

Korai stádiumú tüdődaganatok kuratív sugárkezelése légzőmozgást figyelembe vevő technikával

SZILÁGYI ANDRÁS, PÓCZA TAMÁS, POLGÁR CSABA, MAJOR TIBOR, BAJCSAY ANDRÁS, LÖVEY JÓZSEF

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Lövey József, Országos Onkológiai Intézet,
Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.
Tel.: +36 1 2248600, e-mail: lovey@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2016. február 5.

Elfogadva:

2016. szeptember 20.

Közleményünkben a korai tüdőrákok kuratív sugárkezelésére kidolgozott, légzésmozgást figyelembe vevő sugárkezelési technikával szerzett korai tapasztalatainkról számolunk be. Negyvenhat betegnél végeztünk sugárkezelést 60 Gy összdózissal. Végpontként a CT-vizsgálattal felmért tumorválaszt, a helyi és távoli kiújulások időpontját, a korai és késői mellékhatásokat vizsgáltuk. Komplet és parciális remissziót 17 (37,0%) és 15 (32,6%), stabil és progresszív betegséget 11 (23,9%) és 3 (6,5%) betegnél észleltünk. Izolált helyi kiújulás 4 (8,7%), egyedüli távoli áttét 2 (4,3%), lokális és távoli relapszus együtt 3 (6,5%) esetben alakult ki. A kétéves, lokális recidívától mentes, progressziómentes és teljes túlélés 76,8%, 64,0% és 83,2% volt. G3 vagy annál súlyosabb korai mellékhatás nem fordult elő. G1 és G2 késői mellékhatást 10 (21,7%) és 7 (15,2%) betegnél észleltünk. G1-2 posztirradiációs fibrózis 11 (23,9%) betegnél jelentkezett. Egy betegnél 20 hónappal a sugárkezelés után G5 légzési elégtelenség alakult ki. Az általunk alkalmazott, légzőmozgást figyelembe vevő besugárzási technikával a kedvező lokális daganatmentesség és a túlélés biztató, a mellékhatások aránya alacsony. A késői mellékhatások és hosszú távú eredmények megítéléséhez további követésre van szükség. Magyar Onkológia 60:314–319, 2016

Kulcsszavak: tüdődaganat, 3D konformális sugárkezelés, légzőmozgást figyelembe vevő technika

In this paper we present our early experience with a method for the management of respiratory motion in radiotherapy for early-stage lung cancer. Forty-six patients were irradiated with a total dose of 60 Gy. Tumor response on control CT, survival, local and distant progression as well as early and late side effects were registered. Complete and partial remission, stable and progressive disease was 17 (37.0%), 15 (32.6%), 11 (23.9%) and 3 (6.5%). Isolated local recurrence and distant metastasis appeared in 4 (8.7%) and 2 (4.3%) cases, while simultaneous local and distant progression was diagnosed in 3 (6.5%) patients. The probability of 2-year local recurrence-free, progression-free, and overall survival was 76.8%, 64.0%, and 83.2%. Grade 1 (G1) and G2 early side effects occurred at 15 (32.6%) and 3 (6.5%) patients without \geq G3 side effects. G1 and G2 late side effects were observed in 10 (21.7%) and 7 (15.2%) cases. G1-2 post-irradiation fibrosis occurred in 11 (23.9%) cases. Twenty months after the irradiation, G5 respiration failure was developed in one patient. The implemented technique of respiratory motion management for the radiotherapy of early-stage lung cancer resulted in promising local freedom from relapse and survival with favorable side effect profile. Further follow-up is needed to assess long-term side effects and survival results.

Szilágyi A, Pócza T, Polgár C, Major T, Bajcsay A, Lövey J. Curative radiotherapy of early-stage lung cancer using respiratory motion compensation. Hungarian Oncology 60:314–319, 2016

Keywords: lung cancer, three-dimensional conformal radiotherapy, respiratory motion management

BEVEZETÉS

A korai, nyirokcsomó-negatív, nem kissejtes tüdődaganatok elsődleges kezelése a műtét (1). Ennek kivitelezése azonban számos okból meghiúsulhat: a beteg általános állapota, időskora, kísérőbetegségei és a műtét beteg általi elutasítása miatt. Ilyen esetben a nagy dóziszú, nagy pontosságú fokális sugárkezelés a műtét alternatívája lehet (2–5). A kisméretű tüdődaganatok sugárkezelésében a legnagyobb technikai nehézséget a légzőmozgásból fakadó jelentős tumormozgás jelenti, a céltérfogat-tévesztés lehetősége miatt (6). Erre különféle, a légzőmozgást figyelembe vevő technikák jelenthetnek megoldást, ilyenek például a kapuzás (gating) (7), 4 dimenziós komputertomográfia (4D-CT), lassú CT (slow CT) (8), mozgáskövetés (tracking) (9), légzés-visszatartásos (breath-holding) (10) technikák. Minden ilyen módszer egyedi, az adott technikára jellemző hardveres és szoftveres hátteret, valamint jelentős emberi erőforrást kíván. Tekintettel ezek igen költséges voltára, olyan alternatíva kidolgozására törekedtünk, mely eredményes és könnyen bevezethető „hagyományos” eszközparkkal rendelkező sugárterápiás központokban is.

Intézetünkben 2012 februárjától belgyógyászati okokból inoperabilis, korai stádiumú, nem kissejtes tüdődaganatok célzott besugárzásánál egy általunk kidolgozott, egyszerű, légzőmozgást figyelembe vevő sugárkezelési technikát vezettünk be, mely – megfelelő biztonsági zónák használatával – alkalmas az ép tüdőszövet kíméletére és a kisméretű céltérfogat biztonságos, nagy dóziszú besugárzására.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegek

Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központjában 2012 februárja és 2014 decembere között 46 beteget kezeltünk légzőmozgást figyelembe vevő technika alkalmazásával.

A kezelésre olyan, korai (T1-2b, N0M0) tüdődaganatban szenvedő betegeket választottunk ki, akik belgyógyászati kísérőbetegségeik miatt nem voltak alkalmasak műtetre, vagy akik elvileg alkalmasak voltak, de nem vállalták a műtéti beavatkozást. A komoly krónikus tüdőbetegség (COPD) és a légzésfunkció-csökkenés nem volt kizáró ok, de állandóan oxigénre szoruló beteget nem kezeltünk (11). A kezelés kivitelezéséhez a beteg megfelelő együttműködése szükséges, ezért olyan betegeket, akik nem tudták be- vagy kilégzésben biztonságosan megtartani a levegőt, nem választottunk ki a kezelésre. A daganat maximális méretét nem határoztuk meg, amellett, hogy törekedtünk a kisebb méretű daganatokat kezelni. Az alkalmasságot inkább a daganat mellkasfalhoz, illetve mediastinumhoz való távolsága határozta meg. A legnagyobb daganat, melyet kezeltünk, 5,2 cm átmérőjű volt, de mind a mellkasfaltól, mind a mediastinumtól megfelelően távol helyezkedett el (12). Törekedtünk a daganatok szövettani/citológiai verifikálására, azonban ez csak az esetek mintegy felében történt meg. A többi esetben a daganatot nem sikerült bronchoszkópos mintavétellel igazolni, és tekintettel az álta-

1. TÁBLÁZAT. A kezelt betegcsoport fontosabb jellemzői

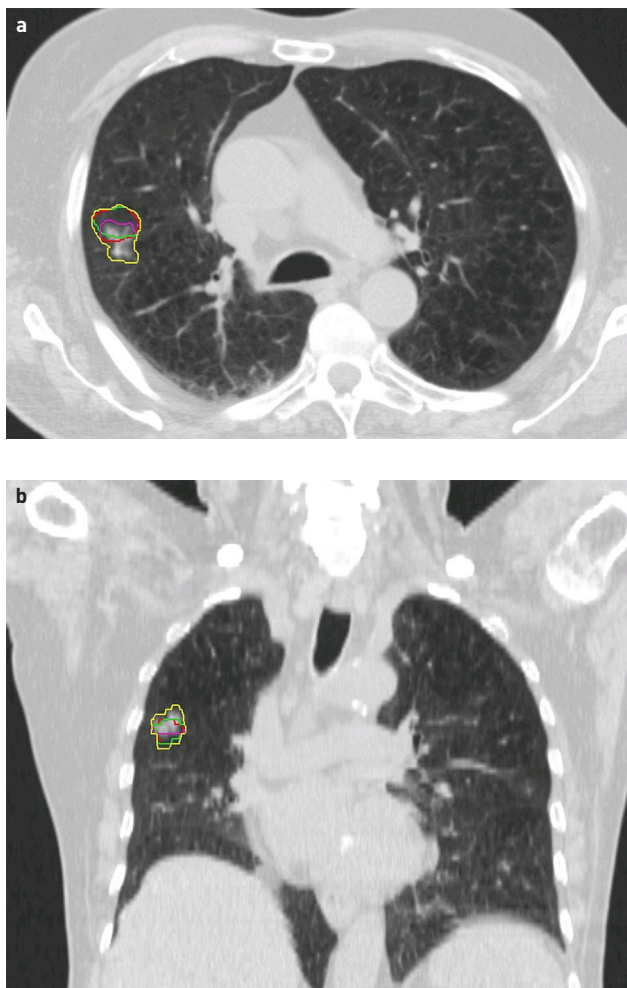
	N [%]
Kor – év, medián (tartomány)	71 [54–83]
Nem	12 [26,1%]
Nő	34 [73,9%]
Férfi	
Szövettan	16 [34,8%]
Mirigyhámrák	4 [8,7%]
Laphámrák	26 [56,5%]
Ismeretlen*	
Stádium	17 [37,0%]
T1a	20 [43,5%]
T1b	8 [17,4%]
T2a	1 [2,2%]
T2b	
Felső lebeny	28 [60,9%]
Középső-alsó lebeny	18 [39,1]
Jobb oldal	24 [52,2%]
Bal oldal	22 [47,8%]

*Klinikai progresszió és PET-pozitivitás

lánban igen rossz légzésfunkcióra, a perkután biopszia végzése komplikáció fellépése esetén a beteg életét veszélyeztette volna. Ezekben az esetekben a longitudinális követés során konzervens növekedést és PET/CT-pozitivitást együttesen elegetőnek tartottuk a daganat fennállásának bizonyításához. Ez megfelel a nemzetközileg elfogadott gyakorlatnak is (13, 14). A betegeket a sugárkezelés után CT-vel követtük, illetve a korai és késői mellékhatásokat az RTOG beosztás szerint osztályoztuk. A betegek és a kezelt daganatok jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Besugárzási technika

A besugárzástervezéshez az előzetesen leírt technika szerint (15) a betegeket Posirest 2 (Civco, Breastboard) betegrögzítőre fektettük. A besugárzástervezés során CT-felvételeket (Siemens Somatom Definition AS) készítettünk 3 mm-es rekonstrukcióval, mély belégzési, mély kilégzési és középső szabad légzési állapotban, majd a három képsorozatot fuzionáltuk. Mindhárom képsorozaton, tüdőablakot használva meghatároztuk a makroszkópos tumortérfogatot (gross tumor volume, GTV), majd ezek kiterjesztés nélküli egyesítésével a közbülső céltérfogatot (internal target volume, ITV) képeztük (1. ábra). Ennek kiterjesztésével nyertük a klinikai céltérfogatot (clinical target volume, CTV= ITV+0,5 cm) és a tervezési céltérfogatot (planning target volume, PTV= CTV+1 cm). Az így kapott céltérfogat a daganat teljes lehetséges mozgástartományát magában foglalta. 36 betegnél (78,3%) PET/CT-felvétel is rendelkezésre állt,



1. ÁBRA. Internal target volume (ITV) képzése: a három légzési fázisban készült CT-képek alapján rajzolt kontúrok, axiális és koronális rekonstrukció. Piros, zöld, lila kontúr: a GTV a különböző légzési fázisban készült CT-képeken. Sárga kontúr: a három GTV egyesítéséből képzett ITV kiterjesztések nélkül

ezekben az esetekben a PET-képeket is fuzionáltuk és a besugárzástervezés során segítségül használtuk a GTV meghatározásához, de közvetlenül kontúrozást azokon nem végeztünk. A tervezés 3 dimenziós konformális technikával Pinnacle 3D Philips és Eclipse Varian besugárzástervező rendszerek segítségével történt. A kezelést Siemens Artiste, vagy Varian TrueBeam gyorsítóval, 6 MV fotonenergiával végeztük statikus mezőkkel, illetve egy beteg esetében ívbesugárzással. Az ívbesugárzás során 6 MV fotonenergiával két ellentétes irányú 220 fokos mezőből kezeltük betegünket. A betegbeállítást megavoltos vagy kilovoltos cone-beam CT segítségével, központunk online IGRT (image-guided radiotherapy) protokollja szerint ellenőriztük: az első 3 kezelés alkalmával készített cone-beam CT-ken online korrekciót végeztünk, a mért elmozdulások átlaga alapján új izocentert határoztunk meg, majd újabb

ellenőrző felvételt készítettünk, és amennyiben az ekkor mért elmozdulás 5 mm alatt maradt, a továbbiakban már csak hetente készítettünk ellenőrző felvételeket. A teljes beteganyag esetén regisztráltuk az elmozdulásokat. Ezeket összegezve a Van Herk-képlet segítségével a későbbiekben alkalmazandó biztonsági zónákat is meghatároztuk (16). Az elmozdulásokat a 2. táblázat mutatja be.

Dózis és frakcionálás

A kezelések során a daganat elhelyezkedése és mérete szerint három különböző frakcionálást alkalmaztunk: 60/2 Gy (n=32), 60/3 Gy (n=8), 60/2,5 Gy (n=6). A kisméretű, tüdőparenchíma közepén, tehát a mediasztinumtól és a mellkasfaltól is viszonylag távol elhelyezkedő daganatok esetén alkalmaztunk a konvencionálistól eltérő, nagyobb frakciókat.

Vizsgált változók

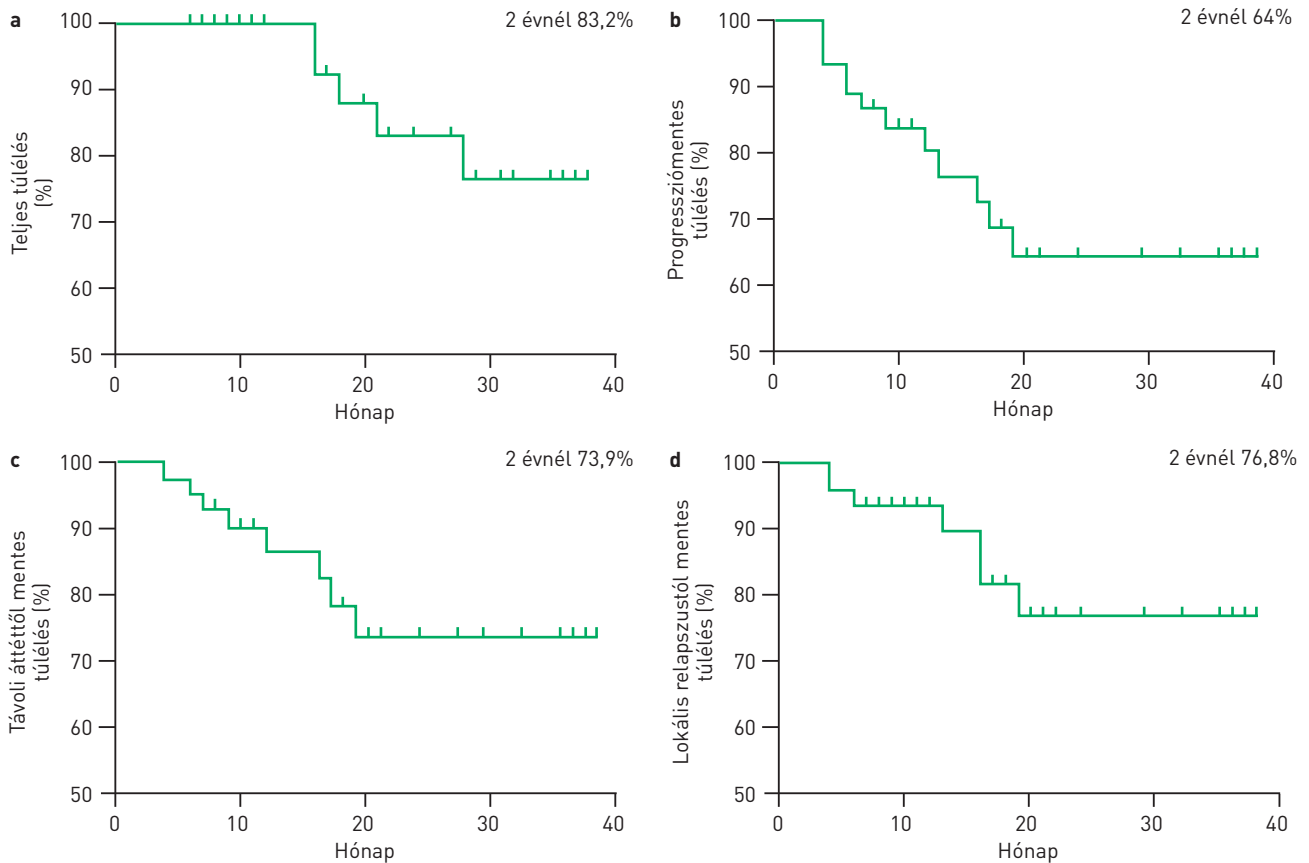
Az adatok feldolgozása során a sugárkezelés után 8 héttel végzett CT-felvételeken WHO-kritériumok alapján mért válaszarányt, a teljes és a progressziómentes túlélést, a lokális, regionális és távoli relapszusok arányát, valamint a korai és késői mellékhatásokat vizsgáltuk. A túléléseket a sugárkezelés első napjától számítottuk. Lokális relapszust abban az esetben véleményeztünk, ha a CT-követés során a kezelt lézió hosszabb átmérője a sugárkezelés előtti felvételhez képest több mint 20%-kal nőtt, vagy a kontroll PET/CT-vizsgálaton mért izotópfelvétel elérte a kezelés előtti értéket (17). A túlélések becslését Kaplan-Meier-módszerrel végeztük. A különböző tényezők, a válaszarány és a túlélések közötti összefüggést egyváltozós analízissel (Mann-Whitney és Pearson- χ^2) vizsgáltuk. A számítás-hoz IBM SPSS 20 programot használtunk. Vizsgálatunk az adatok elemzése és a módszertan alapján retrospektív vizsgálatnak tekintendő.

Marginális relapszus

Mivel a technika lényege a légzőmozgásból fakadó elmozdulás figyelembevétele, fontos, hogy a technika alkalmas legyen a céltér fogat geometriailag biztonságos besugárzására (18), ezért megvizsgáltuk, hogy a PTV szélénél, vagy PTV szélétől 1 cm-en belül jelentkezett-e lokális marginális relapszus. A követési CT-n ábrázolódó lokális relapszust összevetettük a besugárzástervezési CT-vizsgálaton a berajzolt PTV-vel.

2. TÁBLÁZAT. Az ellenőrző felvételek során észlelt szisztematikus és random elmozdulások és a Van Herk-képlet alapján meghatározott minimum biztonsági zóna nagysága

	LATERÁLIS (CM)	LONGITUDINÁLIS (CM)	VERTIKÁLIS (CM)
Szisztematikus (sz)	0,26	0,29	0,23
Random (r)	0,29	0,33	0,25
Van Herk (2,5×sz+0,7×r)	0,853	0,956	0,75



2. ÁBRA. a) teljes túlélés, b) progressziómentes túlélés, c) távoli áttétltől mentes túlélés, d) lokális relapszustól mentes túlélés. Becsült túlélés Kaplan–Meier-görbéi és a becscült kétéves túlélési adatok

EREDMÉNYEK

Remisszió és túlélések

A 46 betegnél 47 kezelés történt, mivel egy betegnél reirradiációt is végeztünk. A medián követési idő 14,5 hónap volt. A betegek követése során a kezeléseket követően 4–6 havonta végeztünk CT-vizsgálatot. Komplet remissziót 17 (37,0%), parciális remissziót 15 (32,6%), stabil betegséget 11 (23,9%) és progresszív betegséget 3 (6,5%) betegnél észleltünk. A követés során izolált helyi kiújulás 4 (8,7%), egyedüli távoli áttét 2 (4,3%), illetve lokális és távoli relapszus együtt 3 (6,5%) esetben alakult ki. A rövid követési idő és kedvező eredmények miatt a Kaplan–Meier-becsléssel számolt túlélések a mediánértéket nem érték el, ezért a becscült kétéves túléléseket adjuk meg: teljes túlélés 83,2%, progressziómentes túlélés 64,0%, lokális relapszustól mentes túlélés 76,8%, távoli áttétltől mentes túlélés 73,9% (2. ábra).

Marginális relapszus

Összesen 7 esetben (15,2%) észleltünk lokális relapszust. Ezek vizsgálata alapján megállapítható volt, hogy egy eset-

ben sem merült fel mezőszéli relapszus, tehát geometriai tévedés nem történt.

Korai mellékhatások

A követett korai mellékhatások a traheitisz, özofágitisz, eritéma, hemoptóé, a diszpnóé fokozódása, mellkasi fájdalom, ingerköhögés, fáradékonyág és gyengeség fokozódása voltak. 29 esetben (63,0%) nem észleltünk semmilyen érdemi korai mellékhatást, G1 és G2 korai mellékhatás 15 (32,6%) és 3 (6,5%) esetben jelentkezett. G3 vagy annál súlyosabb korai mellékhatás nem volt.

Késői mellékhatások

A rövid követési idő miatt a késői mellékhatások értékelése még nem lehet teljes. Az eddig észlelt késői mellékhatások a radiogén pneumonitisz, fibrózis, progrediáló diszpnóé, ingerköhögés, mellkasi fájdalom, a fáradékonyág és gyengeség fokozódása, és a COPD akut exacerbációja voltak. G1 és G2 késői mellékhatást 10 (21,7%), illetve 7 (15,2%) betegnél észleltünk. A posztirradiációs fibrózist külön értékeltük, ami 11 (23,9%) betegnél jelentkezett és G2-nél nem

3. TÁBLÁZAT. A korai és késői radiogén mellékhatások megoszlása

	MELLÉKHATÁSOK	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
Korai	özofágitisz	2	2			
	traheitisz	3				
	fokozódó diszpnóé	3				
	ingerköhögés		1			
	mellkasi fájdalom	1				
	fáradékonyság/gyengeség	1				
	eritéma	3	1			
	hemoptóé	1				
Késői	fáradékonyság/gyengeség	2				
	radiogén v. bakteriális pneumonitisz	4	6			1
	fokozódó diszpnóé	2				
	ingerköhögés	1				
	mellkasi fájdalom	1				
	COPD akut exacerbációja		1			
	posztirradiációs fibrózis	11 betegnél jelentkezett, a grade-et nem határoztuk meg, grade III-V fibrózis nem volt				

volt súlyosabb. Egy beteg 20 hónappal a sugárkezelés után pneumónia és légzési elégtelenség miatt halt meg, amit a vizsgálatunk egyetlen G5 mellékhatásaként értékeltünk. A mellékhatásokat a 3. táblázat mutatja be.

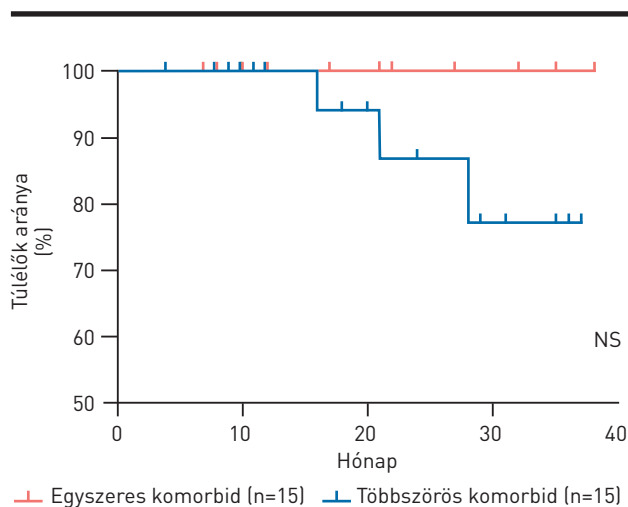
A lokális relapsussal és a túléléssel kapcsolatos változók vizsgálata

A lokális relapszust szignifikánsan befolyásoló tényezőt nem találtunk. A teljes túlélést a bármilyen relapszus ($p < 0,01$) és az életkor ($p = 0,02$), a progressziómentes túlélést az életkor ($p = 0,025$) befolyásolta szignifikánsan. A betegeket a súlyos kísérőbetegségek alapján egyszeresen és többszörösen komorbid csoportra osztottuk. A többszörösen komorbid betegek teljes túlélése rosszabb, a trend a Kaplan–Meier-görbén egyértelmű, azonban a rövid követés és alacsony esetszám miatt a különbség statisztikailag nem szignifikáns (3. ábra). Mellékhatásokat statisztikailag szignifikánsan befolyásoló tényezőt nem találtunk.

MEGBESZÉLÉS

A korai tüdődaganatok kezelésében egyre nagyobb teret nyer a sztereotaxiás ablatív sugárkezelés (stereotactic ablative radiotherapy, SABRT) [2, 3, 5, 19, 20]. A rendelkezésre álló randomizált vizsgálatok eredményei pedig segítenek tisztázni ennek az eljárásnak az indikációját és terápiában betöltött szerepét [21]. A kisméretű tüdődaganatok sugárkezelésének legfőbb nehézsége a daganatnak a légzőmozgásokból fakadó elmozdulása [22]. Ennek áthidalására számos technikai

lehetőség áll rendelkezésre, azonban minden technikának megvannak a hátrányai. Egyes eljárásoknál a beteg jelentős közreműködésére van szükség – pl. légzésvisszatartás –, mely a krónikus tüdőbetegeknél gyakran nem kivitelezhető, vagy az eljárás nagyon bonyolult, nagy anyagi és emberi erőforrást igényel és a hozzá tartozó minőségbiztosítás is jelentős. Ilyenek például a kapuzási (gating) vagy daganatkövetési



3. ÁBRA. A betegek teljes túlélése a komorbiditás függvényében

(tracking) technikák. Emiatt célunk egy olyan technika bevezetése volt, ami egyrészt kellő pontosságot biztosít a mozgó tüdődaganatok kezelésében, másrészt viszonylag egyszerűen kivitelezhető. Retrospektív eredményeink igazolják, hogy az alkalmazott technikával a kisméretű tüdődaganatok biztonságosan, kellő pontossággal besugározhatók. A kezdeti túlélési eredményeink és az igen alacsony mellékhatásráta biztató, természetesen a teljes értékeléshez hosszabb követési időre van szükség. Az eljárás pontosságát támasztja alá az is, hogy marginális helyi kiújulást nem észleltünk, és nem találtunk céltérfogat-tévesztésre utaló jelet. Eredményeinket nehéz összehasonlítani a nemzetközi adatokkal, mert a légzőmozgást figyelembe vevő technikával végzett sztereotaxiás sugárkezelésnél a kezelést akcelerálva, kevés frakcióban, magas biológiai ekvivalens dózissal végzik, míg mi a módszer biztonságos bevezetését szem előtt tartva csak kismértékű hipofrakcionálást alkalmaztunk. Az alacsony mellékhatásráta bizonyítja, hogy az eljárás az ép szöveteket megfelelően kíméli. Előzetes eredményeink arra utalnak, hogy a betegek komorbiditása befolyásolja a teljes túlélést, bár a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

A kedvező tapasztalatok mellett az általunk alkalmazott eljárásnak hátrányai is vannak. Az erőltetett belégzés és kilégzés nyilvánvalóan nagyobb amplitúdójú daganatmozdulást okozhat, mint a normális légzés során észlelhető szélsőértékek, ezáltal a céltérfogat nagyobb lesz, mint amekkora feltétlenül

szükséges. A három képsorozat fúziója még a legpontosabb alkalmazás esetén is hordoz pontatlanságot magában. A fúzióhoz használt, biztosnak tartott viszonyítási pontok is elmozdulhatnak a légzéssel, mint például a meglehetősen statikusnak tartott gerinc. Ha a beteg a CT-sorozatok között jelentősebben elmozdul, a fúzió pontatlanabb lesz, ezért arra kell törekedni, hogy a három CT-sorozat minél rövidebb idő alatt készüljön el. Bár az eljárás nem bonyolult, itt is szükség van a beteg megfelelő együttműködésére, ennek hiányában ez a módszer is pontatlan lesz, vagy egyáltalán nem alkalmazható.

Összefoglalva, az általunk alkalmazott, légzőmozgást figyelembe vevő besugárzási technika könnyen kivitelezhető és megfelelően pontos. Vizsgálatunk második felében lehetőségünk nyílt arra, hogy a betegeknek 4D vagy szekvenciális CT-vizsgálatot is elvégezzük. Tapasztalataink azt mutatják, hogy válogatott betegekben a háromfázisú CT és a 4D CT alapján végzett besugárzás ugyanolyan eredménnyel alkalmazható [15]. Eljárásunk nagy előnye, hogy speciális eszközök nélkül, egyszerűen be lehet vezetni bármely sugárterápiás központban, ahol CT és lineáris gyorsító rendelkezésre áll. Ez a megoldás a sugárterápiás gépekkel szerényen ellátott országokban is lehetőséget kínál a korai tüdődaganatok légzőmozgást figyelembe vevő besugárzására. Intézetünkben az eljárás bevezetése azért is volt fontos, mert így megfelelően elő tudtunk készülni a tüdődaganatok sztereotaxiás ablatív sugárkezelésének (SABRT) későbbi bevezetésére [23].

IRODALOM

- Cheng AM, Wood DE. Minimally invasive resection of early lung cancers. *Oncology (Williston Park)* 29:160–166, 2015
- Jones GC, Kehler JD, Kahn J, et al. Primary treatment options for high-risk/medically inoperable early stage NSCLC patients. *Clin Lung Cancer* 16:413–430, 2015
- Kelley KD, Benninghoff DL, Stein JS, et al. Medically inoperable peripheral lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol* 10:120, 2015
- Li C, Xiong Y, Zhou Z, et al. Stereotactic body radiotherapy with concurrent chemotherapy extends survival of patients with limited stage small cell lung cancer: a single-center prospective phase II study. *Med Oncol* 31:369, 2014
- Modh A, Rimmer A, Williams E, et al. Local control and toxicity in a large cohort of central lung tumors treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90:1168–1176, 2014
- Cole AJ, Hanna GG, Jain S, O'Sullivan JM. Motion management for radical radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 26:67–80, 2014
- Giraud P, Morvan E, Claude L, et al. Respiratory gating techniques for optimization of lung cancer radiotherapy. *J Thorac Oncol* 6:2058–2068, 2011
- Nakamura M, Narita Y, Matsuo Y, et al. Geometrical differences in target volumes between slow CT and 4D CT imaging in stereotactic body radiotherapy for lung tumors in the upper and middle lobe. *Med Phys* 35:4142–4148, 2008
- Verellen D, Depuydt T, Gevaert T, et al. Gating and tracking, 4D in thoracic tumours. *Cancer Radiother* 14:446–454, 2010
- Josipovic M, Aznar MC, Persson GF. Deep inspiration breath hold radiotherapy of lung cancer: the good, the bad and the ugly case. *Acta Oncol* 53:1446–1448, 2014
- Inoue T, Shiomi H, Oh RJ. Stereotactic body radiotherapy for Stage I lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease: special reference to survival and radiation-induced pneumonitis. *J Radiat Res* 56:727–734, 2015
- Woody NM, Stephens KL, Marwaha G, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5 cm: safety and efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:325–331, 2015

- Fischer-Valuck BW, Boggs H, Katz S, et al. Comparison of stereotactic body radiation therapy for biopsy-proven versus radiographically diagnosed early-stage non-small lung cancer: a single-institution experience. *Tumori* 101:287–293, 2015
- Rutter CE, Corso CD, Park HS, et al. Increase in the use of lung stereotactic body radiotherapy without a preceding biopsy in the United States. *Lung Cancer* 85:390–394, 2014
- Pócsa T, Pesznyák Cs, Lövey J, et al. Légzőmozgást figyelembe vevő képalkotó protokollok alkalmazása korai stádiumú tüdődaganatos betegek besugárzástervezésénél. *Magy Onkol* 59:133–138, 2015
- van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1121–1135, 2000
- Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 303:1070–1076, 2010
- Kovács Á, Hadjiev J, Lakosi F, et al. A tumormozgások jelentőségének sokszeteles-CT-alapú képfúziós vizsgálata tüdődaganatos betegek sugárkezelésénél. *Magy Onkol* 51:219–223, 2007
- Zhang B, Zhu F, Ma X, et al. Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncol* 112:250–255, 2014
- 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* 90:603–611, 2014
- 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* 16:630–637, 2015
- Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 33:3874–3900, 2006
- Bajcsay A, Pócsa T, Lövey J, et al. Sztereotaxiás ablatív mellkasi sugárterápia bevezetése az Országos Onkológiai Intézetben – esetbemutató és a technikai háttér ismertetése. *Magy Onkol* 59:162–163, 2015