

Radiotherapie und stereotaktische Body-Radiotherapie (SBRT) beim nicht kleinzelligen Bronchuskarzinom

Fortschritte im Umgang mit beweglichen Zielen

Auf dem Gebiet der Radioonkologie haben in den letzten Jahren erhebliche technische Neuerungen in die tägliche Routine Einzug gehalten. Besonders die atemgetriggerte Steuerung des Ein-/Ausschaltzyklus am Linearbeschleuniger ermöglicht quasi ein «Einfrieren» der Bewegung des Tumorzielbereichs. Die dadurch kleineren Bestrahlungsvolumina führen zu weniger schweren Nebenwirkungen. Die im intrakraniellen Bereich seit über 20 Jahren etablierten stereotaktischen Verfahren können auch für Lungentumoren der Stadien I und II sehr erfolgreich eingesetzt werden.

JÜRGEN CURSCHMANN

Das nicht kleinzellige Bronchuskarzinom (NSCLC) gehört mit einer Letalität von zirka 83 Prozent zu den bedrohlichsten und leider zugleich auch zu den häufigsten Malignomen (1). Die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensraten betragen global nur 10 bis 15 Prozent (Abbildung 1). Obwohl die technischen Fortschritte der letzten Jahre durchaus zu einer belegbaren Verbesserung der klinischen Resultate geführt haben, konnte leider nur eine Patientenuntergruppe davon profitieren, denn im Gegensatz zu den meisten anderen Tumorerkrankungen wird das NSCLC überwiegend erst im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium entdeckt (Tabelle 1).

Strahlenbehandlung im fortgeschrittenen Stadium – leider noch die häufigste Situation

Für Patienten im Stadium III (Tabelle 2) gibt es keine eindeutige Standardtherapie. Keines der zahlreichen, teils kontroversen

Behandlungsschemata bietet eine hohe Heilungsrate, obwohl das *Behandlungskonzept* in den meisten Fällen kurativ angelegt ist. Patienten im Stadium III bilden zudem eine sehr inhomogene Gruppe. Aus diesem Grund gibt es keine generelle Therapierichtlinie, und jede Empfehlung muss an den einzelnen Patienten angepasst sein. Dabei gilt es, Folgendes zu berücksichtigen: zentrale oder periphere Tumorlokalisation, Tumorsitz im Ober-, Mittel- oder Unterlappen, Tumolvolumen, Ausmass der lymphatischen Metastasierung, Lungenfunktion, Komorbidität, Karnofsky-Index, Patientenwunsch und anderes. Die Ergebnisse grosser randomisierter Studien und Metaanalysen mit adäquater Nachbeobachtungszeit lassen sich oftmals nur eingeschränkt auf heute übertragen. Ein Grund liegt in der verbesserten Staging-Untersuchung mit neuen bildgebenden Verfahren wie PET/CT. Dies führt zum Begriff des «stage shift»,

Merksätze

- Standardbehandlung beim häufigen Stadium III B des nicht kleinzelligen Bronchuskarzinoms ist die simultane Radiochemotherapie.
- Mithilfe von PET/CT-gestützter Planung und Gatingverfahren können die Bestrahlungszielvolumina reduziert werden. Bildgesteuerte Überwachungssysteme und intensitätsmodulierte Techniken ermöglichen eine immer bessere Anpassung (Konformität) der Bereiche mit hoher Strahlendosis an die Konfiguration des Zielvolumens.
- Die Rate gefährlicher Strahlennebenwirkungen liess sich gegenüber früher nachweislich senken. Im Tumorzielgebiet können in vielen Fällen höhere Dosen appliziert werden.
- Die stereotaktische Body-RT (SBRT) ist technisch aufwendig und komplex. Es existieren hierfür mehrere Gerätesysteme mit sehr unterschiedlichen Funktionsweisen.
- Aufgrund der hervorragenden lokalen Kontrollraten kann die SBRT in den frühen Stadien des NSCLC vor allem bei inoperablen Patienten uneingeschränkt empfohlen werden. Wegen der hohen strahlenbiologischen Wirksamkeit sind in der Regel nur drei ambulante Fraktionen erforderlich.

RADIODTHERAPIE UND STEREOTAKTISCHE BODY-RADIODTHERAPIE (SBRT) BEIM NICHT KLEINZELLIGEN BRONCHUSKARZINOM

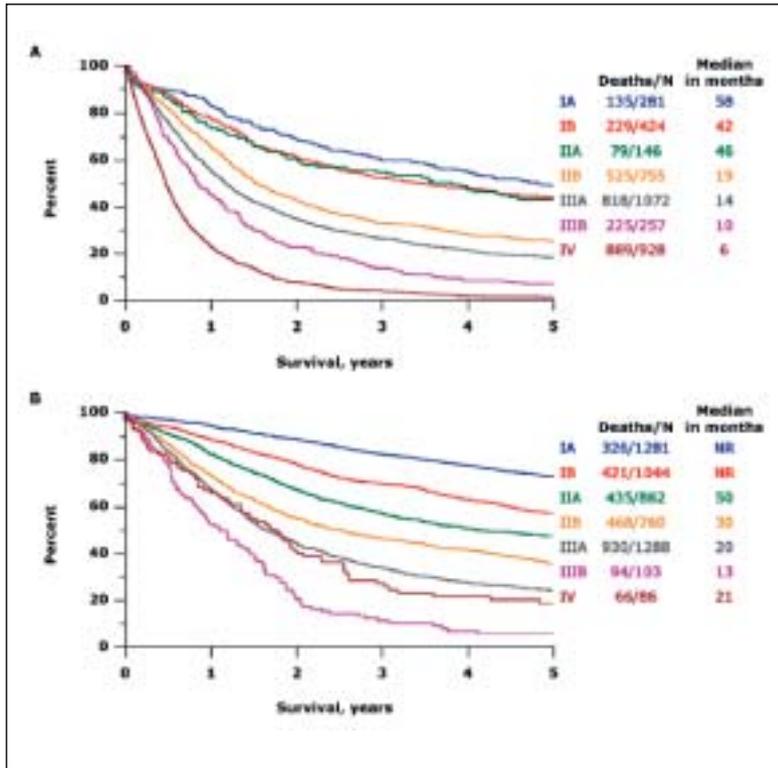


Abbildung 1: Gesamtüberleben nach klinischem (A) und pathologischem (= postoperativem) (B) Stadium (Groomer 2007)

Tabelle 1: Stadienverteilung NSCLC bei Diagnosestellung (National Cancer Data Base 2007)

Stadium	Prozent (n = 102 696)
I	28
II	7
III	26
IV	39

das heisst, durch die bessere Sensitivität wird das NSCLC mithilfe des PET/CT-Verfahrens bei einigen Patienten als Stadium IV (z.B. bei Nachweis kleiner ossärer Metastasen) klassifiziert, während es früher mit weniger sensitiver Diagnostik als Stadium III beurteilt worden wäre. Als Konsequenz ergibt sich eine scheinbare, nicht therapeutisch bedingte Verbesserung der Kontroll- und Überlebensraten für beide Patientengruppen. Die Unterschätzung der tatsächlichen Krankheitsaus-

Tabelle 2: Altes und neues TNM-Staging-System

T- bzw. M- Kategorie	T- bzw. M- Kategorie	N- Kategorie (unverändert, s.u.)			
alt (2002)	neu (2009)	N0	N1	N2	N3
T1 (< 2 cm)	T1a	I A	II A	III A	III B
T1 (> 2 und ≤ 3 cm)	T1b	I A	II A	III A	III B
T2 (> 3 und ≤ 5 cm)	T2a	I B	II A	III A	III B
T2 (> 5 und ≤ 7 cm)	T2b	II A	II B	III A	III B
T2 (> 7 cm)	T3	II B	III A	III A	III B
T3 (mit Infiltration)	T3	II B	III A	III A	III B
T4 (Knoten im gleichen Lappen)	T3	II B	III A	III A	III B
T4	T4	III A	III A	III B	III B
M1 (anderer ipsilateraler Lappen)	T4	III A	III A	III B	III B
T4 (maligner Pleuraerguss)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (kontralateraler Lappen)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (Fernmetastasen)	M1b	IV	IV	IV	IV

N0: keine regionalen Lymphknoten-(LK-)Metastasen

N1: Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären LK sowie intrapulmonare Knoten

N2: Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinären LK

N3: Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsilateralen oder kontralateralen Scalenus-LK, oder supraklavikulären LK

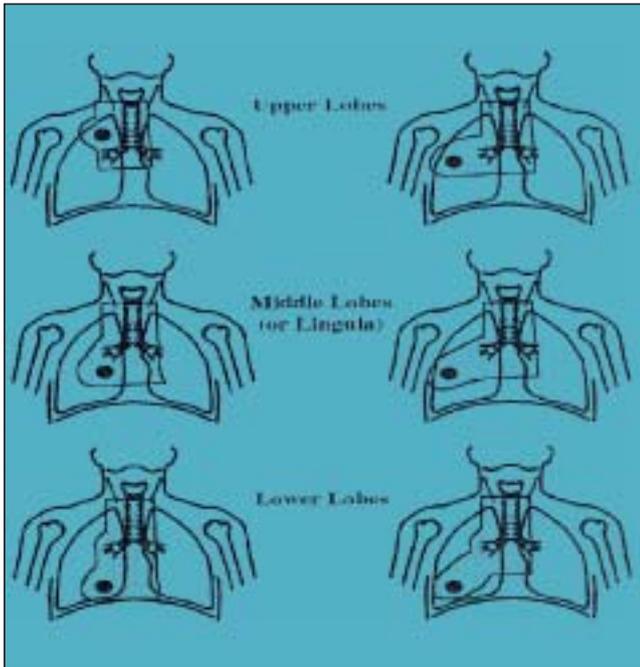


Abbildung 2: Strahlenfelder (ap/pa), abhängig vom Tumorsitz (Perez 1982)



Abbildung 3: CT-Axialschnitt mit Isodosen-darstellung für schräg opponierende Felder
rote Fläche: sichtbarer Tumor; grüne Fläche: Bestrahlungszielvolumen

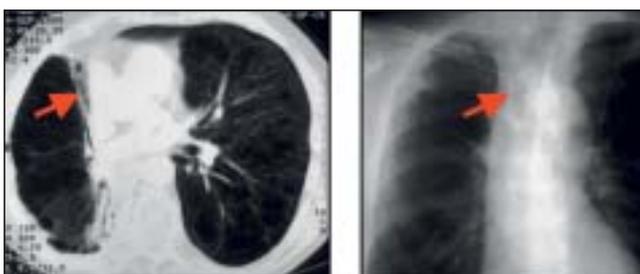


Abbildung 4: Strahlenfibrose (Pfeil) im CT und Röntgen pa

breitung erklärt auch die niedrigeren Überlebensraten nach klinisch erfolgtem Staging in *Abbildung 1*. Neben diesem sogenannten Upstaging kann das PET/CT-Verfahren auch zu einem Downstaging führen, zum Beispiel aufgrund der Differenzierung zwischen einer Nebennierenmetastase und einem Adenom.

Technischer Fortschritt verringert Rate gravierender Strahlenspätfolgen

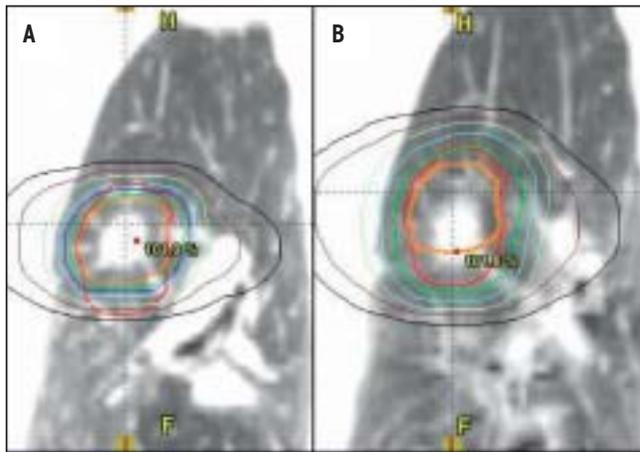
Lange Zeit war eine sechswöchige Strahlentherapie als Standardtherapie beim nicht resektablen NSCLC etabliert. Diese basierte auf einer wichtigen Dosis-Eskalations-Studie aus den Siebzigerjahren, die gezeigt hatte, dass mit 60 Gy Gesamtdosis

in 30 Fraktionen eine signifikant bessere lokale Tumorkontrolle erreicht werden konnte als mit 50 Gy (2). Leider ging damit aber keine Verbesserung des Gesamtüberlebens einher. Eine Dosiserhöhung über 60 Gy hinaus führte zu einem hohen Prozentsatz von inakzeptablen Schäden am gesunden Gewebe, vor allem zu einer funktionell relevanten Lungenfibrose (*Abbildungen 2, 3 und 4*).

In den Achtziger- und Neunzigerjahren wurden unterschiedliche Strategien verfolgt, um den therapeutischen Index bei Thoraxbestrahlungen zu verbessern. Dazu gehörten andere Fraktionierungsschemata wie hyperfraktionierte (mehr als eine Sitzung täglich) und/oder akzelerierte (Einzeldosis > 2 Gy) Bestrahlung, welche Erkenntnisse eines aus der Grundlagenforschung entstandenen strahlenbiologischen Modells aufgriffen (3). Des Weiteren stammt aus dieser Zeit der Einsatz von Radioprotektoren für gesundes Gewebe (z.B. Amifostin) (4) sowie die Entwicklung moderner Bestrahlungs- und Planungstechniken. Trotz teilweise günstiger Resultate konnten sich veränderte Fraktionierungen wegen logistischer Nachteile und gesteigerter Akuttoxizität nicht etablieren, und auch der Einsatz von Radioprotektoren fand aus verschiedenen Gründen keine Aufnahme in die allgemeine Behandlungspraxis.

Klinisch überzeugende Belege für die potenzielle Kardiotoxizität der (postoperativen) Radiotherapie (postop. RT) erbrachte eine grosse Metaanalyse mit über 6000 Patienten mit NSCLC im Stadium II oder III, die zwischen 1983 und 2002 operiert und nachbestrahlt worden waren (5). In dieser Untersuchung war einerseits das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten mit Status N0 oder N1 nach postop. RT signifikant verkürzt im Vergleich zum Nachbeobachtungsarm ohne postop. RT. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit N2-Befall durch die Nachbestrahlung einen klaren Überlebensvorteil. Diese Ergebnisse erklären sich ausschliesslich durch eine kardiale Überschussmortalität trotz des kontrollierten Bronchuskarzinoms infolge der Mediastinalbestrahlung mit grossvolumigem Einschluss des Peri-, Myo- und Endokards. Ausserdem konnte nachgewiesen werden, dass die Kohorte, die zwischen 1983 und 1988 eine postop. RT erhalten hatte, ein signifikant höheres Risiko aufwies, an einer Kardiopathie zu versterben, als Patienten, deren Bestrahlung in die Zeit zwischen 1989 und 1993 fiel. Ein Erfolg, der eindeutig auf technologische Fortschritte bei der Planung und Applikation der Strahlen zurückgeführt werden kann. Heute haben beim Bronchuskarzinom zahlreiche Neuerungen zur Verbesserung der Konformität (scharfe Anpassung des Bereichs der konzentrierten Dosis an die Kontur des Targets) und Zielgenauigkeit bei der Bestrahlung und deren Planung Einzug gehalten, wie PET/CT-basierte Planung zur Differenzierung zwischen Tumor und Atelektase (6), 4D-CT-Akquisition, Intensitätsmodulation der Strahlung (IMRT) und anderes. Durch Verzicht auf die elektive Mitbestrahlung der PET-negativen regionalen Lymphabflusswege oder die bessere Abgrenzbarkeit atelektatischer Bezirke können die Bestrahlungsvolumina reduziert und dadurch ohne gesteigerte Begleittoxizität die Dosen im Bereich des Primärtumors höher angesetzt werden (*Abbildungen 2 und 5*).

RADIODTHERAPIE UND STEREOTAKTISCHE BODY-RADIODTHERAPIE (SBRT) BEIM NICHT KLEINZELLIGEN BRONCHUSKARZINOM



A. mit Gating

B. ohne Gating

Abbildung 5: A. Reduzierung des Bestrahlungszielvolumens mit (endexpiratorischem) Gating (orange) und zugehörigem Isodosenplan

B. Bestrahlungszielvolumen ohne Gating (rot), das die gesamte Tumorbewegung berücksichtigt

Indikationen für die RT beim fortgeschrittenen NSCLC

1. *Postoperativ*: Auch wenn in gewissen Situationen durch die postop. RT das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv gesenkt werden kann, geht dieser Effekt *nicht* mit einer Verlängerung des Überlebens einher, da beim NSCLC oft die Fernmetastasierung das Schicksal bestimmt. Nach heutigem Stand wird die Strahlentherapie in der postoperativen Situation bei
 - a. positiven oder knappen (< 1 mm) Resektionsrändern (R1, R2) und/oder
 - b. nach inadäquatem LK-Sampling bei nodaler N2-Kategorie eingesetzt.
2. *Definitive kombinierte Radiochemotherapie*: Für das nicht resektable NSCLC im Stadium III gilt heutzutage die *simultane* Radiochemotherapie bei geeigneten Patienten als Standard (7). Sie ist wirksamer als ein sequenzielles Vorgehen (Chemotherapie, gefolgt von RT), geht allerdings mit höherer, jedoch akzeptabler Akuttoxizität einher. Bei sehr ausgedehnten oder peripheren Karzinomen, vor allem im Unterlappen, wird meist wegen des (zu) grossen Bestrahlungszielvolumens eine primäre Systemtherapie (Induktionstherapie) favorisiert mit anschliessender RT oder Radiochemotherapie bei gutem Tumoransprechen (8). Unklar ist, ob Patienten mit N2-Status im Anschluss an eine Induktionstherapie von einer Operation in stärkerem Masse profitieren als von einer definitiven Radiochemotherapie.
3. *Palliativ*: Die *alleinige* Radiotherapie bietet eine sinnvolle Option bei palliativer Zielsetzung, zum Beispiel bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und pulmonaler Symptomatik oder bei lokalen Schmerzen infolge Brustwandinfiltration des Tumors.

Berücksichtigung der Tumorbewegung während der Atmung (Gating)

Mit konventionellen strahlentherapeutischen Verfahren fällt es schwer, bei der Bestrahlungsplanung einen genauen und sichere

ren Target-Randsaum zu definieren, der dem mitunter variablen und unvorhersagbaren Bewegungspfad der Läsion Rechnung trägt, welcher bis zu mehrere Zentimeter betragen kann. Ein methodischer Fortschritt zur Minimierung der Mitbestrahlung gesunden Gewebes wurde durch die getriggerte Einschaltung des Strahls nur während der endexpiratorischen Phase des Atemzyklus (respiratory gating) oder durch Dosisabgabe während wiederholten Luftanhaltens bei einer bestimmten und exakt reproduzierbaren Thoraxwandexpansion (breath hold) erreicht (9). *Abbildung 5* illustriert, wie mithilfe des Gatings das bestrahlte Lungenvolumen reduziert werden kann, ohne dabei Gefahr zu laufen, dass sich der (während des Gatings ortsfeste) Tumor partiell ausserhalb des Bestrahlungsfelds befindet. Ohne Gating muss das jeweilige Bestrahlungsfeld bereits bei der Bestrahlungsplanung gross genug dimensioniert werden, um sämtliche Extrempositionen des Tumors während der Atmung abzudecken.

Stereotaktische Body-Radiotherapie (SBRT) bei den NSCLC-Stadien I und II

Für das NSCLC der Stadien I und II gilt die Radikaloperation in Form der Lobektomie oder gar Pneumonektomie allgemein als Therapie der Wahl (10). Nicht alle Patienten sind aber aus medizinischer Sicht operabel, teils wegen deutlich eingeschränkter Lungenfunktion mit ungenügender respiratorischer Reserve (erwartete $FEV_1 < 40\%$, erwartete $DLCO < 40\%$, $VO_2 \text{ max} < 10$ ml/kg/min), teils aufgrund anderer schwerer internistischer Hypothesen, oder aber weil der Patient ein nicht chirurgisches Vorgehen favorisiert.

Als relevante internistische Komorbiditäten kommen in Betracht: kardiale Minderfunktion oder chronische Herzkrankheit, pulmonale Hypertonie, Diabetes mellitus mit schwerer Mikro- und Makroangiopathie, die zu konsekutivem Organschaden geführt hat. Nicht für eine Operation qualifizieren auch Patienten in hohem Alter oder mit fragilem Allgemeinzustand, ausserdem solche mit zerebralen Leiden oder klaren kognitiven Defiziten und anderem. Für diese Gruppen bietet die Strahlentherapie eine validierte Alternative, die ein verlängertes krankheitsfreies Überleben ermöglicht.

Bei den NSCLC-Stadien I und II hat sich in den letzten Jahren die sogenannte «stereotactic body radiotherapy», meist mit SBRT abgekürzt, als innovative Bestrahlungstechnik etabliert. Eine immanente Schwäche der konventionellen, sogenannten konformierenden Bestrahlungstechniken liegt in dem im Vergleich zur SBRT deutlich flacheren Dosisgradienten (= Dosisrandabfall) zwischen der Kontur des Strahlzielvolumens und dem umgebenden gesunden Lungenparenchym beziehungsweise anderen kritischen Organen. Diese unerwünschte, mitunter erhebliche Strahlenmitbelastung von normaler Lunge, Herz, Rückenmark oder Ösophagus erlaubt es dabei oft nicht, eine Dosis zu applizieren, die für eine Tumorvernichtung ausreicht. Typischerweise beschränken sich die Dosen auf 60 bis 72 Gy in sechs bis sieben Wochen, obwohl nachgewiesenermassen viel höhere Dosen nötig wären, um auch nur kleine Bronchuskarzinome verlässlich zu sterilisieren (11).

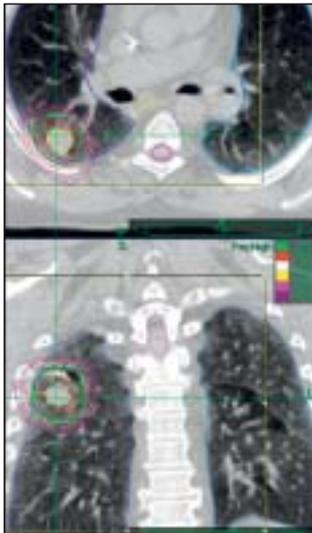


Abbildung 6: SBRT mit Isodosendarstellung bei NSCLC-Stadium IA im re posterioren OL. Steiler Dosisrandabfall ausserhalb des Targets

Lokale Kontrollraten ähnlich gut wie nach Operation

Bei der SBRT deckt sich der räumlich hoch konzentrierte Dosisbereich nahezu passgenau mit dem Target (Abbildungen 6 und 7).

Dies ermöglicht dem Radioonkologen bei der Bestrahlungsplanung die Wahl eines schmalen «Sicherheits»-Randsaums um das markierte Bestrahlungszielvolumen. Die Dosisbelastung der gesunden, sogenannten kritischen Organe lässt sich demzufolge reduzieren, oder es kann – mit anderer Blickrichtung – unter Beibehaltung der Umgebungs-dosis eine Dosis-escalation innerhalb des Targetvolumens vorgenommen werden. Typische, in der SBRT häufig verwendete Dosisverordnungen liegen bei drei bis fünf Fraktionen à 12 bis 20 Gy an aufeinanderfolgenden Tagen (Tabelle 3). Die Behandlungsergebnisse zahlreicher Phase-II-Studien mit der SBRT unterscheiden sich bezüglich lokaler Kontrolle (Tabelle 3) und Gesamtüberleben kaum von den publizierten chirurgischen Studien (12).

Bei der SBRT deckt sich der räumlich hoch konzentrierte Dosisbereich nahezu passgenau mit dem Target (Abbildungen 6 und 7). Dies ermöglicht dem Radioonkologen bei der Bestrahlungsplanung die Wahl eines schmalen «Sicherheits»-Randsaums um das markierte Bestrahlungszielvolumen. Die Dosisbelastung der gesunden, sogenannten kritischen Organe lässt sich demzufolge reduzieren, oder es kann – mit anderer Blickrichtung – unter Beibehaltung der Umgebungs-dosis eine Dosis-escalation innerhalb des Targetvolumens vorgenommen werden. Typische, in der SBRT häufig verwendete Dosisverordnungen liegen bei drei bis fünf Fraktionen à 12 bis 20 Gy an aufeinanderfolgenden Tagen (Tabelle 3). Die Behandlungsergebnisse zahlreicher Phase-II-Studien mit der SBRT unterscheiden sich bezüglich lokaler Kontrolle (Tabelle 3) und Gesamtüberleben kaum von den publizierten chirurgischen Studien (12).

Tabelle 3: Lokale Kontrollraten mit SBRT bei NSCLC-Stadium I

Autor	Dosis	Lokale Kontrolle
Timmerman 2010	3 × 20 Gy	91% (3 Jahre)
Lagerwaard 2009	3 × 20 Gy/5 × 12 Gy	95% (3 Jahre)
Baumann 2009	3 × 15 Gy	92% (3 Jahre)
Fakiris 2009	3 × 20–22 Gy	88% (3 Jahre)
Nagata 2008	4 × 12 Gy	88% (5 Jahre)
Fritz 2006	1 × 30 Gy	80% (3 Jahre)
Nyman 2006	3 × 15 Gy	80% (median)
Xia 2006	5 × 10 Gy	95% (3 Jahre)
Hara 2006	1 × 30–34 Gy	80% (3 Jahre)
Zimmermann 2006	3 × 12,5 Gy	88% (3 Jahre)

Obwohl die optimale Gesamtdosis und die Einzeldosen für die SBRT noch nicht genau bekannt sind, wurden kürzlich zwei grosse Phase-III-Studien in den Niederlanden (13) und den USA (14) lanciert, bei denen die operablen (!) Patienten mit NSCLC-Stadium IA (B) entweder zu radikaler Chirurgie mittels Lobektomie oder zu SBRT randomisiert wurden; als Endpunkte dienen lokale Kontrolle respektive Überleben.

Verbesserte strahlenbiologische Wirksamkeit (ablativer Therapieansatz)

Die SBRT kann als sogenannter ablativer Therapieansatz bezeichnet werden. Strahlenbiologisch entsprechen 3 × 20 Gy gegenüber dem konventionellen Fraktionierungsschema mit 30 Sitzungen à 2 Gy einem um 50 bis 100 Prozent höheren Dosisäquivalent (abhängig von den biologischen Eigenschaften der Targetzellpopulation). Dadurch verbessern sich die Chancen für eine komplette Tumoreradikation. Das therapeutische Fenster (Differenz von Tumordosis und Toleranzlimit für das gesunde Umgebungsgewebe) kann mit der SBRT weiter geöffnet werden (15).

Diese biologisch hohen Strahlendosen bei der SBRT stellen höchste Ansprüche an die Patientenlagerungsgenauigkeit und -fixation, das bildgebende Überwachungs- und Dosissteuerungssystem (image guided radiotherapy [IGRT]) sowie an das Ortungs- und Korrektursystem für Patienten-, Organ- und Targetbewegung (tracking).

Heute stehen mehrere hochentwickelte kommerzielle Gerätesysteme von verschiedenen Anbietern mit ganz unterschiedlichen technischen Konstruktions- und Funktionsweisen für die SBRT zur Verfügung, auf die an dieser Stelle nicht im Detail eingegangen werden kann.

Für das bestmögliche Tumor-Tracking müssen vor der Behandlung Goldmarker (sog. Fiducials) intra- und periläsionell

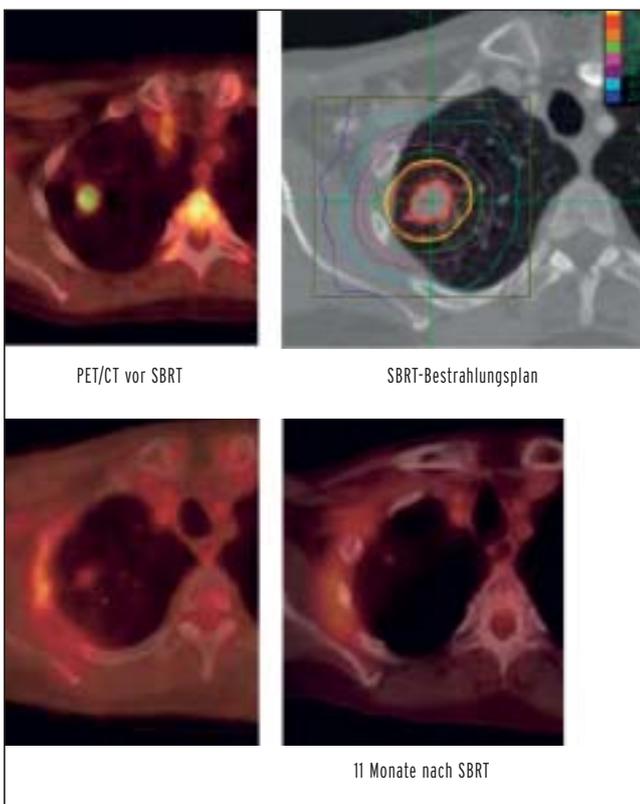


Abbildung 7: SBRT bei NSCLC-Stadium IA mit Remission im Verlaufs-PET/CT

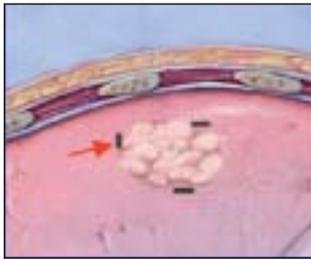


Abbildung 8: Fiducials (Pfeil) zum Tumor-Tracking

implantiert werden (Abbildung 8) (16). Die Einlage erfolgt üblicherweise perkutan CT-gestützt bei peripheren Läsionen, gegebenenfalls auch in Kombination mit einer gleichzeitigen Biopsie oder über bronchoskopischen Zugang bei zentralen Tumoren. Um der Pneumothoraxgefahr zu entgehen, hat sich

auch die angiografische transvaskuläre Implantation von Visicoils™ bewährt.

Akzeptable Nebenwirkungen durch die SBRT

Die häufigste akute Nebenwirkung bei der Behandlung des NSCLC mit der SBRT ist eine typische Fatigue, die kurz nach der Behandlung beginnt und – selbstlimitierend – in der Regel zwei bis vier Wochen andauert. Der Anteil des mit > 20 Gy bestrahlten Lungenvolumens, ebenso wie die Durchschnittsdosis für die Gesamtlunge korrelieren mit dem Risiko für eine strahleninduzierte Pneumonitis (17). Bei Läsionen im Bereich des zentralen Bronchusbaums liegt das Risiko für eine schwerwiegende Pneumonitis/Fibrose höher als bei peripheren Herden (18). Rippenfrakturen und Thoraxwand Schmerzen treten selten und nur bei brustwandnaher Tumorkonlokalisierung auf. ■

Dr. med. Jürgen Curschmann

Facharzt FMH für Radioonkologie/Strahlentherapie

Klinik Hirslanden

Institut für Radiotherapie

Witellikerstrasse 40

8032 Zürich

E-Mail: juergen.curschmann@hirslanden.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
- Perez, CA, Bauer, M, Edelstein, S, et al. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 539.
- Belani, CP, Wang, W, Johnson, DH, et al. Phase III Study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): Induction Chemotherapy Followed by Either Standard Thoracic Radiotherapy or Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy for Patients With Unresectable Stage IIIA and B Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3760.
- Movsas, B, Scott, C, Langer, C, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2145.
- Lally, BE, Detterbeck, FC, Geiger, AM, et al. The risk of death from heart disease in patients with nonsmall cell lung cancer who receive postoperative radiotherapy: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2007; 110: 911.
- MacManus, M, Nestle, U, Rosenzweig, KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2008; 91(1): 85-94.
- Furuse, K, Fukuoka, M, Kawahara, M, Nishikawa, H. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692.
- Vokes, EE, Herndon JE, 2nd, Kelley, MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1698.
- Liu, HH, Balter, P, Tutt, T, et al. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 531.
- Manser, R, Wright, G, Hart, D, et al. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD004699.
- Kong, FM, Ten Haken, RK, Schipper, MJ, Sullivan, MA, Chen, M, Lopez, C, Kalemkerian, GP, Hayman, JA. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Oct 1; 63(2): 324-33.
- Asamura, H, Goya, T, Koshiishi, Y, Sohara, Y, Eguchi, K, Mori, M, Nakanishi, Y, Tsuchiya, R, Shimokata, K, Inoue, H, Nukiwa, T, Miyaoka, E. Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry: A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13 010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008 Jan; 3(1): 46-52.
- Hurkmans, CW, Cuijpers, JP, Lagerwaard, FJ, Widder, J, van der Heide, UA, Schuring, D, Senan, S. Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study. *Radiat Oncol* 2009 Jan 12; 4: 1.
- Roth, J et al. International Randomized Phase III Study to Compare CyberKnife Stereotactic Radiotherapy with Surgical Resection in Stage I NSCLC (STARS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00840749>.
- McGarry, RC, Papiez, L, Williams, M, Whitford, T, Timmerman, RD. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Nov 15; 63(4): 1010-1015.
- Schweikard, A, Shiomi, H, Adler, J. Respiration tracking in radiosurgery. *Med Phys* 2004 Oct; 31(10): 2738-2741.
- Kwa, SL, Lebesque, JV, Theuvs, JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1-9.
- 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 Clin Oncol* 2006; 24: 4833.