

# Erken Evre KHDAK'de Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) veya Cerrahi: Radyasyon Onkoloğu Görüşü

## Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) or Surgery in Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: The Radiation Oncologist's Point of View

Dr. Deniz YALMAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

*Cerrahiye engel durumu olmayan erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında standart tedavi lobektomi ve lenf nodu örnekleme veya diseksiyonudur. Ancak medikal komorbiditeleri veya akciğer fonksiyonlarının kötü olması nedeniyle cerrahi uygulanamayacak olgularda veya cerrahiye reddeden olgularda stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) düşük toksisitesi, invaziv bir tedavi olmaması ve yüksek lokal kontrol oranlarıyla standart tedavi olarak önerilmektedir.*

*Başlangıçta sadece medikal inoperabl olgularda kullanılan SBRT'nin operabl olgulardaki yeri de aktif olarak araştırılan tartışmalı bir konudur. Bu konuda başlatılan randomize çalışmalar hasta alımının yetersiz olması nedeniyle kapatılmak durumunda kalmıştır. Ancak operabl olgularda SBRT uygulayan retrospektif seriler, faz 2 prospektif seriler, nüfus tabanlı çalışmalar, eğilim skoru eşleştirme analizleri ve meta-analizlerden elde edilen lokal kontrol, genel ve hastalığa özgül sağkalım oranları cerrahiyle elde edilen sonuçlara benzer bulunduğu gibi bunun aksini söyleyen çalışmalar da vardır. Operabl hastalarda SBRT'nin cerrahiye eşdeğer uzun dönem sonuçları gösterilememiştir. Bu nedenle cerrahinin uzun dönem etkisi göz ardı edilmemeli, SBRT çalışmalarının uzun dönem sonuçları beklenmelidir. Bu konuda yürümekte olan randomize çalışmalar gelecekte SBRT'nin operabl olgulardaki yerini daha iyi belirleyecektir.*

*SBRT sadece cerrahinin yerine uygulanması gereken bir tedavi yöntemi gibi düşünülmemeli, her hasta bireysel olarak multidisipliner tümör konseylerinde değerlendirilip o hasta için riski en az, faydası en fazla olacak tedavi uygulanmalıdır.*

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; stereotaktik beden radyoterapisi.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Deniz YALMAN  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir  
e-posta: deniz.yalman@ege.edu.tr  
DOI: 10.5152/gghs.2018.047

## SUMMARY

*Lobectomy with mediastinal lymph node dissection or sampling is the standard treatment for early stage non-small cell lung cancer patients without comorbidities precluding surgery. Stereotactic body radiation therapy (SBRT)-a noninvasive approach with low toxicity and high local control rates- is the recommended standard treatment for patients with medical comorbidities or poor lung function or for patients who refuse surgery.*

*At the beginning SBRT has been used only for medically inoperable patients, but its role in operable patients is a controversial issue being actively investigated. Randomized phase III trials in operable patients were closed prematurely due to inadequate patient accrual. Although there are some retrospective studies, phase 2 prospective series, population-based studies, propensity score matching analyses and meta-analyses which showed similar local control, overall or disease-specific survival rates compared to surgery there are studies with contrary results. Long-term results of SBRT equivalent to surgery has not been achieved in operable patients. So the long-term efficacy of surgery must not be ignored and the long-term results of SBRT studies have to be waited. The ongoing randomized trials in operable patients will clarify the role of SBRT in the future.*

*SBRT must not be considered as a treatment alternative to surgery, and every patient must be evaluated individually in multidisciplinary tumor boards and the appropriate treatment with maximum benefit and minimum risks has to be administered for each patient.*

**Keywords:** Non-small cell lung cancer; stereotactic body radiation therapy.

## GİRİŞ

Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olguların yaklaşık %16'sını oluşturur ve yüksek riskli hastalarda düşük doz bilgisayarlı toraks tomografisinin tarama amaçlı daha sık kullanılmasıyla bu oranın artması beklenmektedir<sup>(1,2)</sup>. Medikal olarak operasyona engel durumu olmayan erken evre olgularda standart tedavi lobektomi ve lenf nodu örneklemesi veya diseksiyonudur. Ancak olguların yaklaşık 1/3'i yandaş hastalıkları, akciğer fonksiyonlarının kötü olması ve ileri yaş nedeniyle cerrahiye aday olamamaktadır<sup>(3)</sup>. Bu olgularda uzun yıllar boyunca konvansiyonel fraksiyonlarla uygulanan radyoterapi (RT) standart tedavi olarak kullanılmıştır. Geçmiş yıllarda eski RT teknikleriyle %70'lerde olan lokal başarısızlık oranları RT tekniklerindeki gelişmeler sayesinde daha yüksek total dozların daha düşük toksisite ile uygulanabilmesiyle %40'lara inmiştir<sup>(4-8)</sup>. İlerleyen dönemlerde hedefi belirleme, solunum ve tümör hareketinin üstesinden gelebilme, tedavi planlama yazılımlarındaki gelişmeler, günlük görüntü kılavuzluğunda tedavi imkanı gibi teknolojik ilerlemelerle stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) gündeme gelmiş, uygun tümörlerde ve metastazlarda giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır.

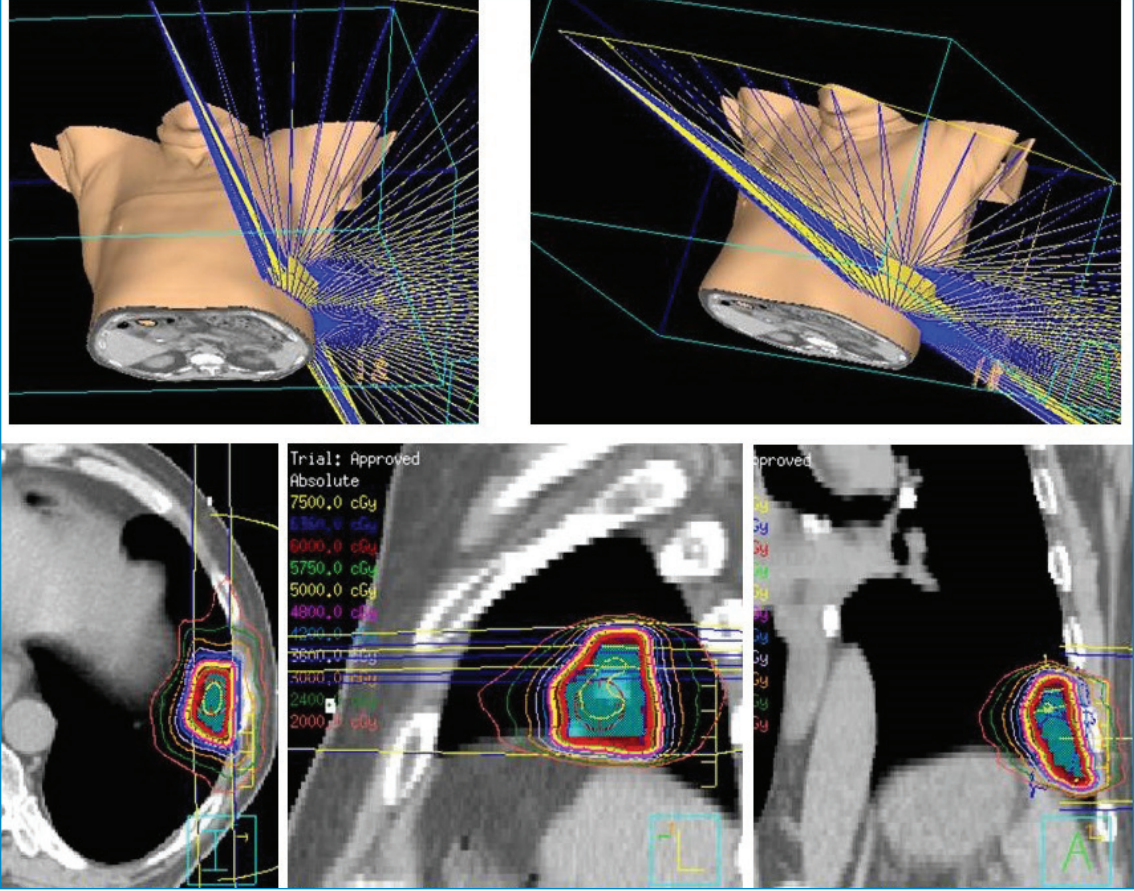
## Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT)

SBRT veya stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) uzaysal stereotaktik olarak işaretlenmiş sınırlı bü-

yüklükteki bir hedef volüme kesin bir doğrulukla (1 mm'den daha küçük sapma hatası), yüksek fraksiyon dozuyla (10-34 Gy), tek veya birkaç fraksiyonda (genelde 1-5 fraksiyon), ileri derecede konformal teknikle RT uygulayan invaziv olmayan bir yöntemdir. Yoğunluk ayarlı RT, volümetrik ark tedavi gibi diğer konformal RT uygulamalarından en büyük farkı fraksiyon sayısının az, fraksiyon dozunun yüksek, toplam tedavi süresinin kısa olmasıdır. Hedef volümde çok az emniyet sınırı ile ablasyon oluşturacak yüksek dozlar sağlanırken normal doku toksisitesini minimuma indirmek için hastanın immobilizasyonu, solunum ve tümör hareketinin kontrolü, hedefin doğru olarak belirlenmesi, tedavinin her fraksiyonda aynı doğrulukla uygulanması çok önemlidir. SBRT ile çok sayıda ışın demeti farklı açılardan hedef volüme yönlendirilir, ışınların çakışma bölgesinde yüksek dozlara ulaşırken hedef volümün hemen ötesindeki normal dokularda hızlı bir doz düşümü sağlar (Şekil 1).

Konvansiyonel uygulamalarla karşılaştırıldığında ablatif yüksek dozlar uygulanabildiğinden etkinliği daha fazla, fraksiyon dozu yüksek olduğundan radyobiyolojik olarak daha avantajlıdır. Erken evre KHDAK'lerinde normal doku doz sınırlamalarına dikkat edilerek uygulanan en az 100 Gy'lik biyolojik etkin dozların daha iyi lokal kontrol ve sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>(9-12)</sup>. En sık 5 cm büyüklüğe kadar olan tümörlerde uygulanmakla birlikte normal doku doz sınırlamaları izin verdiği

**Şekil 1. SBRT uygulamalarında çeşitli açılardan vücuda giren çok sayıda ışın demeti kullanılarak hedefte yüksek dozlara çıkılırken hedef dışında doz hızla düşer [Prof. Dr. Uğur Selek'in izniyle (Amerikan Hastanesi-UT MDACC Radyasyon Onkolojisi Bölümü)].**



müddetçe seçilmiş, izole, daha büyük tümörlerde de uygulanabilir, ancak tümör büyüklüğü arttıkça konformalitesi azalır.

### Medikal İnoperabl Erken Evre Akciğer Kanserinde SBRT

Akciğer kanserinde SBRT uygulamaları 1990'lı yılların ortalarında başlamıştır. Çalışmalar arasında hasta sayısı, doz ve planlama farklılıklarına rağmen hepsinde ortak olarak düşük toksisite, %90'ların üzerinde iki-üç yıllık lokal kontrol ve %40-60'larda iki-üç yıllık genel sağkalım oranları bildirilmiştir<sup>(13-22)</sup>.

SBRT için dönüm noktası sayılan ilk çok merkezli, prospektif çalışma olan "Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)" 0236 numaralı çalışmasında erken evre inoperabl KHDAK'li 55 hastada üç yıllık primer tümör kontrolü ve lokal kontrol (primer tümör ve tutulu lob) oranları sırasıyla %97.6 ve %90.6; üç yıllık hastaliksiz ve genel sağkalım oranları sırasıyla %48.3 ve %55.8 olarak verilmiştir<sup>(18,23)</sup>. Derece 5 toksisite görülmezken derece 3-4 toksisite oranı %16.3'tür.

"Japanese Clinical Oncology Group"un benzer çalışmasında (JCOG0403) 100 inoperabl hastada üç yıllık lokal kontrol ve sağkalım oranları sırasıyla %87.3 ve %59.9'dur<sup>(21)</sup>. Diğer SBRT çalışmalarıyla karşılaştırıldığında en uzun ortanca izlem süresine (7.2 yıl) sahip Sun ve ark.'nın çalışmasında 65 hastada beş ve yedi yıllık lokal nüks oranları %8.1; beş ve yedi yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %55.7 ve %47.5 olarak bildirilmiştir<sup>(24)</sup>.

Erken evre inoperabl olgularda SBRT ile konvansiyonel RT'den daha iyi lokal kontrol ve sağkalım oranlarının elde edildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(17,25-27)</sup>. SBRT ile konvansiyonel RT'nin karşılaştırıldığı iki güncel prospektif çalışmadan faz II "Stereotactic Precision And Conventional Radiotherapy Evaluation (SPACE)" çalışmasında, SBRT uygulanan olgularda daha kötü prognostik faktörler olmasına rağmen üç yıllık genel sağkalım (%54 ve %59), progresyonsuz sağkalım (%42 ve %42) ve lokal kontrol (%86.4 ve %85.7) oranlarında fark gözlenmemiş, hem toksisite hem de hastalık progresyonu daha



düşük oranda ortaya çıkmıştır<sup>(28)</sup>. Yalnız abstrakt formunda sunulan randomize faz III Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 09.02 CHISEL çalışmasında konvansiyonel RT ile karşılaştırıldığında SBRT uygulanan inoperabl olgularda hem genel hem de progresyonsuz sağkalım çok daha iyi bulunmuştur (sırasıyla HR 0.51ve 0.29)<sup>(29)</sup>.

İnoperabl olgularda yapılan önemli prospektif SBRT çalışmalarının sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Özellikle cerrahi uygulanan yaşlı hastalardaki sonuçlarla karşılaştırıldığında SBRT daha az morbiditeyle benzer sonuçlar sağlamaktadır<sup>(30)</sup>. SBRT'de en sık rastlanan başarısızlık uzak metastaz (%10-20) ve bölgesel lenf nodu nüksü (%10-15) olup, lokal nüksler %5-10 oranında görülmektedir<sup>(31)</sup>.

Birçok çalışmada benzer sonuçların elde edilmesi ve kanıtların birikmesiyle SBRT artık erken evre KHDAK'lerinde, medikal inoperabl veya cerrahiye reddeden olgularda lobektomiye eşdeğer ve 3 boyutlu konformal RT uygulamalarından daha yüksek genel sağkalım ve lokal kontrol oranlarıyla standart tedavi olarak önerilmekte, ayrıca lobektomiye tolere edemeyecek cerrahi riski yüksek olgularda sublobar rezeksiyona eşdeğer kansere özgül sağkalım ve lokal kontrol sonuçlarıyla alternatif tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır<sup>(17,20,25,26,32-37)</sup>.

### Operabl Erken Evre Akciğer Kanseri SBRT

SBRT konusundaki en büyük tartışma erken evre medikal operabl hastalarda cerrahiye alternatif tedavi seçeneği olup olamayacağı yönündedir. Bu ol-

**Tablo 1. İnoperabl olgularda SBRT ile yapılan prospektif çalışmaların sonuçları.**

Araştırmacı	Hasta sayısı	Çalışma dizaynı	Lokal kontrol (üç yıllık)	Genel sağkalım (üç yıllık)	Toksosite
Fakiris AJ <sup>16</sup> (2009)	70	Faz II	%88.1	%42.7	Periferal tümörlerde %10.4 Derece 3-5 Santral tümörlerde %27.3 Derece 3-5
Baumann P <sup>17</sup> (Nordic Study Group of SBRT) (2009)	57	Faz II	%92	%60	%28 Derece 3
Timmerman R <sup>18</sup> (RTOG 0236) (2010)	55	Faz II	%90.6	%56	%13 Derece 3 %4 Derece 4
Ricardi U <sup>19</sup> (2010)	62	Faz II	%88	%57	%10 Derece 3-4
Taremi M <sup>20</sup> (2012)	108	Faz II	%89 (dört yıllık)	%30 (dört yıllık)	%14.8 kosta fraktürü %5.5 Derece 3
Nagata Y <sup>21</sup> (JCOG 0403) (2015)	100	Faz II	%87.3	%60 %43 (beş yıllık)	%28 Derece 3 %4 Derece 4
Nyman J <sup>28</sup> (SPACE) (2016)	102	Faz II randomize (SBRT vs. 3BKRT)	SBRT %86,4 3BKRT %85.7	SBRT %54 3BKRT %59	Pnömonitis (herhangi bir derece) SBRT %19, 3BKRT %34 Özofajit (herhangi bir derece) SBRT %8, 3BKRT %30
Videtic GM <sup>22</sup> (RTOG 0915) (2017)	94	Faz II randomize (34 Gy/1 fx) vs. (48 Gy/4 fx)	34 Gy beş yıllık %92.1 48 Gy beş yıllık %93.2	34 Gy %28.8 (beş yıllık) 48 Gy %40.2 (beş yıllık)	34 Gy %10.3 Derece 3 %0 Derece 4 %3 Derece 5 48 Gy %13.3 Derece 3 %0 Derece 4 %2 Derece 5

gularında bir yanda invaziv ancak etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneği var iken diğer yanda invaziv olmayan, kolay uygulanabilen, inoperabl olgularda cerrahiye eşdeğer sonuçlar sağlamakla birlikte operabl olgularda elimizde prospektif randomize faz 3 çalışmalara ait kanıtların olmadığı bir tedavi seçeneği bulunmaktadır. Cerrahinin en önemli avantajı tümörün tamamen çıkartılması, ayrıntılı patolojik incelemeyle tümörün hem histolojik hem de moleküler alt tipi konusunda bilgi sahibi olunması ve nodal evrenin belirlenip adjuvan tedavi kararında bize yol göstermesidir. Lobektomi ve SBRT serilerinin sonuçlarını birbiriyle karşılaştırmak zordur, çünkü hasta seçim kriterleri farklıdır. Cerrahi uygulanan hastalar genelde daha genç, performansları daha iyi olan hastalardır. Cerrahi uygulanan hastalar patolojik, SBRT uygulananlar klinik olarak evrelendirildiğinden sonuçlarda yanlılık ortaya çıkmaktadır. Çalışmaların primer sonuçları ve bunların tanımları farklılık göstermekte ve genelde lokal kontrol üzerinde yoğunlaşmaktadır. Cerrahi serilerinde lokal başarısızlık aynı lob veya ipsilateral akciğerde diğer lobda gelişen tümör olarak tanımlanırken SBRT uygulananlarda primer tümör alanındaki nüks olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, birçok çalışmada uygulanan cerrahinin ayrıntısı tartışılmamıştır. Bu nedenle çalışma sonuçlarını birebir karşılaştırmak güçtür ve sonuçları yorumlarken bütün bu olumsuz noktalar gözönünde bulundurulmalıdır.

Retrospektif ve faz II prospektif çalışma sonuçları operabl evre I olgularda SBRT ile cerrahiye paralel lokal nüks ve sağkalım oranları elde edildiğini bildirmektedir. Onishi ve arkadaşları SBRT uyguladıkları 87 hastada beş yıllık lokal kontrol oranlarını T1 ve T2 tümörlerde sırasıyla %92 ve %73, beş yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %72 ve %62 olarak bildirmişlerdir<sup>(32)</sup>. Lagerwaard ve ark. SBRT uyguladıkları 177 hastada üç yıllık genel sağkalım, lokal kontrol, bölgesel ve uzak başarısızlık oranlarını sırasıyla %85, %93, %9.7 ve %9.7 olarak vermişlerdir<sup>(38)</sup>. Nagata ve ark.'nın prospektif faz 2 çalışmasında (JCOG 0403), 64 operabl hastada üç yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %85.4 ve %76.5'tir<sup>(21)</sup>. Henüz yayınlanmamış ancak ön sonuçları sunulmuş olan Faz II RTOG 0618 çalışmasında SBRT uygulanan operabl 26 olguda iki yıllık primer tümör başarısızlığı %7.7, lokal başarısızlık (primer tümör ve tutulu lob) %19.2, bölgesel başarısızlık %11.7, progresyonsuz sağkalım %65.4, genel sağkalım %84.4 oranında bildirilmiştir<sup>(39)</sup>. Çalışmaların hiçbirinde derece 4-5 toksisite rapor edilmemiştir.

SBRT ile lobektomi karşılaştıran randomize kontrollü klinik çalışma olmadığından genelde nüfus tabanlı çalışmalar, eğilim skoru eşleştirme analizleri ve meta-analizlerden sonuca gidilmeye çalışılmıştır. Shirvani ve ark. "Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)" veritabanından 66 yaş ve üzeri evre I KHKDAK'li 10.923 olguda lobektomi (%59), sublobar rezeksiyon (%11.7), konvansiyonel RT (%14.8), SBRT (%1.1) ve izlem (%12.6) yaklaşımlarının sonuçlarını karşılaştırmışlardır<sup>(25)</sup>. Ortanca üç yıllık izlemde lobektomiyle karşılaştırıldığında tanıdan sonraki ilk altı ay içinde en düşük ölüm riski SBRT uygulananlarda iken ( $p < 0.001$ ) altıncı aydan sonra SBRT avantajını kaybetmiş, en düşük ölüm riski lobektomi uygulananlarda elde edilmiştir. Eğilim skoru eşleştirmesi yapıldığında genel sağkalım ve akciğer kanserine özgül sağkalım bakımından lobektomi ve SBRT uygulananlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p = 0.14$  ve  $p > 0.99$ ). Aynı çalışmacıların takip eden diğer bir analizinde SEER veritabanından lobektomi (%79.3), sublobar rezeksiyon (%16.5) ve SBRT (%4.2) uygulanan 66 yaş ve üzeri hastalar incelenmiş ve 90 günlük mortalite lobektomi uygulananlarda SBRT uygulananlardan daha yüksek bulunmuştur ( $p = 0.008$ )<sup>(40)</sup>. Üçüncü yılda ise en düşük mortalite lobektomi uygulanan gruptadır (%25 vs. %45;  $p < 0.001$ ). Eşleştirme analizi yapıldığında SBRT ve lobektomi arasında genel ve akciğer kanserine özgül sağkalım oranlarının benzer olduğu görülmüştür ( $p = 0.94$ ). Bu sonuçlarla lobektominin uzun dönemdeki etkinliği göz ardı edilemez.

Eğilim skoru eşleştirme analizi yapan başka çalışmalarda da SBRT ile elde edilen lokal kontrol, genel ve hastalığa özgül sağkalım oranları cerrahiyle elde edilen sonuçlara benzer bulunmuştur<sup>(41-43)</sup>. SBRT çalışmalarından 4850, cerrahi serilerinden 7071 hastanın değerlendirildiği meta-analizde yaşa ve operabilite durumuna göre düzeltme yapıldığında iki tedavi arasında genel ve hastaliksiz sağkalım bakımından fark görülmediği bildirilmiştir<sup>(44)</sup>.

Bu çalışmaların aksine Ulusal Kanser Veritabanı analizinde komorbiditesi olan hastalar dışlanarak lobektomi (13.562 hasta) ve SBRT uygulananlar (1781 hasta) karşılaştırıldığında lobektomi uygulananlarda sonuçlar daha iyi bulunmuş ( $p < 0.001$ ), eğilim skoru eşleştirme analizinde beş yıllık sağkalım lobektomi uygulananlarda daha yüksek (%59 ve %29,  $p < 0.001$ ), cerrahi önerilmiş ama cerrahi kabul etmediği için SBRT uygulanmış 229 hasta lobektomi hastalarıyla eşleştirildiğinde beş yıllık sağkalım oranı yine lobektomi lehine daha yüksek bulunmuştur (%58 ve

%40;  $p=0.010$ )<sup>(45)</sup>. Yerokun ve ark. da Ulusal Kanser Veritabanı'ndan "wedge" rezeksiyon uygulanan hastalarla ( $n=4517$ ) SBRT uygulananların ( $n=1778$ ) sonuçlarını karşılaştırmışlar ve SBRT ile beş yıllık sağkalımın daha düşük olduğunu (%30.9 ve %55.2;  $p<0.001$ ), eğilim skoru eşleştirmesi yapıldıktan sonra da sağkalımın SBRT ile daha düşük olduğunu (%31 ve %49.9;  $p<0.001$ ) bildirmişlerdir<sup>(46)</sup>. Ayrıca, 80 yaşından yaşlı ve Charlson-Deyo skoru 2 ve üzerinde olan hastalarda alt grup analizi yapıldığında her iki grupta da "wedge" rezeksiyon uygulananlarda beş yıllık sağkalım avantajının devam ettiği görülmüştür (sırasıyla  $p=0.007$  ve  $p=0.020$ ). Puri ve ark.'nın Ulusal Kanser Veritabanı analizinde cerrahi ( $n=111731$ ) veya SBRT ( $n=5887$ ) uygulanan 117.618 hasta değerlendirildiğinde cerrahi uygulananlarda hem eşleştirme analizi yapılmadan (68.4 ay ve 33.3 ay;  $p<0.001$ ) hem de yapıldığında (62.3 ay ve 33.1 ay;  $p<0.001$ ) sağkalım avantajı saptanmıştır<sup>(47)</sup>. Cornwell ve ark. SBRT uygulanan 56 hasta ile VATS lobektomi uygulanan 127 hastayı değerlendirdiklerinde SBRT uygulananların daha yaşlı (80 yaş ve 64 yaş) ve daha çok komorbiditesi olduğunu saptamışlar, eğilim skoru eşleştirmesi yaptıklarında cerrahi uygulananlarda üç yıllık tümör kontrolü (%90.6 ve %54.3;  $p=0.0038$ ), üç yıllık akciğer kanserine özgül sağkalım (%93.6 ve %78.1;  $p=0.055$ ) ve üç yıllık nüksüz sağkalım oranı (%82.8 ve %38.5;  $p<0.005$ ) çok daha yüksek bulunmuştur<sup>(48)</sup>.

Erken evre operabl KHDAK'lerinde SBRT ile cerrahi karşılaştıran 3 tane faz III prospektif çalışma başlatılmış (STARS-NCT00840749, ROSEL-NCT00687986 ve ACOSOG Z4099-NCT01336894) ancak hasta alımının yavaş ve yetersiz olması nedeniyle erken kapatılmıştır. Bu çalışmalardan hasta seçim kriterleri birbirine benzeyen İngiltere'den STARS (Randomized Study to Compare CyberKnife to Surgical Resection in Stage I Non-small Cell Lung Cancer) ve Hollanda'dan ROSEL (Trial of Either Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage (IA) Lung Cancer) çalışmalarının havuz analizinde operabl hastalarda SBRT (31 hasta) ile lobektomi (27 hasta) karşılaştırılmıştır<sup>(49)</sup>. STARS çalışmasında KHDAK tanısının histolojik olarak doğrulanması şartı aranırken ROSEL çalışmasında böyle bir zorunluluk istenmemiştir. ROSEL çalışmasına sadece periferik tümörler dahil edilmiş olup 54 Gy/3 fx veya 60 Gy/5 fx uygulanmış, STARS çalışmasında periferik tümörlere 54 Gy/3 fx, santral yerleşimlilere 60 Gy/5 fx uygulanmıştır. SBRT grubunda ortanca izlem süresi 40.2 ay, lobektomi grubunda 35.4 aydır

ve üç yıllık tahmini genel sağkalım oranı SBRT lehine anlamlı yüksek bulunmuştur (%95 ve %79;  $p=0.037$ ). Tek başına STARS çalışması ele alındığında iki grup arasındaki genel sağkalım farkı istatistiksel anlamlıdır ( $p=0.0067$ ), ancak ROSEL çalışması için aynı sonuca varılamamıştır ( $p=0.78$ ). Tedavi grupları arasında lokal, bölgesel nüks, uzak metastaz veya nüksüz sağkalım oranlarında fark tespit edilememekle birlikte cerrahi grubunda lokal ve bölgesel nüks oranları istatistiksel anlamlı olmasa da daha düşüktür. Üç yıllık lokal kontrol oranı SBRT grubunda %96, lobektomi grubunda %100 ( $p=0.44$ ), nüksüz sağkalım oranı SBRT grubunda %86, cerrahi grubunda %80 olarak bildirilmiştir ( $p=0.54$ ). Genel sağkalım analizi SBRT'nin cerrahiden daha iyi olduğunu göstermekle birlikte hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel gücünün düşük olması, etkinlik, nüks paternleri ve toksisite sonuçlarının kısa izlem süresine dayanması sonuçların dikkatli bir şekilde yorumlanmasını gerektirir. Bu çalışmada elde edilen %95'lik üç yıllık sağkalım oranı oldukça yüksek bir orandır. Onishi ve ark. SBRT uygulanan operabl 80 hastada beş yıllık sağkalım oranını Evre IA tümörlerde %72, IB tümörlerde %62, Lagerward ve ark. üç yıllık sağkalım oranını %85, Hamaji ve ark. üç yıllık sağkalım oranını %60.2 olarak bildirmişlerdir<sup>(32,38,50)</sup>. Operabl hastalarda SBRT sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

SBRT'nin operabl olgularda cerrahiye alternatif tedavi olarak düşünülmesindeki en önemli unsurlardan biri de cerrahinin morbidite ve mortalitesi konusundaki çekincidir. Bugün için operabl klinik evre I hastalarda standart tedavi olarak kabul edilen lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya örneklenmesiyle ilgili çalışmalarda uygulanan cerrahi tekniğine ve merkezin deneyimine bağlı olarak %16.4 ile %31.2 arasında değişen komplikasyon oranları ve minimal invaziv tekniklerle bile %1 ile %5.4 arasında değişen operasyona bağlı mortalite oranları bildirilmekte, geniş veritabanlı kayıt merkezlerinden elde edilen sonuçlara göre %1.5-2 olan 30 günlük mortalite oranları 90. günde %2.5-4.5'e yükselmektedir<sup>(51-57)</sup>. SBRT ile tedaviye bağlı kümülatif mortalite oranı %0.7 olarak bildirilmektedir<sup>(58)</sup>. Santral yerleşimli tümörlerde derece 5 toksisite biraz daha sık görülmeyle birlikte daha az yoğun fraksiyonasyon şemalarının uygulanması, normal doku doz sınırlamalarının belirlenmesi ve riske uyarlanmış yaklaşımlar sayesinde şiddetli geç toksisite oranları azalmıştır<sup>(59-61)</sup>.

Tüm çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde erken evre operabl olgularda cerrahinin önerilmesi



**Tablo 2. Operabl olgularda SBRT ile yapılan önemli çalışmaların sonuçları.**

Araştırmacı	Hasta sayısı	Çalışma dizaynı	Lokal kontrol	Genel sağkalım	Toksosite
Onishi H <sup>32</sup> (2011)	87	Çok merkezli retrospektif	T1 %92 (beş yıl) T2 %73 (beş yıl)	T1 %72 (beş yıl) T2 %62 (beş yıl)	%4.6 Derece 2 %1.1 Derece 3
Lagerwaard FJ <sup>38</sup> (2012)	177	Prospektif veritabanı (Hollanda)	%93 (üç yıl)	%85 (üç yıl)	%2 Derece ≥ 3 pnömoni Kosta fraktürü %3
Nagata Y <sup>21</sup> (JCOG 0403) (2015)	64	Faz II	%85.4 (üç yıl)	%76.5 (üç yıl)	%11 Derece 3
Timmerman RD <sup>39</sup> (RTOG 0618) 2013	26	Faz II	%92.3 (iki yıl)	%84.4 (iki yıl)	-
Chang JY <sup>49</sup> (STARS/ROSEL) 2015	31	Faz III randomize (SBRT vs. lobektomi)	SBRT %96 (üç yıl) Lobektomi %100 (üç yıl)	SBRT %95 (üç yıl) Lobektomi %79 (üç yıl)	SBRT %10 Derece 3 Lobektomi %44 Derece 3-4

ve uygulanması gerçeğini değiştirmemekte, ancak cerrahiye kontrendike durumu olanlarda veya cerrahiye reddedenlerde SBRT'nin endikasyonunu güçlendirmektedir. Medikal operabl hastalarda SBRT'nin cerrahiye eşdeğer uzun dönem sonuçları gösterilememiştir. SBRT sonrası beş yıldan uzun sürede geç nöksler bildirilmiştir bu nedenle yakın izlem önemlidir<sup>(62)</sup>. Ne yazık ki elimizdeki veriler retrospektif çalışmalar, veritabanı analizleri, eşleştirme skoru analizleri gibi yanlış sonuçların dikkatli bir şekilde yorumlanmasını gerektiren çalışmalardan gelmekte olup, bizi kesin bir sonuca götürmemektedir. SBRT uygulanan olgularda patolojik nodal evreleme olmaması en önemli dezavantajlarından biridir. İzlem süresi uzun, hasta sayısı fazla prospektif, randomize çalışmalara gereksinim vardır. Çin'de yürütülen randomize POSTILV (NCT01753414) çalışmasında operabl evre I olgularda radikal rezeksiyon ve SBRT ile lokal bölgesel kontrol oranlarının karşılaştırılması, İngiltere'de yürütülen SABRtooth çalışmasında cerrahi rezeksiyonda komplikasyon riski yüksek periferik yerleşimli evre I olgularda SBRT ile cerrahiye karşılaştıran faz III bir çalışma yürütmenin fizibilitesi ve kabul edilebilirliğinin araştırılması, Amerika'da yürütülen randomize VALOR (NCT02984761) çalışmasında cerrahi ile SBRT'nin sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması, yine Amerika'da yürütülen çok merkezli STABLE-MATES (NCT02468024) çalışmasında sublobar rezeksiyon ile SBRT'nin sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması, Kanada'da yürütülen RAXSIA (NCT03431415) çalışmasında cerrahi ile SBRT'nin hastaliksız sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması planlanmaktadır.

VALOR ve STABLE-MATES çalışmalarında şüpheli lenf nodlarının patolojik değerlendirilmesi zorunlu tutulmuştur. Bu çalışmalar henüz hasta alım aşamasında olup, sonuçlarının belirlenmesi uzun süreler alacaktır.

### Sonuç

SBRT toksisitesi düşük, invaziv olmayan, klinik sonuçları çok iyi, etkin bir tedavi yöntemi olup medikal inoperabl veya operasyonu reddeden Evre I KHDAK'li olgularda standart küratif tedavi olarak önerilir. Potansiyel operabl olgularda kanıt düzeyi düşük çalışmalardan elde edilen veriler SBRT'nin cerrahiye alternatif tedavi olarak kullanılabilmesi yönünde görünse de bu konu tartışmalıdır ve randomize çalışmalar devam etmektedir. Lobektomi ile tutulu lobdaki subklinik hastalık ortadan kalkar. SBRT ise sadece o lobdaki tümöre uygulandığından indeks lob içinde farklı bir yerdeki progresyon riski endişe yaratmaktadır. Ayrıca, cerrahi sonrası patolojik nodal evreleme imkanı olduğundan gerekli olgulara adjuvan tedavi uygulanıp sağkalımda iyileşme sağlanabilir. SBRT'de ise patolojik nodal evreleme yapılmadığından olgular adjuvan kemoterapinin sağlayacağı sağkalım avantajından yararlanamamaktadır. Lobektominin uzun dönemdeki etkisi göz ardı edilmemeli, SBRT çalışmalarının uzun dönem sonuçları beklenmelidir. Güncel kılavuzlarda operabl olgularda önerilen tedavi sistematik lenf nodu değerlendirmesiyle birlikte lobektomi olup seçilmiş olgularda sublobar rezeksiyonun da göz önünde bulundurulabileceği, ancak SBRT'nin klinik çalışma haricinde uygulanmaması gerektiği vurgulanmaktadır<sup>(36,63)</sup>.

SBRT sadece cerrahinin yerine uygulanması gereken bir tedavi yöntemi gibi düşünülmemeli, her hasta bireysel olarak multidisipliner tümör konseylerinde değerlendirilip o hasta için riski en az, faydası en fazla olacak tedavi uygulanmalıdır. SBRT ile lokal kontrol oranları yüksek olsa da halen esas başarısızlık uzak metastaz şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle amaç etkin lokal tedaviyle birlikte sistemik kontrolü arttırmak olmalıdır. SBRT'nin kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi gibi sistemik tedavilerle birlikte kullanımının etkinlik ve kür oranlarını arttıracığı beklenmektedir. Bu konuda planlanan veya yürütülmekte olan prospektif çalışmalar bize yol gösterecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
2. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomography screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
3. Cykert S, Dilworth-Anderson P, Monroe MH, et al. Factors associated with decisions to undergo surgery among patients with newly diagnosed early-stage lung cancer. *J Am Med Assoc* 2010; 303: 2368-76.
4. Hafty BG, Goldberg NB, Gerstley J, et al. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 69-73.
5. Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, et al. Local control in medically inoperable lung cancer: An analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 507-16.
6. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, et al. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: Update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 127-36.
7. Rosenzweig KE, Fox JL, Yorke E, et al. Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2118-27.
8. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: A phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 318-28.
9. 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: 94-100.
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 Thorac Oncol* 2012; 7: 1382-93.
11. Liu F, Tai A, Lee P, et al. Tumor control probability modeling for stereotactic body radiation therapy of early-stage lung cancer using multiple bio-physical models. *Radiat Oncol* 2017; 122: 286-94.
12. Stephans KL, Woody NM, Reddy CA, et al. Tumor control and toxicity for common stereotactic body radiation therapy dose-fractionation regimens in stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100: 462-9.
13. Blomgren H, Lax I, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995; 34: 861-70.
14. Uematsu M, Shioda A, Tahara K, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: A preliminary experience. *Cancer* 1998; 82: 1062-70.
15. 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. *Cancer* 2004; 101: 1623-31.
16. 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: 677-82.
17. 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 Clin Oncol* 2009; 27: 3290-6.
18. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303: 1070-6.
19. 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. *Lung Cancer* 2010; 68: 72-7.
20. Taremi M, Hope A, Dahele M, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: Prospective single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 967-73.
21. 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). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 989-96.
22. Videtic GM, Paulus R, Singh AK, et al. Long-term follow-up on NRG oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A randomized phase 2 study comparing 2 stereotactic body radiation therapy schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99: 15-6.
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. Presented at the American Society for Radiation Oncology 56th Annual Meeting; Sep 14-17, 2014; San Francisco, CA. Abstr 56.



24. Sun B, Brooks ED, Komaki RU, et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 2017; 123: 3031-9.
25. 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. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 1060-70.
26. 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: 5153-9.
27. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, et al. Survival and quality of life after stereotactic or 3-D conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e291-7.
28. Nyman J, Hallqvist A, Lund JA, et al. SPACE-A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol* 2016; 121: 1-8.
29. Ball D, Mai T, Vinod S, et al. A randomized trial of SABR vs conventional radiotherapy for inoperable stage I non-small cell lung cancer: TROG09.02 (CHISEL). *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1853.
30. Brooks ED, Sun B, Zhao L, et al. Stereotactic ablative radiation therapy is highly safe and effective for elderly patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98: 900-7.
31. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, 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: 802-9.
32. 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: 1352-8.
33. Iyengar P, Westover K, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 845-54.
34. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Network* 2014; 12: 1738-61.
35. Boily G, Fillion 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 Thorac Oncol* 2015; 10: 872-82.
36. Videtic GM, Donington J, Guiliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 7: 295-301.
37. 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. *Radiother Oncol* 2017; 124: 11-7.
38. 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: 348-53.
39. 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(Suppl 15): Abstract 7523.
40. 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. *JAMA Surg* 2014; 149: 1244-53.
41. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 377-86.
42. van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJ, et al. Patterns of recurrence and survival after surgery or stereotactic radiotherapy for early-stage NSCLC. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 826-31.
43. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): Outcomes of a propensity score-matched analysis. *Acta Oncol* 2013; 24: 1543-8.
44. 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: 603-11.
45. Rosen JE, Salazar MC, Wang Z, et al. Lobectomy versus stereotactic body radiotherapy in healthy patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 44-54.
46. Yerokun BA, Yang CJ, Gulack BC, et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154: 675-86.
47. Puri V, Crabtree TD, Bell JM, et al. Treatment outcomes in stage I lung cancer: A comparison of surgery and stereotactic body radiation therapy. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1776-84.
48. Cornwell LD, Echeverria AE, Samuelian J, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is associated with greater recurrence-free survival than stereotactic body radiotherapy for clinical stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 395-402.
49. 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: 630-7.
50. Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, et al. Video-Assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for Stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1122-9.
51. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: Initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81: 1013-9.
52. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: A systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 2008-16.

53. Pezzi CM, Mallin K, Medez AS, et al. Ninety-day mortality after resection for lung cancer is nearly double 30-day mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 2269-78.
54. Stiles BM, Poon A, Giambone GP, et al. Incidence and factors associated with hospital readmission after pulmonary lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 434-42.
55. Moller H, Riaz SP, Holmberg L, et al. High lung cancer surgical procedure volume is associated with shorter length of stay and lower risks of re-admission and death: National cohort analysis in England. *Eur J Cancer*. 2016; 64: 32-43.
56. Green A, Hauge J, Iachina M, Jakobsen E. The mortality after surgery in primary lung cancer: Results from the Danish Lung Cancer Registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 49: 589-94.
57. Dziedzic R, Marjanski T, Binczyk F, et al. Favourable outcomes in patients with early-stage non-small-cell lung cancer operated on by video-assisted thoracoscopic surgery: A propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018 Mar 14. doi: 10.1093/ejcts/ezy101.
58. 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. *Radiother Oncol* 2010; 95: 32-40.
59. Senthil S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumors: A systematic review. *Radiother Oncol* 2013; 106: 276-82.
60. Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early-stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: How to fly in a "no fly zone". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 1168-76.
61. Davis JN, Medbery C, Sharma S, et al. Stereotactic body radiotherapy for centrally located early-stage non-small cell lung cancer or lung metastases from the RSearch® patient registry. *Radiat Oncol* 2015; 10: 113.
62. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, et al. Preliminary report of late recurrences, at 5 years or more, after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 453-6.
63. 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 Clin Oncol* 2018; 36: 710-9.