

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-30-35

Цитирование: Барт Ю. И., Глибичук Д. А., Абдулаева Р. Ш., Черных М. В., Калинин А. Е., Борисова Т. Н. Выбор режимов фракционирования при стереотаксической лучевой терапии больных ранними стадиями рака легкого. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (1) : 30–35.

ВЫБОР РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАННИМИ СТАДИЯМИ РАКА ЛЕГКОГО

Ю.И. Барт¹, Д.А. Глибичук², Р.Ш. Абдулаева³, М.В. Черных^{1,4}, А.Е. Калинин¹, Т.Н. Борисова¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Российский университет дружбы народов» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация: Стереотаксическая лучевая терапия больных ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого была, есть и останется основной темой для дискуссии между радиотерапевтами и хирургами. Несмотря на представленные положительные результаты лечения в отдельных крупных исследованиях по эффективности стереотаксической лучевой терапии (Stereotactic Body Radiotherapy — SBRT), ее назначение вместо хирургического лечения не всегда может быть безоговорочным решением. Однако стереотаксическая радиотерапия открывает новые возможности лечения в случае отказа пациента от хирургического лечения или невозможности проведения операции. Это стало возможно благодаря высокой точности современных линейных ускорителей, которые позволяют снизить токсичность лучевой терапии, добиться примерно равных показателей общей выживаемости в сравнении с хирургическим лечением.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия, рак легких.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным методом лечения больных ранними стадиями немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) является оперативное лечение [1].

Критериями операбельности с точки зрения функционирующего объёма оставшейся лёгочной ткани являются:

- ОФВ1/ФЖЕЛ > 75% ожидаемого (объём форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ1, форсированная жизненная емкость легких — ФЖЕЛ);
- диффузионная емкость монооксида углерода в легких (DLCO) > 40–50% ожидаемого (DLCO < 40% после операции ассоциировано с увеличением послеоперационных осложнений);
- показатель ОФВ1 для проведения пульмонэктомии должен быть > 2 л, лобэктомии — > 1,2 л;
- значение ОФВ1 > 35% (или > 0,8 л) после операции ассоциировано со снижением уровня смертности [2].

В связи с наличием множества сопутствующих заболеваний и низкого функционального статуса почти 22% пациентов с НМРЛ I стадии не могут перенести хирургическое вмешательство [3]. Проведение стереотаксической лучевой терапии является методом выбора для лечения функционально неоперабельных пациентов и демонстрирует безопасность (поздняя токсичность преимущественно 1–2 степени по шкале RTOG/EORTC [4]), высокую

эффективность в достижении локального контроля [5]. По данным Chen H. (2017), у неоперабельных пациентов смертность, связанная с лечением, составляет 15,5%; ИЗЛ-специфическая (интерстициальные заболевания лёгких) токсичность — 4,3%. Локорегиональный контроль по данным RTOG 0236 (2018) составляет 87% в течение трех лет и 62% в течение пяти лет [6,8]. Преимуществами стереотаксической лучевой терапии являются более короткая продолжительность курса лечения по сравнению со стандартным курсом, улучшение качества жизни пациентов, достижение эскалации дозы более 70 Гр, уменьшение острой токсичности за счет сокращения планируемого объема облучения (Planning Target Volume — PTV) [5].

В настоящее время в отечественных клинических рекомендациях по лечению больных ранним раком легкого не описана тактика в отношении выбора режима стереотаксической лучевой терапии. При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуется проведение сочетанной химиолучевой терапии, лучевой терапии или химиотерапии с целью увеличения выживаемости [9]. Следует помнить, что допускается лечение пациентов без гистологической верификации согласно консенсусу ASTRO 2017: SBRT может быть проведена у пациентов, которые отказываются от биопсии, перенесли неудачную попытку биопсии или у которых предполагается высокий риск осложнений при биопсии.

Проведение SBRT у пациентов с отсутствием верификации опухоли в обязательном порядке следует обсуждать на мультидисциплинарном консилиуме с заключением о том, что рентгенологические и клинические признаки соответствуют злокачественному образованию легкого [10].

Основными показаниями к проведению стереотаксической лучевой терапии у пациентов с ранними стадиями НМРЛ являются: функциональная неоперабельность, пожилой возраст пациента, наличие сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний, высокий риск общей анестезии, низкие показатели функции легких, а также отказ пациента от хирургического вмешательства [11]. Стереотаксическая лучевая терапия демонстрирует удовлетворительную переносимость у пациентов с периферическим НМРЛ: у 83% пациентов не наблюдается токсичность выше Grade 2 по шкале RTOG в течение двух лет [12]. Поздние лучевые повреждения после проведения стереотаксической ЛТ выявляются обычно через 6–24 месяцев после проведения терапии [13]. Несмотря на риск возникновения постлучевого пневмонита, по данным мультицентрового анализа Guckenberger M. и соавторов (2013), у большинства пациентов не было выявлено долговременного снижения легочных функций [14]. По данным Timmerman R. (2010), у пациентов с периферическим поражением легкого в 16% случаев наблюдается токсичность 3–4 степени (СТСАЕ v 3.0 [15]), связанная с лечением и не приводящая к летальным исходам [8].

В исследовании RTOG 0236 (2010) [8] были включены 55 неоперабельных пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом периферический НМРЛ T1–2N0M0 (IA, IB). Стадирование производилось на основании данных КТ и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ). SBRT проводилась в дозе 20 Гр за фракцию, 3 фракции (60 Гр) в течение 14 дней, с минимальным промежутком 40 часов. Более поздний анализ с использованием надлежащего учета гетерогенности дозного распределения показал, что в исследовании RTOG 0236 отмечалось завышение предписанной дозы, и реальная доза была ближе к 54 Гр за 3 фракции [16]. Среди 55 пациентов со средним периодом наблюдения 34,4 месяца уровень трехлетнего локального контроля составил 90,6% (95% ДИ, 76,0%–96,5%), трехлетняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили 48,3% (95% ДИ, 34,4%–60,8%) и 55,8% (95% ДИ, 41,6%–67,9%) соответственно.

Обновленные данные RTOG 0236 по 23 пациентам с медианой наблюдения 4 года (7,2 года для 7 выживших пациентов) были представлены в 2018 году. Пятилетние показатели следующие: у 20% (95% ДИ, 10,6%–31,6%) пациентов был выявлен рецидив в пораженной доле, у 11% (95% ДИ, 4,3%–20,9%) развилось регионарное метастазирование, у 25,5% (95% ДИ, 14,7%–37,6%) — локорегиональное, и у 23,6% (95% ДИ, 13,3%–35,6%) — отдаленные метастазы. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 25,5% (95% ДИ, 14,9%–37,4%) и 40% (95% ДИ, 27,1%–52,5%) соответственно [6].

Следует отметить, что Numan J. (2016) с соавторами смог добиться гомогенного дозного распределения при режиме фракционирования 66 Гр за 3 фракций и сравнил эту схему лечения со стандартным фракционированием по 2 Гр, 35 фракций (70 Гр, 3D конформная ЛТ) у пациентов с НМРЛ 1 стадии. В исследование вошло 102 пациента (49 в группе SBRT и 53 в группе стандартного фракционирования), их средний возраст составил 74 (57–86) года, все они были не операбельны в связи с наличием выраженных сопутствующих заболеваний. Проведенный анализ результатов лечения не выявил значительных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между больными обеих групп, при этом было отмечено, что в группе SBRT ниже токсичность и выше качество жизни (токсичность не выше Grade 3) [17].

В исследовании RTOG 0813 (2019) I/II фазы вошло 120 пациентов с НМРЛ 1 стадии, медиана возраста 72 года с хорошим общим состоянием пациентов (0–1 по шкале функционально статуса Zubrod/WHO [18]). Сравнивалось пять групп пациентов с эскалацией дозы от 10 Гр за фракцию до 12 Гр за фракцию. Авторами сделан вывод о том, что максимально переносимая доза составляет 12 Гр, 5 фракций с сопутствующей вероятностью дозозимитирующей токсичности 7,2%. Локальный контроль через 2 года в когортах 11,5 Гр за фракцию и 12,0 Гр за фракцию составил 89,4% и 87,9%, соответственно, а общая двухлетняя выживаемость (ОВ) — 67,9% и 72,7%. Токсичность оценивалась по шкале СТСАЕ v4.0 со стороны пищеварительной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также оценивалась гематологическая токсичность: у 13 (19%) пациентов поздняя токсичность 3 степени, у 6 (8,6%) пациентов — 5 степени [19].

По данным литературы критериями оценки высокого риска рецидива после SBRT у больных НМРЛ являются признаки, выявляемые при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК):

- инфильтрация очага в прилежащие органы/структуры;
- устойчивый рост солидного очага в динамике, «вспучивающиеся» (bulging) края очага;
- масс-эффект растущего очага, сферический характер роста очага, рост очага в кранио-каудальном направлении, потеря воздушности вокруг или облитерация просвета прилежащих бронхов [20].

Проведение стереотаксической лучевой терапии не является рутинной процедурой, для ее реализации требуется квалифицированная подготовка медицинского персонала, а также техническая оснащенность учреждения. Необходима ежедневная визуализация опухоли во время лечения, использование методик контроля за дыханием, таких как абдоминальная компрессия (воздействие пониженным (отрицательным) давлением воздуха на нижнюю часть тела), SBRT на глубоком вдохе, синхронизация облучения с фазой дыхательного цикла и отслеживание пучком излучения движения опухолевого очага. При подготовке лучевой программы ключевым моментом для определения режима проведения SBRT является построение «No-Fly-

Клинические случаи

Zone» (NFZ) — оконтуривание дистального участка трахеи на 2 см выше ее бифуркации, главных бронхов, долевых бронхов до их бифуркации на сегментарные бронхи и построение вокруг полученной структуры автоматического отступа 2 см во все стороны. Опухоль, входящая в пределы NFZ, будет считаться центрально расположенной, вблизи 1 см от бронхиального дерева — ультрацентральной, за пределами NFZ — периферической [12].

Cooke R. и соавторы (2020) включили в свое исследование 27 пациентов с олигометастазами колоректального рака, рака почки, рака легкого и др. с 6 очагами центральной и 22 ультрацентральной локализации. С сентября 2015 по октябрь 2018 года они получали лечение в режиме 60 Гр за 8 фракций, под контролем Cone Beam Computed Tomography (CBCT). Доза на PTV была снижена там, где это было необходимо для соблюдения обязательных ограничений на критических структурах (OAR). Медиана наблюдения составила 11,6 месяцев (IQR 6,5 — 19,4 месяцев). При анализе результатов лечения локальный контроль (за 1 год, 2 года) составил 95,2% и 85,7%, безрецидивная выживаемость — 42,8% и 23,4%, общая выживаемость — 82,7% и 69,5% соответственно. Не наблюдалось существенных различий в показателях контроля или выживаемости между случаями центрального и ультрацентрального расположения. Токсичность 3 степени не была зарегистрирована ни у одного пациента, включенного в исследование [21].

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2014 по 2019 год проведена стереотаксическая лучевая терапия 42 больным с немелкоклеточным раком легкого клинической I–IIa стадии (cT1N0M0 — 16 больных, cT2N0M0 — 26 больных). Большинство пациентов (38) признаны функционально неоперабельными в связи с сопутствующей патологией, 4 условно-операбельных больных отказались от операции. У 11 пациентов в анамнезе имелись первично-множественные опухоли, у 3 больных определялись центральные формы рака легкого. Всем больным до начала лечения выполнена ПЭТ-КТ с диагностической целью, данные исследования использовались при проведении объемного планирования лучевой терапии. При планировании применялась методика 4D CT — ITV. Использованные варианты фракционирования: 10 Гр × 5 фракций (n = 29) и 7 Гр × 8 фракций (n = 13) — биологическая эффективная доза (BED^{α/β}¹⁰) 100 Гр. При медиане наблюдения 32 месяца (диапазон 6–56 мес.) 3-летний локальный контроль составил 94%. В случае прогрессирования наблюдалось регионарное и отдаленное метастазирование. Изолированных локальных рецидивов не отмечено. Общая трехлетняя выживаемость — 74% (95% ДИ, 60% — 90%), трехлетняя опухоль-специфическая выживаемость — 84% (95% ДИ, 71% — 98%). При однофакторном анализе выявлено достоверное прогностическое влияние режима фракционирования (p = 0.04) и близкое к достоверности влияние исходного уровня SUV_{max} в опухолевом очаге по данным ПЭТ-КТ (p = 0.07). Легочная токсичность 3-й степени отмечена у 4 (9%) пациентов,

один пациент с опухолью центральной локализации умер от легочного кровотечения (токсичность 5-й степени). Боли в области грудной стенки отмечены у 3 (7%) пациентов, у двух из которых произошел перелом ребра.

В период с 2020 по 2022 год в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на основании представленных данных международных исследований, выбраны следующие режимы фракционирования при проведении SBRT больным ранними стадиями НМРЛ:

Стереотаксическая лучевая терапия используется в режимах:

- 7,5 Гр × 8 фракций (пролечено 5 пациентов) при ультрацентральной локализации опухоли;
- 12 Гр × 5 фракций (12 пациентов) — при центральной локализации;
- 20 Гр × 3 фракции (7 пациентов), в случае периферического расположения очага.

У всех пациентов лечение завершено полностью, в срок, без вынужденных перерывов и осложнений. Оценка ранних лучевых повреждений производилась через 1,5–2 месяца после окончания SBRT на основании данных КТ органов грудной клетки с контрастным усилением. Пневмониты I–II ст. были выявлены у всех больных, в 100% случаев они локализовались в зоне предшествующей лучевой терапии. При анализе результатов лечения в октябре 2022 года у всех пациентов отсутствовали признаки местного рецидива и отдаленного прогрессирования.

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на основании собственных данных и данных международных исследований разработан алгоритм проведения стереотаксической лучевой терапии больным раком лёгкого:

- оконтуривание NFZ;
- оконтуривание первичной опухоли и органов риска (для оценки возможной токсичности);
- определение локализации опухоли (ультрацентральной, центральной, периферической опухоли);
- выбор режима фракционирования.

ВЫВОДЫ

В настоящее время благодаря развитию современных технологий конформной лучевой терапии (стереотаксической радиотерапии и стереотаксической радиохирургии) с ежедневным контролем укладки пациента (CBCT), с наличием системы контроля за дыханием удалось добиться равной эффективности лучевого и хирургического лечения. Пациенты с локализованным раком легкого с прогнозируемым высоким риском осложнений оперативного лечения (пожилого возраста, с наличием сопутствующих заболеваний) должны обсуждаться на мультидисциплинарном консилиуме для определения тактики лечения — с предложением проведения стереотаксической лучевой терапии как оптимальной опции, обеспечивающей радикальность лечения, высокие онкологические результаты и показатели качества жизни.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юлия И. Барт, врач-радиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: bart.yulia@yandex.ru

Дмитрий А. Глибичук, аспирант кафедры онкологии, ФГБУ «Российский университет дружбы народов» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr.glibichuk@gmail.com

Рукият Ш. Абдулаева, ординатор 2-го года кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ruutlevi@gmail.com

Марина В. Черных, к. м. н., заведующий отделением радиотерапии, заместитель директора по лечебной работе НИИ КиЭР, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России Москва, Россия, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Алексей Е. Калинин, к. м. н., старший научный сотрудник, и. о. заведующего хирургическим отделением № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: main2001@inbox.ru

Татьяна Н. Борисова, к. м. н., старший научный сотрудник отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: tborisova111@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-30-35

For citation: Bart Yu. I.I, Glibichuk D. A., Abdulaeva R. Sh., Chernykh M. V., Kalinin A. E., Borisova T. N. Selection of fractionation regimens of stereotactic body radiotherapy in patients with early stage lung cancer. *Malignant Tumors* ; 13 (1) : 30–35 (In Russ.).

SELECTION OF FRACTIONATION REGIMENS OF STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH EARLY STAGE LUNG CANCER

Yu. I. Bart¹, D. A. Glibichuk², R. Sh. Abdulaeva³, M. V. Chernykh^{1,4}, A. E. Kalinin¹, T. N. Borisova¹

¹ N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract: Stereotactic body radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer was, is, and will remain the key subject of discussions between radiation oncologists and surgeons. Despite the positive treatment outcomes reported in some large studies on efficacy of the stereotactic radiotherapy, its use instead of surgery may not always be an unconditional decision. However, stereotactic radiotherapy opens new treatment options in patients who are inoperable or refused surgery. This is possibly due to the high accuracy of modern linear accelerators, which allow to reduce the toxicity of radiotherapy and achieve an almost identical overall survival rate compared to surgery.

Key words: stereotactic body radiotherapy, lung cancer.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yulia I. Bart, radiation therapist, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: bart.yulia@yandex.ru

Dmitry A. Glibichuk, post-graduate student, Department of Oncology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: dr.glibichuk@gmail.com

Rukiya Sh. Abdulaeva, second-year resident, Department of Oncology and Radiotherapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: ruutlevi@gmail.com

Клинические случаи

Marina V. Chernykh, MD, PhD, Head of the Radiotherapy Department, Deputy Medical Director, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Alexey E. Kalinin, MD, PhD, Senior Researcher, Acting Head of the Department of Abdominal Surgical Oncology No. 6, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: main2001@inbox.ru

Tatiana N. Borisova, MD, PhD, Senior Research Scientist of the Radiation Therapy Department, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: tborisova111@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ettinger D., Wood D., Aisner D., and Akerley W., NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2022, <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>, 2022.
2. O. Cho, Y. T. Oh, M. Chun, O. K. Noh, and J. S. Heo, Prognostic implication of FEV1 / FVC ratio for limited-stage small cell lung cancer, *J Thorac Dis*, vol. 10, no. 3, pp. 1797–1805, Mar. 2018, doi: 10.21037/jtd.2018.02.14.
3. D. J. Raz, J. A. Zell, S. H. I. Ou, D. R. Gandara, H. Anton-Culver, and D. M. Jablons, Natural history of stage I non-small cell lung cancer: Implications for early detection, *Chest*, vol. 132, no. 1, pp. 193–199, 2007, doi: 10.1378/chest.06–3096.
4. J. D. Cox, J. Stetz, and T. F. Pajak, toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), 1995.
5. P. Lee *et al.*, Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 110, no. 1, pp. 160–171, May 2021, doi: 10.1016/j.ijrobp. 2019.03.045.
6. R. D. Timmerman *et al.*, Long-Term results of stereotactic body radiation therapy in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer, *JAMA Oncology*, vol. 4, no. 9. American Medical Association, pp. 1287–1288, Sep. 01, 2018. doi: 10.1001/jamaoncol. 2018.1258.
7. H. Chen *et al.*, Treatment-Related Toxicity in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Coexisting Interstitial Lung Disease: A Systematic Review, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 98, no. 3. Elsevier Inc., pp. 622–631, Jul. 01, 2017. doi: 10.1016/j.ijrobp. 2017.03.010.
8. R. Timmerman *et al.*, Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer, *JAMA Oncol*, vol. 303, no. 11, p. 1070, 2010, doi:10.1001/jama. 2010.261.
9. Ассоциация онкологов России, Злокачественное новообразование бронхов и легкого, *Клинические рекомендации*, 2021.
10. G. M. M. Videtic *et al.*, Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline, *Pract Radiat Oncol*, vol. 7, no. 5, pp. 295–301, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.prro. 2017.04.014.
11. N. Shaverdian, P. C. Wang, M. Steinberg, and P. Lee, The patient's perspective on stereotactic body radiation therapy (SBRT) vs. surgery for treatment of early stage non-small cell lung cancer (NSCLC), *Lung Cancer*, vol. 90, no. 2, pp. 230–233, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.lungcan. 2015.07.009.
12. R. Timmerman *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, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 30, pp. 4833–4839, Oct. 2006, doi: 10.1200/JCO. 2006.07.5937.
13. M. Trovo, A. Linda, I. el Naqa, C. Javidan-Nejad, and J. Bradley, Early and late lung radiographic injury following stereotactic body radiation therapy (SBRT), *Lung Cancer*, vol. 69, no. 1, pp. 77–85, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.lungcan. 2009.09.006.
14. M. Guckenberger *et al.*, Lack of a dose-effect relationship for pulmonary function changes after stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 85, no. 4, pp. 1074–1081, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.ijrobp. 2012.09.016.
15. NCI, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf, 2006.
16. Y. Xiao *et al.*, Dosimetric Evaluation of Heterogeneity Corrections for RTOG 0236: Stereotactic Body Radiotherapy of Inoperable Stage I-II Non-Small-Cell Lung Cancer, *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, vol. 73, no. 4, pp. 1235–1242, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.ijrobp. 2008.11.019.
17. J. Nyman *et al.*, SPACE – A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC, *Radiotherapy and Oncology*, vol. 121, no. 1, pp. 1–8, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.radonc. 2016.08.015.

18. H. West and J. O. Jin, Performance status in patients with cancer, *JAMA Oncology*, vol. 1, no. 7. American Medical Association, p. 998, Oct. 01, 2015. doi: 10.1001/jamaoncol. 2015.3113.
19. A. Bezjak *et al.*, Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology / RTOG 0813 Trial, 2019. Accessed: Nov. 08, 2022. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00622>.
20. T. K. Nguyen *et al.*, Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Findings of an International Delphi Consensus Study, *Pract Radiat Oncol*, vol. 8, no. 2, pp. e71–e78, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.prro. 2017.10.008.
21. R. Cooke *et al.*, Stereotactic body radiotherapy for moderately central and ultra-central oligometastatic disease: Initial outcomes, *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*, vol. 13, pp. 24–30, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.tipsro. 2020.01.002.