

# 早期非小细胞肺癌立体定向放疗中国专家共识(2019 版)

中华医学会放射肿瘤治疗学分会 中国抗癌协会肿瘤放射治疗学专业委员会 中国医师协会放射治疗医师分会

通信作者: 邢力刚, 山东第一医科大学附属肿瘤医院 山东省肿瘤医院放疗科, 济南 250117, Email: xinglg@medmail.com.cn

**【摘要】** 立体定向体部放射治疗(SBRT)已成为早期非小细胞肺癌的重要根治性手段,尤其在不可手术或拒绝外科手术的患者中是首选治疗手段。在中国,SBRT正在普及,为了规范临床应用、推动技术水平提升和科研协作,特制定本专家共识。共识包括 SBRT 发展简介、物理技术要求、临床实施规范和特殊临床问题等,期望本共识在临床实践中可以为临床医师提供指导以及造福于广大肺癌患者。

**【关键词】** 癌,非小细胞肺; 立体定向放疗; 专家共识

**基金项目:**国家重点研发计划(2018YFC1313220)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200116-00039

## Chinese expert consensus on stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer (2019 Edition)

Radiation Oncology Branch of Chinese Medical Association, Radiation Therapy Committee of China Anti-Cancer Association, Radiation Oncologist Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Xing Ligang, Department of Radiation Oncology, Shandong First Medical University Affiliated Cancer Hospital Shandong Cancer Hospital, Jinan 250117, China, Email: xinglg@medmail.com.cn

**【Abstract】** Stereotactic body radiation therapy (SBRT) has become an important radical approach for early stage non-small cell lung cancer, especially for patients who are inoperable or refuse surgery. In China, this precision radiotherapy technology is being popularized. In order to standardize clinical application, improve the cooperation of technology and scientific research, this expert consensus is established. The consensus includes a brief introduction to the development of SBRT, the physical and technical requirements, the clinical implementation standardization and special clinical problems. The promotion and application of the consensus in clinical practice and constantly updated according to the latest research results will benefit more and more lung cancer patients.

**【Subject words】** Carcinoma, non-small-cell lung; Stereotactic body radiation therapy; Expert consensus

**Fund program:** National Key Research and Develop Program of China (2018YFC1313200)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200116-00039

肺癌已成为我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,中国国家癌症中心最新统计数据显示,每年新发肺癌病例已近 80 万例,因肺癌死亡高达 60 余万例,其中约 80% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)<sup>[1]</sup>。预计到 2025 年,我国每年死于肺癌的人数将接近百万,严重危害公民健康。随着高危人群低剂量螺旋 CT 筛查的广泛应用,越来越多的早期肺癌得以检出。对于可手术的早期 NSCLC,标准治疗模式为根治性手术;对于不可手术或拒绝手术的患者,局部放疗为标准治疗模式。过

去 20 年中,放射治疗技术在呼吸运动管理、适形调强治疗计划和图像引导治疗等方面取得了长足发展,使立体定向体部放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)或立体定向消融放疗(stereotactic ablative radiation therapy, SABR)治疗早期 NSCLC 成为可能。SBRT 是指应用专用设备对体部(颅外)肿瘤进行精确定位和照射的治疗方法,放疗总剂量在保障充分保护正常组织的前提下在数天内完成<sup>[2-3]</sup>,本共识中简称为立体定向放疗。在我国,该项精准放疗技术正在普及,为了规范临床应用、推动

技术水平提升和科研协作,特制定早期非小细胞肺癌立体定向放疗中国专家共识,本共识临床实践推广应用中将根据最新研究成果不断更新。

### 一、SBRT 发展简介

1951 年,瑞典的 Lars Leksell 提出了立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)概念。1968 年,首台以<sup>60</sup>Co作为放射源的 SRS 设备在瑞典问世,简称头部  $\gamma$  刀。80 年代初期,直线加速器开始替代<sup>60</sup>Co应用于 SRS,称为 X 刀<sup>[4]</sup>。90 年代初,瑞典 Karolinska 医院的学者研制了实施体部 X 刀的体位固定装置并开始治疗肺癌和肝癌<sup>[5]</sup>。同期,日本学者首次将 CT 和加速器合成一体,开始对肺周围型病灶实施 SBRT 治疗<sup>[6]</sup>。德国学者也开始研究 SBRT 在不可手术肺和肝肿瘤中的作用。中国学者在 2000 年左右开启了利用  $\gamma$  刀实施 SBRT 治疗肿瘤的模式<sup>[7]</sup>。2003 年,印第安纳大学学者首次报道了采用 SBRT 治疗肺癌的前瞻性临床研究结果<sup>[8]</sup>。随后开展的 II 期临床试验等一系列研究结果,奠定了 SBRT 成为治疗不可手术早期 NSCLC 患者标准治疗的基础<sup>[9]</sup>。近年的初步临床结果表明,中央型早期 NSCLC 同样适合 SBRT 治疗,只是分次剂量低于周围型肺癌,放疗剂量模式需要根据肿瘤的位置和与支气管树的关系适度调整<sup>[10]</sup>。

与常规放疗技术相比,SBRT 显著提高了早期 NSCLC 的局部控制率和患者的生存率。SBRT 治疗不可手术的早期 NSCLC,局部控制率超过 90%,与手术相当。2012 年,美国国立综合癌症网络指南推荐,SBRT 成为不可手术的早期 NSCLC 的首选治疗。2018 年,美国临床肿瘤协会也正式批准 SBRT 作为早期不可手术 NSCLC 的标准治疗。SBRT 治疗可手术的早期 NSCLC 也取得了令人鼓舞的效果<sup>[11-12]</sup>。目前,一系列针对可手术的 NSCLC 患者行 SBRT 和手术对比的临床试验正在进行中,期待最终的结果。

SBRT 已成为早期 NSCLC 的重要根治性手段,尤其在不可手术或拒绝外科手术的患者中是首选治疗手段。随着中国老龄化社会的到来,肺癌早期发现以及不可手术的患者将会逐渐增多,SBRT 治疗的作用和地位也将变得更为重要。

### 二、SBRT 的物理技术要求

基于早期 NSCLC 实施 SBRT 的特殊性(大剂量、小照射野、运动靶区等),在采用这一先进治疗技术时应充分考虑物理技术上的特点和难点,从全流程管理的角度,在患者固定、定位、靶区勾画、治疗计划、验证和治疗实施等各个环节确保患者的安全

和治疗的有效,同时还应对所采用的设备和技术进行全面、细致的质控。由于呼吸运动的影响,NSCLC 的靶区及相邻组织、器官在定位、治疗过程中存在着不同程度的变化,为确保治疗位置、剂量的准确性,在整个治疗流程中需要对患者的呼吸运动进行评估,并根据评估结果采取相应的措施。

考虑到各临床机构设备和技术条件的差异,参考原则在内容上将尽可能地列出不同条件下开展 SBRT 工作的最基本需求。本共识将针对 NSCLC 在实施 SBRT 过程中所需要的物理技术条件提出参考性建议。

#### (一)设备的配置要求

1. 定位设备:开展 SBRT 的临床机构应配置专用的 CT 模拟定位机并满足如下要求:(1)平板床面;(2)物理孔径 $\geq 80$  cm;(3)扫描视野或扩展视野 $\geq 60$  cm;(4)最薄扫描层厚 $\leq 2$  mm;(5)具备 4D-CT 功能;(6)配备相应的质控工具,如图像质量检测模体和电子密度转换模体<sup>[13-14]</sup>。

2. 治疗计划系统:针对开展 SBRT 的治疗计划系统,在符合美国医学物理师学会 TG 53 和国际原子能组织 TRS430 报告以及我国 YY/T 0798-2010、YY 0832.2-2015 和 YY0832.1-2011 行业标准要求的基础上,还应特别关注以下特性:(1)图像(包括勾画)的重建精度以及空间几何精度,包括长度、面积、体积和空间位置的精度;(2)多模态图像的识别与配准,包括 4D-CT 图像的重建、PET-CT、MR 图像的识别与配准能力,还应具有常用的伪彩显示模式;(3)小野剂量学计算的准确性;(4)组织非均匀性校正算法的准确性;(5)剂量计算网格的精细程度。

3. 治疗设备:对于实施 SBRT 的放射治疗设备,除满足常规放射治疗的基本性能要求以外<sup>[15]</sup>,最低还应达到如下要求:亚毫米级的机械精度(如等中心、MLC 位置);高分辨率 MLC(叶片宽度 $\leq 5$  mm);影像定位及辅助控制系统能满足对靶区运动管理的需要。

#### (二)流程管理与质控要求

1. 固定:常见固定装置包括:真空负压袋、发泡胶、体部立体定向框架等,在实际使用过程中可根据患者状况选用以上一种或几种装置进行固定。固定的基本原则如下:(1)体位固定前应与患者充分沟通交流,使其理解并适应体位固定过程;(2)全面评估患者一般状况、呼吸状况和疼痛状况等,选择恰当的体位固定装置及方式;(3)在确保位置可重复性的同时应兼顾患者的舒适度;(4)对采用腹部加压

来降低呼吸运动幅度的方式,应确保加压部位和压力的一致性;(5) 上肢上举的患者应采取相应措施(支撑垫、臂托等)确保患者在整个定位及治疗过程中能够保持稳定;(6) 对各个关键点做详细记录和标记,如上肢位置、各支架位置、头颈部支撑状况等,必要时拍照并附于治疗网络系统中。

2. 模拟定位:4D-CT 是 NSCLC 实施 SBRT 时首选的定位技术,如定位 CT 无此功能,则可考虑采用屏气 CT 技术(吸气、呼气末及中位呼吸状态下扫描)来辅助确定内靶区(internal target volume, ITV)范围;正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography computed tomography, PET-CT)定位、MR 定位、人工植入金标也可辅助确定 ITV。定位注意事项:(1) 定位前应进行必要的呼吸训练,使患者能够在整个定位及后续的治疗过程中稳定呼吸,确保系统能够获取合适的呼吸波形(波形数据应妥善记录并保存);(2) 当采用屏气 CT 扫描时要确保患者训练后的屏气时间能够支持完成一次包括靶区全范围的扫描;(3) 扫描范围应包括整个肺以便进行肺的总剂量评估,建议靶区附近层厚 $\leq 3$  mm,同时扫描范围至少应超过靶区 5 cm 以上,如考虑使用非共面射野则需加大扫描范围。

3. 图像重建及运动评估:采用门控和非门控 2 种方式治疗的靶区勾画有所不同,门控治疗下应选择准备用于计划和治疗的恰当时相范围进行重建,非门控治疗时则准确勾画出 ITV 即可。在此阶段应根据患者呼吸特点、肿瘤位置等情况确定后续应采用的相应治疗技术。

4D-CT 图像在使用过程中需注意各重建图像的正确使用。建议采用平均 CT 图像或不同时相(采用门控治疗的情况下,如 20%、30%或 70%)进行治疗计划优化及计算。常规 CT 用于治疗计划时,需要评估其对剂量准确性的影响。

在确定用于治疗计划的图像上应增加治疗床辅助结构。增加相应结构时根据患者、患者体位固定装置相对于治疗床的位置正确地选择治疗床板。

治疗计划前需对靶区运动状态和范围进行评估,不同的运动情况将直接影响治疗技术的选择。一般建议对靶区运动幅度进行分类,如:小幅度 $< 5$  mm、中等幅度 $5 \sim 15$  mm、较大幅度 $> 15$  mm,针对呼吸幅度较大的患者可采取腹部加压的方式来降低其运动幅度。如果患者的呼吸幅度过大或者极不规律则不建议进行立体定向放疗。

4. 治疗计划:治疗计划应参考靶区运动幅度、

邻近危及器官选择恰当的治疗技术。在靶区运动幅度较小的情况下,可选择固定射野角度调强和容积调强技术<sup>[16]</sup>;在运动幅度较大的情况下,推荐采用三维适形技术、旋转适形技术或门控治疗技术;危及器官是否能达到控制剂量也是重要的衡量指标。采用调强或容积调强需格外关注子野大小,治疗技术的选择也应同时结合治疗时间的长短,因为时间越短,患者体位的一致性越好。

剂量计算应首选高精度的算法,如蒙特卡洛或类蒙特卡洛的算法(如 Acuros XB),也可以采用锥形束塌陷算法或各向异性解析算法等,不推荐笔形束类算法;考虑到 SBRT 靶区一般较小,在最终剂量计算时建议计算网格调整到 1~2 mm,以保障计算的精度。SBRT 的治疗计划在治疗实施前必须进行剂量学验证<sup>[17]</sup>。

5. 治疗实施:在治疗室摆位时应注意确保固定方式、患者体位和相关门控设备与 CT 定位时保持一致(如头、颈、上臂各部位位置和加压装置的位置、气压等)。每次治疗前应采用锥形束 CT (cone beam computed tomography, CBCT)进行初始摆位位置验证,通常是先将 CBCT 图像与模拟定位 CT 图像进行自动、手动的配准,当位置精度满足临床需求时方可实施。在治疗实施过程中应通过光学体表监测系统或透视系统等方法监控患者和靶区运动,以确保患者治疗位置肿瘤的运动在计划靶区(planning target volume, PTV)或 ITV 范围内。

6. 全流程端到端(E2E)测试:为了评价标准操作流程的稳定性和合理性,需要由物理技术团队对整个流程进行试运行测试,并观察和记录问题,修正标准测试流程,重复 E2E 试验直到最终确定标准的测试流程,并且每个参与者应明确自己的工作职责、操作步骤和方法。试运行 E2E 测试及测试时发现的问题应以报告的形式加入验收调试报告中。每一步的 E2E 测试应由之后要负责该部分操作的员工进行操作。E2E 测试应针对 SBRT 的特点单独进行,如果流程改变,需重新进行测试。

### 三、SBRT 的临床实施规范

SBRT 治疗前建议经过肺癌多学科团队(multiple disciplinary team, MDT)讨论,治疗前需经过标准的评估流程,包括实验室检查、影像学评估特别是 PET-CT 分期、心肺功能检查(评估治疗耐受性)和细胞病理学检查要求等,以达到准确诊断分期的目的。

#### (一)SBRT 的适应证

1. 不可手术的早期 NSCLC: 高龄、严重内科疾病、T1~2N0M0 期。

2. 可手术但拒绝手术的早期 NSCLC。

3. 不能行或拒绝接受病理诊断的临床早期肺癌, 在满足下列条件的情况下, 可考虑进行 SBRT 治疗: (1) 明确的影像学诊断病灶在长期随访 (>2 年) 过程中进行性增大, 或磨玻璃影的密度增高、比例增大, 或伴有血管穿行及边缘毛刺样改变等恶性特征; 至少两种影像检查 (如胸部增强+1~3 mm 薄层 CT 和全身 PET 或 CT) 提示恶性; (2) 经肺癌 MDT 讨论确定; (3) 患者及家属充分知情同意。

4. 相对适应证: (1) T3N0M0; (2) 同时性多原发 NSCLC。

## (二) 靶区勾画

完全位于肺内的病灶, 肿瘤靶区或肉眼靶区 (gross tumor volume, GTV) 勾画应在 CT 肺窗图像上 (窗宽或窗位为 800~1600 HU 或 -600~-750 HU) 进行; 邻近纵隔的病变需要在 CT 纵隔窗图像 (窗宽或窗位为 350~400 或 20~40) 仔细观察对纵隔及周围器官的侵犯情况并修改靶区。GTV 应包括原发灶周围短毛刺根部和胸膜侵犯区域。

建议选择 4D-CT 扫描确定 ITV, 推荐在 4D-CT 各时相上分别勾画 GTV 然后叠加生成 ITV; 也可采用最大密度投影图像进行靶区勾画, 但须参考各时相横断面图像靶区位置进行确认和修改; 也可采用最大吸气相、最大呼气相图像勾画 GTV 叠加生成 ITV 并在各时相上进行确定和修改。ITV 外放 5 mm 生成 PTV, ITV~PTV 外放边界需要根据各单位确定系统误差进行调整。

如果 4D-CT 扫描确定肿瘤运动幅度 <5 mm, 或者采用呼吸追踪或门控技术进行治疗, 可由常规 CT 扫描勾画 GTV 外扩 10 mm 生成 PTV (根据各单位确定系统误差进行调整)。

## (三) 剂量分割

早期 NSCLC 的剂量分割是关系到肿瘤局部控制与正常组织并发症的关键问题。单次分割剂量和总剂量的选择应充分考虑肿瘤的大小和位置, 尽量提高肿瘤控制、降低正常组织并发症, 使治疗比最大化。确定剂量时需要利用 LQ 模型将物理剂量转换为 2 Gy 等效剂量或生物等效剂量 (biological equivalent dose, BED)。目前对于更适用于准确评估 BED 的修正 LQ 模型存在一定争议, 因此经典模型计算的剂量仍在广泛临床应用。足够的 BED 是达到最佳肿瘤控制的基础。研究报道  $BED \geq 100$  Gy

时 SBRT 能获得更好的肿瘤局部控制率和长期生存率<sup>[18-19]</sup>。

不同的单位之间 SBRT 的剂量和分割存在较大差异。总体要求 BED 超过 100 Gy、治疗在 2 周内完成。临床实践中可根据肿瘤部位、病灶大小和正常器官毒性风险, 调整单次剂量和总剂量 (表 1)。在欧美国家, <5 次分割的治疗才能定义为 SBRT, 然而在保障  $BED > 100$  Gy 基础上适当降低分割剂量 (7~10 Gy) 和增加分割次数 (5~10 次), 在特定患者群体也是可行的, 例如: (1) 中央型 (主支气管树 2 cm 内或邻近纵隔胸膜), 特别是超中央型肺癌 (邻近或累及主支气管或大血管); (2) 对于贴近胸壁的病变 (距离胸壁 <1 cm), 单次剂量建议 12 Gy 以下 (包括 12 Gy×4 次, 或 10~11 Gy×5 次), 以降低肋骨骨折风险; (3) 正常器官难以耐受高剂量放疗的患者, 包括再程放疗患者等; (4) 对于 SBRT 经验较少的单位, 更温和的剂量分割方式 (6~8 Gy/次) 也是次优选的方案。

表 1 早期非小细胞肺癌立体定向放疗剂量分割模式

肿瘤特征	分割次数	总剂量 (Gy)	BED <sub>10</sub>
周围型, 直径 <2 cm, 距胸壁 >1 cm	1	25~34	87.5~149.6
周围型, 距胸壁 >1 cm	3	35~60	112.5~180.0
中央型或周围型, 直径 <4~5 cm, 距胸壁 <1 cm	4	48~50	105.6~112.5
中央型或周围型, 距胸壁 <1 cm	5	50~55	100.0~115.5
中央型	8~10	60~70	105.0~119.0
超中央型	8~12	50~60	90.0~120.0

注: BED<sub>10</sub>: 按照  $\alpha/\beta = 10$  计算的生物等效剂量

## (四) 正常器官勾画与剂量限定

早期 NSCLC SBRT 正常组织统一的命名参考 TG 263、美国肿瘤放射治疗协作组 (radiation therapy oncology group, RTOG) 0813、RTOG 0915、RTOG 1106 进行。早期 NSCLC SBRT 根据肿块位置需考虑勾画的危及器官: 双侧肺、左或右侧肺、食管、心脏或心包、大血管、脊髓、气管或近端支气管树 (trachea or proximal bronchial tree, PBT)、臂丛、胸壁、肋骨、胃、肝脏和皮肤<sup>[20-21]</sup>。

1. 双侧肺、左或右侧肺: CT 肺窗下勾画, 建议窗宽、窗位分别为  $W = 1600$  和  $L = -600$ 。可采用肺自动勾画, 但需注意勾画后应该除外 GTV、肺门和气管或主支气管、近端气管树, 但要包括伸展到肺门区外的小血管, 所有的肺部炎症和肺不张等也应该包括在内<sup>[20]</sup>。

2. 食管:CT 纵隔窗下勾画,从环状软骨下起始部开始勾画直到食管胃连接部。勾画应包括食管黏膜、黏膜下和所有肌层向外到脂肪膜。除非肿块位于食管周围,一般不常规推荐口服造影剂以避免影响剂量计算和食管的解剖形态<sup>[20]</sup>。

3. 心脏或心包:CT 纵隔窗下勾画,建议窗宽、窗位:W=500 和 L=50。心脏的勾画实际上包含了部分心包。心脏勾画从肺动脉经过中线层面开始,并向下沿伸到心尖部结束。在特殊 SBRT 病例中可考虑勾画如左前降支等重要的心脏亚结构<sup>[22]</sup>。

4. 大血管:CT 纵隔窗下勾画,建议窗宽、窗位分别为 W=150 和 L=50。从主动脉弓水平开始勾画直到 PTV 上、下 3 cm。勾画应包括血管壁和肌层乃至脂肪外膜。并非所有病例均需完整勾画包括主动脉、上腔静脉、肺静脉、肺动脉在内的所有大血管,根据肿瘤的位置分开左、右进行考虑更为合理,如右侧肿瘤病例勾画上腔静脉,左侧肿瘤勾画主动脉,并勾画与肿瘤同侧的肺动脉<sup>[20,22]</sup>。

5. 脊髓:对于非邻近脊髓的早期 NSCLC,进行 SBRT 靶区设计时的脊髓勾画目前更多的推荐是按髓腔的骨性边界进行勾画。从环状软骨下开始逐层勾画到第二腰椎下缘,但要注意临床上为数不少的患者存在脊髓结束位置的解剖变异,因此,对于能明确脊髓结束位置的病例,需勾画到脊髓结束的位置终止。勾画过程中注意避开神经孔。如肿瘤邻近脊髓时可行 MRI 扫描确认脊髓范围。肿瘤侵及肺尖时,脊髓勾画起始部位可提高至环状软骨。

6. 气管:环甲膜至隆突上 2 cm。

7. 近端支气管树:其范围主要包括气管远端 2 cm、双侧主支气管、双侧肺上叶支气管、中间支气管、右中叶支气管、舌段支气管和双侧下叶支气管。可以在 CT 纵隔窗上并结合肺窗进行勾画,从隆突上 2 cm 开始勾画直到段分叉出现为止。因近端范围、远端结构和周围厚度以及包含或不包含气道均将影响到勾画结果,因此,要求勾画需包括黏膜、黏膜下和软骨环以及这些结构相应的气道,并将其视为一个整体结构<sup>[20]</sup>。

8. 臂丛:对于肿瘤位于肺上叶的早期 NSCLC 患者进行 SBRT 治疗时,需要考虑勾画这一结构,而且只需勾画同侧臂丛神经。臂丛神经来源于 C4-C5 (C5 神经根)至 T1-T2 (T1 神经根)水平出神经孔的脊髓神经。臂丛勾画上界开始于 C5 神经根 (C4-C5 神经孔)直到锁骨下血管神经束终止,注意不要包括血管<sup>[23]</sup>。

9. 胸壁:对于肿瘤靠近胸壁周围型早期 NSCLC 患者可以考虑勾画胸壁。胸壁的勾画可通过同侧肺在外侧、后侧及前方各自动外扩 2 cm 生成。前内侧至胸骨边缘,后内侧至椎体并包括脊神经根出现的部位,包括肋间肌、神经,但不包括椎体、胸骨和皮肤<sup>[20]</sup>。

10. 肋骨:PTV 5 cm 范围内的肋骨可考虑通过勾勒骨骼和骨髓来勾画出其完整轮廓并作为正常结构进行剂量计算和限制。通常在一个 CT 轴位图像上相邻肋骨的几个部分被勾勒为一个结构,但要注意勾画时需避免包括这些肋骨横断面之间的区域<sup>[20]</sup>。

11. 皮肤:皮肤作为正常结构定义为距离体表 0.5 cm 范围内的这部分组织。因此,可以把它理解为均匀厚度 (0.5 cm) 的外皮部分,其在轴向平面中应该连续完整的包围整个身体<sup>[20]</sup>。

12. 胃:当肿瘤位于左肺下叶靠近膈肌时,需要勾画出胃轮廓。建议服用造影剂增加对比度以更好地勾画出胃壁<sup>[24]</sup>。

13. 肝脏:当肿瘤位于右肺下叶靠近膈肌时,需要勾画出肝脏轮廓。勾画肝脏轮廓时应注意排除胆囊,当下腔静脉与肝脏分离时,勾画肝脏时同样应该将其排除在肝脏轮廓之外<sup>[24]</sup>。

由于国内开展 SBRT 技术的单位之间技术基础及实践经验存在较大差异,出于安全性考虑,本共识罗列了多个临床试验方案 (RTOG-0915、RTOG-0813、NRG-BR001) 及多项研究中相对一致且保守的剂量限制<sup>[17,25-28]</sup> (表 2),其中的剂量限制多数来源于不良反应观察、理论推算以及专家经验,而未经过验证,在参考表中信息时需知悉和考虑这一点。建议对周围型和中央型早期 NSCLC 的正常组织限量分开讨论,上述正常组织限量表中 3~5 次分割不适用于靠近近端支气管树的中央型或超中央型病灶的 SBRT 治疗,8 次分割中食管、大血管、脊髓、胸壁、肋骨以及胃的剂量限制数据来源于国内中央型早期 NSCLC 进行 SBRT 治疗经验较多的中心,可供参考。由于中央型或超中央型病灶 SBRT 治疗风险较高,不良反应数据较匮乏,业内对于这类病灶的处方方案及正常组织剂量限制尚未形成共识。针对中央型病灶设计的临床试验 RTOG 0813 近期公布了不良反应分析结果,发现 10 Gy×5 次的剂量分割方案较为安全,同时发现基于该方案,PBT 的  $D_{0.05\text{cc}} < 49.5$  Gy 和  $D_{0.33\text{cc}} < 46.5$  Gy 分别是避免 2 级以上肺毒性和避免 3~5 级非急性肺炎毒性的最佳点剂量限制。

表 2 早期非小细胞肺癌立体定向体部放射治疗正常组织剂量限制

器官定义	3 次分割			4 次分割			5 次分割			8 次分割		
	体积	最大剂量 (Gy)	平均剂量 (Gy)									
双侧肺	<10%	20	8	<10%	20	8	<10%	20	8	<10%	20	8
食管	<5 cc	17.7	-	<5 cc	18.8	-	<5 cc	19.5	-	-	-	-
心脏或心包	<0.03 cc	27	-	<0.03 cc	30	-	<0.03 cc	35	-	-	-	-
	<0.03 cc	30	-	<0.03 cc	34	-	<0.03 cc	38	-	<0.5 cc	50(最佳)	-
											60(强制性)	
大血管	<15 cc	24	-	<15 cc	28	-	<15 cc	32	-	-	-	-
	<10 cc	39	-	<10 cc	43	-	<10 cc	47	-	<10 cc	54	-
	<0.03 cc	45	-	<0.03 cc	49	-	<0.03 cc	53	-	<0.03 cc	64	-
脊髓	<0.03 cc	22.5	-	<0.03 cc	25	-	<0.03 cc	28	-	<0.1 cc	25(最佳)	-
											32(强制性)	
近端支气管树	<4 cc	15	-	<4 cc	15.6	-	<4 cc	16.5	-	<0.5 cc	32(最佳)	-
											44(强制性)	
臂丛	<0.03 cc	30	-	<0.03 cc	34.8	-	<0.03 cc	40	-	-	-	-
	<0.03 cc	26	-	<0.03 cc	27.2	-	<0.03 cc	32	-	<0.5 cc	27(最佳)	-
											38(强制性)	
										<0.1 cc	40(最佳)	-
											43(强制性)	
胸壁	<2 cc	37.8	-	<2 cc	43	-	<2 cc	50	-	<2 cc	58	-
肋骨	<1 cc	28.8	-	<1 cc	32	-	<1 cc	35	-	-	-	-
	<10 cc	16.5	-	<10 cc	17.6	-	<10 cc	18	-	-	-	-
胃	<0.5 cc	22.2	-	<0.5 cc	28.2	-	<0.5 cc	35	-	-	-	-
肝脏	≥700 cc	19.2	13	≥700 cc	20.1	14.1	≥700 cc	21	15.2	-	-	-
皮肤	<10 cc	30	-	<10 cc	33.2	-	<10 cc	36.5	-	-	-	-
	<0.5 cc	33	-	<0.5 cc	36	-	<0.5 cc	39.5	-	-	-	-

注: -为无数据

目前,对于肿瘤毗邻或侵犯 PBT 的超中央型病灶,研究结论一致性差,其治疗安全性仍有待临床试验证实。

#### 四、SBRT 的特殊临床问题

##### (一) SBRT 后随访与疗效评估

SBRT 治疗后需进行认真随访,包括评估疗效和不良反应。随访频率在治疗后第 1 年每 2~3 个月进行 1 次,治疗后第 2 年每 3~6 个月进行 1 次,治疗后第 3 年及以后每 6 个月进行 1 次。建议以 CT 作为评价的基本影像学手段,邻近肺门的病灶建议行强化 CT 扫描。CT 复查发现治疗后病灶呈实性结节且持续性增大、肺门病灶明显增强,需注意复发可能,建议增加 CT 复查频率或行氟脱氧葡萄糖 (FDG) PET 检查。对于影像学怀疑复发或残留者,建议行病理活检证实。FDG-PET 一般建议在治疗 6 个月以后再复查,因为治疗后的局部肺组织通常在 3~4 个月仍然表现为局部高代谢特征<sup>[29]</sup>。对于治疗后病灶未完全消失的病例,需要结合多种影像学动态观察,谨慎采取进一步治疗。

实体瘤疗效评价标准 (response evaluation

criteria in solid tumors, RECIST) 是当前肿瘤治疗评估的通行标准,也是立体定向放疗疗效评估的主要参考标准<sup>[30]</sup>。然而,立体定向放疗后部分病灶不会完全消失,且治疗后局部往往伴随部分炎症反应,长期随访结果显示,立体定向放疗治疗早期肺癌的局部控制率与单纯按照 RECIST 标准评估不符。在临床实践中,以 RECIST 标准为基础,结合形态、代谢以及病灶的动态变化是全面、准确地评估 SBRT 的更合理手段<sup>[31]</sup>。

其次,在采用多种影像手段评估肿瘤局部疗效的同时,还要注意评估的时间。考虑 SBRT 后肿瘤增殖期死亡的特点,短期立体定向放疗之后病理学的评估并不能代表准确的立体定向放疗的疗效,需要在动态观察的基础上准确评估病理学的改变<sup>[32]</sup>。

##### (二) 中央型 NSCLC 的 SBRT

中央型早期 NSCLC 的定义范围在不同研究略有差异,建议根据风险等级不同进行分型。广义的中央型肺癌指各方向上距离 PBT(隆突、左右主支气管、叶支气管,肺段开口) 2 cm 以内以及距离纵隔、心包 1 cm 范围内的病灶<sup>[33]</sup>。超中央型肺癌定

义为 GTV 或 ITV 毗邻或侵犯任何关键危及器官(气管、主支气管、中间支气管、肺动脉起始部、食管和心脏等)。

中央型肺癌接受 SBRT 治疗的适应证分期为 T1~3N0M0。中央型肺癌的靶区勾画建议在增强 CT 扫描下完成,尤其是邻近大血管和肺门区域有利于区别肿瘤与正常器官结构,扫描层厚不应>3 mm,勾画 GTV 建议分别在纵隔窗和肺窗条件下相结合完成,根据运动度影响确定 ITV,外放 5 mm 左右形成 PTV,如果 PTV 与正常器官如食管、气管、心包有重叠,建议适当缩小 PTV 范围,尤其对于食管,需要尽量避免与 PTV 有重叠。

中央型肺癌的处方剂量设定根据肿瘤的部位、体积、一般状况、心肺功能和风险程度不同建议有所区别,一般风险较低的中央型肺癌患者建议单次剂量为 7~12 Gy,总剂量为 50~70 Gy, BED 为 100~120 Gy,超中央型肺癌建议单次剂量为 5~9 Gy,总剂量为 50~60 Gy, BED 为 90~120 Gy<sup>[34]</sup>。

中央型肺癌接受 SBRT 治疗出现严重不良反应的风险较周围型肺癌明显增加,在治疗前应充分评估患者的治疗风险,尤其是当肿瘤直接侵犯主支气管、气管或毗邻肺门大血管和食管等重要器官时,治疗后有可能出现(支)气管痿、食管痿和大出血等严重并发症,甚至死亡,因此,需要充分告知患者和其家属相关风险,在得到充分理解并接受此类风险的基础上才能安排治疗。

### (三)可手术早期 NSCLC 的 SBRT

可手术的早期 NSCLC 通常是指患者临床分期为 I 期, T1~2N0M0, 肿瘤本身根治性完整切除(肺叶切除加系统性淋巴结清扫)无困难,而且患者的心、肺、脑等主要脏器功能和身体整体素质经过胸(肺)外科医师、麻醉科医师和呼吸内科医师等评估可以耐受手术,无较高的相关并发症风险。目前,对于该部分患者的标准推荐治疗仍然是根治性手术切除,即肺叶切除加系统性淋巴结清扫。尽管有回顾性和小样本前瞻性临床研究证实, SBRT 与根治性手术的疗效相当<sup>[11-12, 35]</sup>,但仍需要大规模前瞻性 III 期研究数据来证实 SBRT 是否能作为可手术早期 NSCLC 的治疗选择。

如患者有其他心肺等内科疾病,根治手术并发症的风险较高;或不能耐受根治性手术,需要选择亚肺叶切除如楔形切除和肺段切除,对于这一类的患者推荐 SBRT 作为手术的替代选择。

### (四)SBRT 后辅助治疗

对于病灶直径>4 cm 的 T2 患者或 T3 患者,在 SBRT 治疗后,经肿瘤内科医师综合评估患者的状况,包括病理类型、分子分型、病变部位和对化疗的耐受性等,在能够耐受化疗的前提下,可行 2~4 个周期化疗。

### (五)SBRT 失败后的挽救治疗

SBRT 治疗早期 NSCLC 的 5 年局部复发率约为 10%,对于局部复发的患者,采用挽救性治疗能够显著延长其生存时间。挽救性治疗方案必须经过 MDT 会诊,明确病理诊断、复发病灶的性质、手术可行性和危及器官耐受性等,依据复发的部位分为孤立性复发和区域性复发,挽救治疗方案的选择也依据复发部位不同而有所不同。

1. 局部复发:复发病灶再分期仍为 I 期,当复发的病灶未侵及胸腔重要结构(包括气管、主支气管、隆突等)或距离前次 SBRT 放疗 PTV 边缘>1 cm 时,可行再程 SBRT<sup>[36-37]</sup>。再程 SBRT 的剂量分割应根据首程治疗的时间、剂量和正常器官并发症进行调整。对于不适合再程 SBRT 的患者,如适合手术,建议采用肺叶切除术;如不适合手术,建议行射频消融治疗<sup>[35]</sup>。射频消融适用于复发病灶直径<3 cm,或病灶距离胸部重要结构 1 cm 以上者。

2. 区域性复发:治疗后发生纵隔淋巴结转移的患者,其治疗方式参照 III 期合并淋巴结阳性的 NSCLC<sup>[38]</sup>。在充分评估危及器官耐受性和患者体能状态的基础上,结合病理类型、基因分型、免疫状态等确定局部放疗以及全身治疗方案。患者体能状态允许的情况下推荐使用同步放化疗,不能耐受化疗的患者可采用单纯放疗。

3. 远处转移:参照 IV 期 NSCLC 规范进行治疗。

### (六)SBRT 的不良反应管理

总体来说,在安全的剂量范围内,早期 NSCLC 患者行 SBRT 治疗的不良反应可控,且大部分不良反应均无需处理。肿瘤的部位和大小是 SBRT 治疗不良反应最重要的风险因素。周围型肺癌行 SBRT 治疗的风险较低、不良反应较小,主要包括胸壁疼痛和肋骨骨折。对于肺尖部的病变,可能会有臂丛神经损伤。中央型肺癌 SBRT 治疗的不良反应相对较大,包括气管痿、气管坏死、支气管狭窄、咳血和放射性食管炎等。

1. 放射性肺损伤:是早期 NSCLC SBRT 最常见的不良反应。大部分的放射性肺损伤均为 1~2 级,≥3 级的放射性肺损伤发生率<5%。放射性肺损伤包括早期的放射性肺炎和晚期的放射性肺纤维化;

放射性肺炎一般在 SBRT 后 3 个月内发生,多为无症状的影像学改变,少数患者可伴咳嗽、气短和发热等。放射性肺炎影像学最常见的表现为局限在照射野内的实变影或磨玻璃影,需要排除肿瘤进展、肺部感染、慢性阻塞性肺疾病和其他原因导致的间质性肺炎等。放射性肺炎会逐渐演变为放射性肺纤维化,此时常需要与肿瘤复发相鉴别。

放射性肺损伤的分级标准包括常见不良事件评价标准 (common terminology criteria adverse events, CTCAE)、RTOG、美国西南肿瘤学协作组和密歇根标准等,但目前临床使用最多的还是 CTCAE 标准。轻度放射性肺炎可以观察不予治疗,重度者可给予糖皮质激素治疗,糖皮质激素治疗的原则为足量、有效、足疗程,用低而有效的剂量维持较长的时间。

2. 放射性食管炎: >2 级的发生率约 13%,多发生于中央型肺癌,常表现为吞咽疼痛和胸骨后疼痛,多为自限性,严重者可给予止痛、护胃及激素治疗。

3. 放射性心脏损伤: 发生率极低,但致死率较高,多发生于中央型肺癌,主要表现为心力衰竭、心包炎和心肌梗塞,常需要心内科对症治疗。

4. 臂丛神经损伤: 肺上沟癌中发生率可高达 19%,多表现为沿神经根分布的运动和感觉异常,推荐用 MRI 进行诊断,以康复治疗为主。

5. 气管支气管损伤: 多发生于中央型肺癌,常表现为咳血,少见的严重不良反应包括气管食管瘘、支气管狭窄或阻塞、支气管瘘等,常需要行支架和手术治疗。

6. 胸壁疼痛和肋骨骨折: 靠近胸壁的周围型肺癌发生率可高达 20%,多表现为一过性的胸壁疼痛和无症状的肋骨骨折,主要给予止痛及对症治疗。

早期非小细胞肺癌立体定向放疗中国专家共识专家委员会成员 (按姓氏汉语拼音字母排序) 毕楠(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、蔡旭伟(上海市胸科医院 上海交通大学附属胸科医院放疗科)、陈佳艳(复旦大学附属肿瘤医院放疗科)、陈进琥(山东第一医科大学附属肿瘤医院 山东省肿瘤医院放疗科)、陈明(浙江省肿瘤医院放疗科)、傅小龙(上海市胸科医院 上海交通大学附属胸科医院放疗科)、葛红(河南省肿瘤医院放疗科)、韩序(复旦大学附属肿瘤医院放疗科)、胡德胜(湖北省肿瘤医院放疗科)、郎锦义(四川省肿瘤医院 电子科技大学医学院附属肿瘤医院放疗科)、李宝生(山东第一医科大学附属肿瘤医院 山东省肿瘤医院放疗科)、卢铀(四川大学华西医院胸部肿瘤科放疗科)、毛荣虎(河南省肿瘤医院放疗科)、彭平(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、邱健健(复旦大学附属华东医院放疗科)、石安辉(北京大学肿瘤医院放疗科)、王俊杰(北京大学第三医院放疗科)、王绿化(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医

院放疗科)、王平(天津医科大学肿瘤医院放疗科)、王奇峰(四川省肿瘤医院 电子科技大学医学院附属肿瘤医院放疗科)、王文卿(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院放疗科)、王越男(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院放疗科)、魏伟(湖北省肿瘤医院放疗科)、翁克贵(重庆大学附属肿瘤医院放疗科)、吴昊(北京大学肿瘤医院放疗科)、吴永忠(重庆大学附属肿瘤医院放疗科)、伍钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、夏廷毅(北京空军特色医学中心放疗科)、谢丛华(武汉大学中南医院肿瘤放疗科)、邢力刚(山东第一医科大学附属肿瘤医院 山东省肿瘤医院放疗科)、徐向英(中山大学附属第三医院肿瘤放射治疗科)、徐裕金(浙江省肿瘤医院放疗科)、徐志勇(上海市胸科医院 上海交通大学附属胸科医院放疗科)、许亚萍(上海市肺科医院 同济大学附属肺科医院放疗科)、杨双燕(上海市肺科医院 同济大学附属肺科医院放疗科)、尹勇(山东第一医科大学附属肿瘤医院 山东省肿瘤医院放疗科)、于金明(山东第一医科大学附属肿瘤医院 山东省肿瘤医院放疗科)、袁响林(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、袁智勇(天津医科大学肿瘤医院放疗科)、翟医蕊(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、张瑞光(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、郑向鹏(复旦大学附属华东医院放疗科)、朱婉琦(山东第一医科大学附属肿瘤医院 山东省肿瘤医院放疗科)、朱正飞(复旦大学附属肿瘤医院放疗科)、庄洪卿(北京大学第三医院放疗科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001. Sun KX, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China 2015[J]. China Cancer, 2019, 28(1): 1-11. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
- [2] Videtic GMM, Domington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: executive summary of an ASTRO evidence-based guideline[J]. Pract Radiat Oncol, 2017, 7(5): 295-301. DOI: 10.1016/j.pro.2017.04.014.
- [3] 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. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.05.012.
- [4] Lutz W, Winston KR, Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988, 14(2): 373-381. DOI: 10.1016/0360-3016(88)90446-4.
- [5] Lax I, Blomgren H, Näslund I, et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. methodological aspects[J]. Acta Oncol, 1994, 33(6): 677-683. DOI: 10.3109/02841869409121782.
- [6] Tsai JS, Buck BA, Svensson GK, et al. Quality assurance in stereotactic radiosurgery using a standard linear accelerator[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 21(3): 737-748. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90694-y.
- [7] Xia T, Li H, Sun Q, et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(1): 117-125. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.013.
- [8] 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. DOI:10.1378/chest.124.5.1946.
- [9] 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. DOI:10.1001/jama.2010.261.
- [10] Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15):1316-1325. DOI:10.1200/JCO.18.00622.
- [11] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
- [12] Kann BH, Verma V, Stahl JM, et al. Multi-institutional analysis of stereotactic body radiation therapy for operable early-stage non-small cell lung carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 134:44-49. DOI:10.1016/j.radonc.2019.01.027.
- [13] Mutic S, Palta JR, Butker EK, et al. Quality assurance for computed-tomography simulators and the computed-tomography-simulation process: report of the AAPM radiation therapy committee task group No. 66[J]. *Med Phys*, 2003, 30(10):2762-2792. DOI:10.1118/1.1609271.
- [14] Rasmussen B, Chu K, Tong S. SU-E-T-530: relative electron density phantom comparison[J]. *Med Phys*, 2012, 39(6Part18):3827. DOI:10.1118/1.4735619.
- [15] Klein EE, Hanley J, Bayouth J, et al. Task group 142 report: quality assurance of medical accelerators[J]. *Med Phys*, 2009, 36(9):4197-4212. DOI:10.1118/1.3190392.
- [16] Ezzell GA, Galvin JM, Low D, et al. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee[J]. *Med Phys*, 2003, 30(8):2089-2115. DOI:10.1118/1.1591194.
- [17] Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM task group 101[J]. *Med Phys*, 2010, 37(8):4078-4101. DOI:10.1118/1.3438081.
- [18] Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(1):47-54. DOI:10.1016/j.ijrobp.2008.06.1939.
- [19] 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]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(7 Suppl 3):S94-100. DOI:10.1097/JTO.0b013e318074de34.
- [20] Kong FM, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5):1442-1457. DOI:10.1016/j.ijrobp.2010.07.1977.
- [21] Mayo CS, Moran JM, Bosch W, et al. American association of physicists in medicine task group 263: standardizing nomenclatures in radiation oncology[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(4):1057-1066. DOI:10.1016/j.ijrobp.2017.12.013.
- [22] Feng M, Moran JM, Koelling T, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(1):10-18. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.10.058.
- [23] Hall WH, Guiou M, Lee NY, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(5):1362-1367. DOI:10.1016/j.ijrobp.2008.03.004.
- [24] Jabbour SK, Hashem SA, Bosch W, et al. Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: a radiation therapy oncology group consensus[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2014, 4(2):82-89. DOI:10.1016/j.ppro.2013.06.004.
- [25] Hanna GG, Murray L, Patel R, et al. UK consensus on normal tissue dose constraints for stereotactic radiotherapy[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2018, 30(1):5-14. DOI:10.1016/j.clon.2017.09.007.
- [26] Kong FS, Moiseenko V, Zhao J, et al. Organs at risk considerations for thoracic stereotactic body radiation therapy: what is safe for lung parenchyma? [J] *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, S0360-3016(18):34014-34018. DOI:10.1016/j.ijrobp.2018.11.028.
- [27] Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2008, 18(4):215-222. DOI:10.1016/j.semradonc.2008.04.001.
- [28] Timothy AR, Martha M, Indrin JC, et al. Application of critical volume-dose constraints for stereotactic body radiation therapy in NRG radiation therapy trials[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(1):34-36. DOI:10.1016/j.ijrobp.2017.01.204.
- [29] Takeda A, Kunieda E, Fujii H, et al. Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(3):248-253. DOI:10.1016/j.lungcan.2012.11.008.
- [30] Schwartz LH, Seymour L, Litière S, et al. RECIST 1.1-standardisation and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST working group[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62:138-145. DOI:10.1016/j.ejca.2016.03.082.
- [31] Pierson C, Grinchak T, Sokolovic C, et al. Response criteria in solid tumors (PERCIST/RECIST) and SUVmax in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1):34. DOI:10.1186/s13014-018-0980-7.
- [32] Brooks ED, Verma V, Chang JY. Does pathologic response equate to clinical response following SABR for early-stage NSCLC? [J] *Front Oncol*, 2019, 9:551. DOI:10.3389/fonc.2019.00551.
- [33] 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. DOI:10.1200/JCO.2006.07.5937.
- [34] Meng MB, Wang HH, Zaorsky NG, et al. Risk-adapted stereotactic body radiation therapy for central and ultra-central early-stage inoperable non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(11):3553-3564. DOI:10.1111/cas.14185.
- [35] Boily G, Filion É, Rakovich G, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for the treatment of early-stage non-small-cell lung cancer: CEPO review and recommendations[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(6):872-882. DOI:10.1097/JTO.0000000000000524.
- [36] Kilburn JM, Kuremsky JG, Blackstock AW, et al. Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) techniques as first or second course of treatment[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3):505-510. DOI:10.1016/j.radonc.2013.11.017.
- [37] Ogawa Y, Shibamoto Y, Hashizume C, et al. Repeat stereotactic body radiotherapy (SBRT) for local recurrence of non-small cell lung cancer and lung metastasis after first SBRT[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1):136. DOI:10.1186/s13014-018-1080-4.
- [38] Kumar SS, McGarry RC. Management of local recurrences and regional failure in early stage non-small cell lung cancer after stereotactic body radiation therapy[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(Suppl 2):S213-S221. DOI:10.21037/tlcr.2019.09.06.