348–353.
 - [20] 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? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17(5): 845–853.
 - [21] 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 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(3): 603–611.
 - [22] 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.
 - [23] Eriguchi T, Takeda A, Sanuki N, et al. Stereotactic body radiotherapy for operable early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2017, 109: 62–67.
 - [24] 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 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(5): 1343–1349.
 - [25] 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 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3): 677–682.
 - [26] 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.
 - [27] 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 [J]. *Acta Oncol*, 2006, 45(7): 787–795.
 - [28] 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.
 - [29] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8): 802–809.
 - [30] 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 [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 91(3): 296–300.
 - [31] Hurkmans CW, Cuijpers JP, Lagerwaard FJ, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I ~ II non-small-cell lung cancer. in reply to Dr. Xiao et al [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(1): 318.
 - [32] Xiao Y, Papiez L, Paulus R, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I – II non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(4): 1235–1242.
 - [33] 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]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(8): 1035–1037.
 - [34] 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 [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93(3): 408–413.
 - [35] Andolino DL, Forquer JA, Henderson MA, et al. Chest wall toxicity after stereotactic body radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver [J]. *Int J Radiat Oncol*

- Biol Phys, 2011, 80(3):692–697.
- [36] Chi A, Nguyen NP, Komaki R, et al. 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 [J]. Front Oncol, 2014, 4: 151.
- [37] Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(12): 2036–2043.
- [38] 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 [J]. Radiat Oncol, 2010, 5: 81.
- [39] Modh A, Rimner A, Williams E, et al. Local control and toxicity in a large cohort of central lung tumors treated with stereotactic body radiation therapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90(5): 1168–1176.
- [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 [J]. Lancet, 2002, 359(9315): 1388–1393.
- [41] Dong M, Liu J, Sun X, et al. Prognostic significance of SUVmax on pretreatment (18) F-FDG PET/CT in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy: A meta-analysis [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2017, 61(5): 652–659.
- [42] Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2013, 143(5 Suppl): e278s–e313s.
- [43] 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 [J]. Chest, 2014, 146(4): 1021–1028.
- [44] 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 [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(5): 1632–1639.
- [45] Chang JY, Liu YH, Zhu Z, et al. Stereotactic ablative radiotherapy: a potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer [J]. Cancer, 2013, 119(18): 3402–3410.
- [46] Kelly P, Balter PA, Rebuena N, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(5): 1387–1393.
- [47] Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME, et al. Stage I non small cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy [J]. Cancer, 2010, 116(2): 406–414.
- [48] 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 III A or III B non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): 187–199.
- [49] Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment [J]. Blood, 2009, 114(3): 589–595.
- [50] Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma [J]. N Engl J Med, 2012, 366(10): 925–931.
- [51] Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, et al. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(8): 516–524.
- [52] Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(7): 710–719.