

REVIEW ARTICLE

早期肺癌に対する体幹部定位放射線治療

塩山善之¹・松延 亮¹・篠藤 誠¹・中村和正²・佐々木智成²・
大賀才路²・吉武忠正²・浅井佳央里²・本田 浩²

Stereotactic Body Radiotherapy for Early Lung Cancer

Yoshiyuki Shioyama¹; Akira Matsunobu¹; Makoto Shinoto¹; Katsumasa Nakamura²; Tomonari Sasaki²;
Saiji Ohga²; Tadamasu Yoshitake²; Kaori Asai²; Hiroshi Honda²

¹*Ion Beam Therapy Center, SAGA-HIMAT Foundation, Japan;* ²*Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.*

ABSTRACT — Although the standard treatment method for stage I non-small cell lung cancer is surgery (lobectomy), many patients are inoperable due to age and/or complications. Radiotherapy is often performed in inoperable patients; however, the results of conventional fractionated radiotherapy are not satisfactory. In recent years, the high efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy (SBRT), which can be used to deliver a targeted high dose to the tumor while minimizing effects on adjacent normal tissues, have been demonstrated, and SBRT has become a standard treatment for medically inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer in place of conventional fractionated radiotherapy. Although the high efficacy of SBRT has been reported in operable patients, the equivalence of the treatment effect compared with surgery has not been confirmed in randomized controlled trials, and a consensus regarding the optimal treatment has not been reached. In elderly subjects or marginally operable patients in whom performing lobectomy is difficult although limited surgery (segmentectomy or wedge resection) is possible, SBRT is a reasonable and less invasive treatment option with expected results equivalent to surgical intervention. However, there is not yet sufficient evidence to confirm the efficacy and safety of this treatment over long-term follow-up, and several issues, including the optimal dose and fractionation, use of adjuvant chemotherapy, diagnosis of recurrence and effectiveness of salvage treatment after recurrence, remain to be addressed.

(JLCC. 2014;54:910-916)

KEY WORDS — Stereotactic body radiotherapy, Early lung cancer, Non-small cell lung cancer, Stage I, Less invasive

Reprints: Yoshiyuki Shioyama, Ion Beam Therapy Center, SAGA-HIMAT Foundation, 415 Harakoga-machi, Tosu, Saga 841-0071, Japan (e-mail: shioyama-yoshiyuki@saga-himat.jp).

要旨 — I期非小細胞肺癌に対する標準治療は手術（肺葉切除）であるが、高齢や合併症などの理由で手術困難な症例も多い。手術不能症例に対しては放射線治療が行われてきたが、従来の通常分割照射の治療成績は満足できるものではなかった。近年の外部照射技術の向上により周囲の正常組織の線量を低減し、腫瘍に高線量を集中的に照射可能な体幹部定位放射線治療の高い有効性と安全性が示され、医学的手術不能症例に対しては従来の通

常分割照射法に代わり、標準治療となっている。手術可能症例に対しても定位放射線治療の高い有効性が示されているが、手術との比較試験で確認されたわけではなく、どちらが優れた治療法であるか、あるいは、同等な治療法であるかの結論は出ていない。一方、肺葉切除は困難だが縮小手術（肺区域切除や楔状切除）可能な手術高リスク症例や高齢者に対しては、より低侵襲な定位放射線治療は、手術と同等の治療成績が期待できるもう1つの

¹九州国際重粒子線がん治療センター；²九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学。

別刷請求先：塩山善之，九州国際重粒子線がん治療センター，〒841-0071 佐賀県鳥栖市原古賀町415番地 (e-mail: shioyama-

yoshiyuki@saga-himat.jp)。

※第54回日本肺癌学会総会シンポジウム4「早期肺癌に対する治療戦略（外科治療 vs. 非外科治療，重粒子線，陽子線，SRT，ラジオ波，凍結療法）」。

選択可能な治療オプションとなり得ることが示されてきている。しかし、長期的に見た有効性や安全性については、まだ十分なエビデンスがなく、最適な線量や分割方法、補助化学療法、再発診断および再発後の治療法など、

今後様々な課題が残されている。

索引用語——体幹部定位放射線治療，早期肺癌，非小細胞肺癌，I期，低侵襲

はじめに

わが国での肺癌死亡数は男性で第1位，女性で第2位を占め，いずれも年々増加しており，特に高齢者でその割合が高いのが特徴である。近年画像診断の進歩や肺癌検診の普及により，早期肺癌が増加している。早期肺癌の標準的治療は外科手術であるが，低肺機能や併存疾患，高齢などの理由により標準的手術が不能あるいは困難な症例は多く，高齢化社会の進行により，そのような症例は，今後さらに増加することが予想される。一方，放射線治療は低侵襲で，医学的手術不能な高齢者に対しても適応可能な治療法ではあるが，従来の通常分割照射の治療成績は満足できるものではなかった。しかし近年，早期肺癌に対して，線量集中性およびその正確さを改善させた三次元原体照射，画像誘導，呼吸移動対策を用いた高い照射技術を用いて，周囲の正常組織の線量を低減し，高線量を集中的に照射する定位放射線治療の有効性が示され，近年多くの施設で積極的に行われるようになってきた。本稿では，これまでの早期肺癌に対する定位放射線治療の臨床試験結果，進行中の臨床試験の紹介を通じて早期肺癌に対する定位放射線治療の現状と課題，今後必要となるアプローチについて述べる。

体幹部定位放射線治療の現状

体幹部定位放射線治療とは，体幹部の限局した小腫瘍に対して，局所制御の向上と周囲臓器への有害事象の低減を目的に，多方向から照射する技術と照射する放射線を病変に正確に照射する技術の両者を満たすものであり，従来の放射線治療よりも大線量を短期間に照射することを目的とした治療である。¹ わが国でのI期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の初期の遡及的な報告を，Table 1に示す。2001年にUematsuらは，I期非小細胞肺癌に対して50～60 Gy/5～10分割の体幹部定位放射線治療を行い，中央値36ヶ月の経過観察で重篤な有害事象はなく，3年局所制御率および3年全生存率は各々94%，66%と良好な治療成績を報告した。² 次いで2005年，Nagataらにより，I期非小細胞肺癌に対する48 Gy/4分割の体幹部定位放射線治療において，中央値30ヶ月の経過観察でGrade 3以上の重篤な有害事象はなく，IA期の3年無病生存率および全生存率は各々72%，83%，

同じくIB期では71%，72%と良好な結果が報告された。³ また，Onishiらは，国内13施設，245症例のI期非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の成績として，中央値24ヶ月の経過観察で，Grade 2以上の有害事象は2.4%，3年局所制御率は86%，3年疾患特異的生存率および全生存率は各々78%，56%であることを報告した。⁴ このような結果を受けて，2004年には体幹部放射線治療は保険収載され，原発性肺癌に関しては，直径が5 cm以下で，かつ転移がないものが保険適応となっている。2010年の高精度放射線外部照射研究会調査では，I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の実施施設は国内132施設以上で，年間約7500例の治療が行われており，増加の一途をたどっている。

医学的手術不能症例に対する体幹部定位放射線治療

I期非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の主な前向き臨床試験の結果を，Table 2に示す。⁵⁻⁹ 3年局所制御率は85～98%と良好な成績が示されている。非常に高い局所制御率の一方で，3年全生存率は43～60%と，従来の手術成績と比較した場合決して良好とはいえないが，これは対象の多くが手術不能症例であり他因死が多かったためであり，当然の結果と考えられる。Onishiらは，国内多施設のI期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療症例2000症例以上の治療成績を遡及的に解析し，手術不能症例は全体の67%を占め，手術不能症例の3年全生存率は68%と，手術可能例の78%と比較して有意に不良であったと報告している。¹⁰ 従来の通常分割照射と定位放射線治療を直接比較した臨床試験はないが，Gruttersらは1994年から2008年までの通常分割照射11編，定位放射線治療11編の論文のメタアナリシスを行い，I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療と通常分割照射と比較した結果，5年全生存率：42% vs. 20%，5年疾患特異的生存率：63% vs. 44%と，いずれにおいても定位放射線治療の方が良好な結果であったと報告している。¹¹ 近年改訂された日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン2013年版では，医学的な理由で手術できないI/II期非小細胞肺癌には根治的放射線治療の適応があり，I期に対する放射線治療の方法としては定位放射線治療や粒子線治療などの線量集中性を高めた高精度放射線照射技術を用いることが勧められている。このように，

Table 1. Results of Initial Single or Multi-institutional Retrospective Studies of Stereotactic Body Radiotherapy for Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Authors	Number of pts.	Total dose	Fractions	3-year local control rate	3-year overall survival rate	Morbidity rate > Grade 2
Uematsu et al. ²	T1: 24 T2: 26	50-60 Gy	5-10	94%	66%	2%
Nagata et al. ³	T1: 32 T2: 13	48 Gy	4	T1: 95% T2: 100%	T1: 83% T2: 72%	4%
Onishi et al. ⁴	T1: 155 T2: 90	18-75 Gy	1-22	86%	56%	6.4%

Table 2. Results of Prospective Phase II Clinical Trials of Stereotactic Body Radiotherapy Primarily for Inoperable Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Authors	Number of pts.	Total dose	Fractions	3-year local control rate	3-year overall survival rate	Morbidity rate > Grade 3
Fakiris et al. ⁵	T1: 34 T2: 36	T1: 60 Gy T2: 66 Gy	3	88%	43%	15%
Baumann et al. ⁶	T1: 40 T2: 17	45 Gy	3	92%	60%	28%
Ricardi et al. ⁷	T1: 43 T2: 19	45 Gy	3	88%	57%	10%
Timmerman et al. ⁸	T1: 44 T2: 11	54 Gy	3	98%	56%	16-27%
Nagata et al. ⁹	T1: 100 (inoperable)	48 Gy	4	85%	60%	10%

手術不能 I 期非小細胞肺癌に対しては、通常分割照射に取って代わって、定位放射線治療を含めた高線量集中照射の標準治療としての位置づけは明確となっている。

手術可能症例に対する体幹部定位放射線治療

標準的手術である肺葉切除可能な症例で、患者の希望として行った定位放射線治療成績の報告は少ない。2007年 Onishi らは、国内 14 施設からの I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療症例を集積し、biological effective dose (BED) > 100 Gy (おおむね 50 Gy/5 分割ないし 48 Gy/4 分割以上) の照射を行い、かつ、手術可能と判断された 82 症例の 5 年全生存率は、IA 期 72%、IB 期 66% であったと報告している。¹² さらに 2011 年には、手術可能な I 期非小細胞肺癌 87 症例、観察期間中央値 55 ヶ月の長期観察データとして、BED 100 Gy 以上の定位放射線治療において、Grade 3 以上の有害事象は 1.1%、5 年局所制御率は T1 症例で 92%、T2 症例で 73%、5 年全生存率は IA 期で 72%、IB 期で 62% と、非常に良好な成績が報告されている。¹³ また 2013 年、国内の I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療 2000 症例以上の治療成績を遡及的に解析した結果、手術可能症例 726 例の 3 年全生存率は 78% と報告している。¹⁰ このように、後方視的解析

ではあるが、多施設、かつ、長期経過観察例で、潜在的な手術可能症例に対しても定位放射線治療の有用性が確認されてきている。前向き臨床試験 (Table 3) としては、わが国で IA 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療に関する多施設共同試験 JCOG0403 が行われ、標準手術可能群と手術不能群の両群が登録された。手術可能な I 期非小細胞肺癌 65 症例に対して 48 Gy/12 分割の体幹部定位放射線治療が行われ、中央値 45 ヶ月の経過観察で、Grade 3 以上の有害事象は約 9% (胸痛 1.5%、呼吸困難 3.1%、低酸素血症 1.5%、肺炎 3.1%)、3 年全生存率、3 年局所制御率、3 年無増悪生存率は各々 76%、86%、55% と報告されている。¹⁴ 一方、米国で行われた RTOG 0618 では、手術可能な T1~2 の非小細胞肺癌 33 症例に対して 54 Gy/3 分割の体幹部定位放射線治療が行われ、中央値 25 ヶ月の経過観察で、Grade 3 の有害事象は 16% であり、2 年全生存率、2 年局所制御率、2 年無増悪生存率は各々 84%、92%、65% と報告されている。¹⁵ 手術可能な I 期非小細胞肺癌症例に対する手術と定位放射線治療を比較する第 III 相ランダム化比較試験としては、米国で ROSEL trial や STARS trial が開始されたが、治療のモダリティーが大きく異なる試験ということもあり、患者集積が不良のため試験中止となった。予想されたこと

Table 3. Results of Prospective Phase II Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Operable Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Authors	Number of pts.	Total dose	Fractions	Local control rate	Overall survival rate	Morbidity rate >Grade 3
Nagata et al. ¹⁴ (JCOG 0403)	T1: 65	48 Gy	4	86% (3-year)	76% (3-year)	9%
Timmerman et al. ¹⁵ (RTOG 0618)	T1: 23 T2: 3	54 Gy	3	92% (2-year)	84% (2-year)	16%

Table 4. Survival Comparison Between Surgery and Stereotactic Body Radiotherapy for Elderly Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Authors	Number of pts.	Age	Clinical-stage	3-year overall survival rate	5-year overall survival rate
Surgery					
Asamura et al. ¹⁹	5642		IA	85%	77%
Whitson et al. ²⁰	3670		I	87% (VATS) 82% (open)	
Okami et al. ²¹	367	80-90	IA	74%	62%
Matsuoka et al. ²²	40	80-88	I	74%	57%
SBRT					
Onishi et al. ¹⁰	683	80-93 (median 76)	I	79%	65%
Legerwaard et al. ²³	177	Median 76	I	85%	51%
Nagata et al. ¹⁴	65	Median 79	I	76%	60%

VATS: video-assisted thoracic surgery.

ではあるが、この結果は、手術と放射線治療というモダリティーが全くことなる治療法を比較するための手法としては、ランダム化比較試験という方法論が適さないということを暗に示しているものと考えられる。

近年では、手術と定位放射線治療の治療成績を比較する方法として、傾向スコアマッチングを用いた検討もなされている。Robinsonらは、I期非小細胞肺癌症例に対する手術（肺葉切除）群と定位放射線治療群の治療成績に関して、Tステージのみマッチさせて比較した結果、全生存率は手術群が良好であったが、再発形式や疾患特異的生存率は両群間に有意差はなかったと報告している。¹⁶ Crabtreeらは、I期非小細胞肺癌に対する手術と定位放射線治療成績に関して傾向スコアマッチングによる比較分析を行った結果、performance statusはマッチ不可能であったが（手術群で良好、定位照射群で不良）、局所制御率、疾患特異的生存率、全生存率ともに両群間に有意差はなかったと報告している。¹⁷ 一方、Verstegenらは、I～II期非小細胞肺癌に対する手術（胸腔鏡補助下肺葉切除）と定位放射線治療成績に関して傾向スコアマッチング分析を行い、遠隔転移や全生存率に差を認めず、局所制御率は手術群と比較して定位放射線治療群が有意に良好であったと報告している。¹⁸ これらの結果は、手術可能I期非小細胞肺癌に対しても、定位放射線治

療は1つの根治治療法として提示可能な有効な治療オプションであることを示唆していると考えられる。ただし、長期的に見た有効性や安全性に関しては十分なエビデンスが蓄積されたとはまだ言えず、現状では、手術が第一選択という考え方に異論はない。

手術高リスク症例に対する体幹部定位放射線治療

標準的外科治療である肺葉切除は不可能であるが、肺区域切除や肺楔状切除などの縮小手術は可能、というような中間的な患者や高齢者、合併症などで手術そのものが高リスクとなる患者に対して、手術を行うのか、あるいは定位放射線治療を行うべきかの結論は出ていない。高齢者のI期非小細胞肺癌に対する手術、定位放射線治療の主な治療成績をTable 4^{10,14,19-23}に示す。わが国のI期非小細胞肺癌の一般的な手術の3年全生存率は82～87%であるが、75歳以上の高齢者では手術の3年全生存率は74%とやや不良であり、定位放射線治療の3年全生存率76～85%とほぼ同等の成績と考えられる。Palmaらは、75歳以上の高齢者に対するI期非小細胞肺癌に対する手術と定位放射線治療成績に関して傾向スコア分析を行い、両群間で生存率に差はないが、治療後30日以内の死亡率は手術と比較して定位放射線治療群が低かった（8.3% vs. 1.7%）と報告している。²⁴ また、Grills

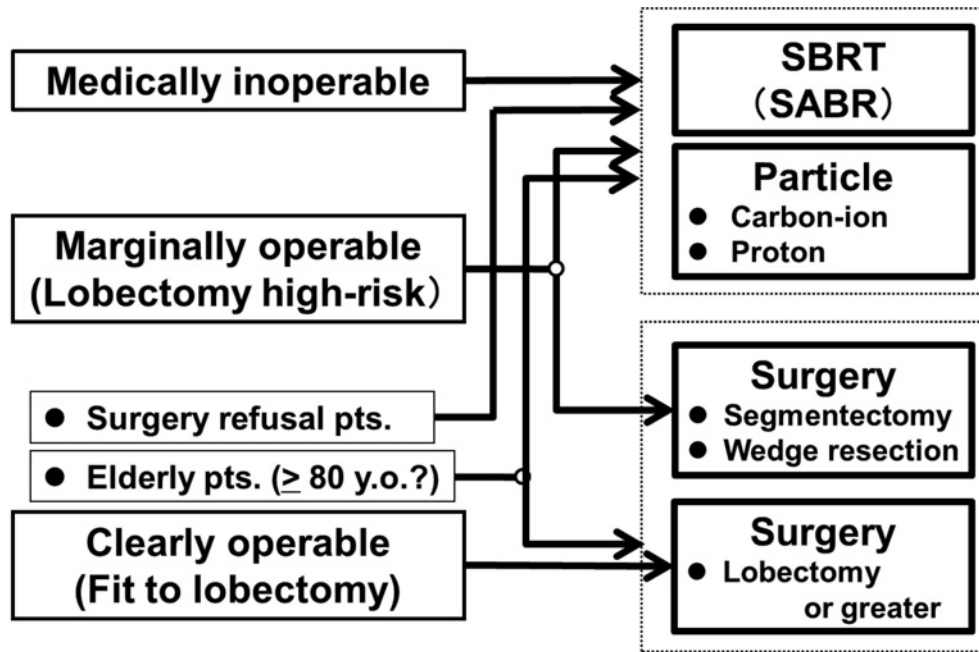


Figure 1. Decision tree for the management of stage I non-small cell lung cancer.

らは、肺葉切除困難なI期非小細胞肺癌に対して、肺楔状切除と定位放射線治療成績を遡及的に解析し、全生存率は肺楔状切除群が良好であったものの、局所、領域、遠隔再発率や疾患特異的生存率に有意差は認めなかったと報告している。²⁵ Crabtreeらは、手術高リスクまたは手術困難I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療 (RTOG 0236) と肺区域切除 (ACOSOG Z4032) の2つの前向き臨床試験結果を遡及的に比較解析した結果、治療後30日のGrade3の急性期有害事象は、定位放射線治療群と比較し肺区域切除群で有意に高かった (9% vs. 28%) としている。²⁶ Palmaらは、重篤な慢性閉塞性肺疾患を有する手術高リスクのI期非小細胞肺癌症例に対する手術と定位放射線治療成績に関するシステマティックレビューを行い、慢性閉塞性肺疾患の重篤度は全生存率と相関し、30日以内の死亡率は定位放射線治療群が良好 (0% vs. 10%)、局所領域制御は両群とも同等、定位放射線治療群の1年、3年全生存率は各々79~95%、43~70%、手術群の1年、3年全生存率は各々45~86%、31~66%であり、定位放射線群が良好な結果であったと報告している。²⁷ 米国でACOSOG Z4099/RTOG 1021として手術高リスク患者に対する手術 (区域切除±小線源治療) と定位放射線治療の第III相比較試験が開始されたが、やはり患者集積が困難で試験終了となっている。ランダム化比較試験はやはり困難な状況であるが、少なくとも、標準的の外科治療である肺葉切除が困難な手術高リスク症例や高齢者に対しては、定位放射線治療はより低侵襲で、かつ、縮小手術と同等の治療成績が期待できるもう1つ

の選択可能な治療オプションと考えて良いのではないかとと思われる。

まとめ

現在著者らが考えるI期非小細胞肺癌の治療指針をFigure 1に示す。

医学的に手術不能症例の標準治療は定位放射線治療である。また、明らかに肺葉切除可能な症例はやはり手術が第一選択である。ただし、侵襲的な手術を拒否される症例は、もちろん定位放射線治療の適応と考えられる。肺葉切除が困難な手術高リスクあるいはmarginally operableといわれる症例や高齢者に関しては、定位放射線治療は低侵襲で縮小手術 (肺区域切除や肺楔状切除) と同等程度の成績が期待できる治療オプションとして選択可能と考えられる。

定位放射線治療の今後の検討課題

今後の課題としては、長期予後や安全性の確認、最適な線量、線量処方、分割方法のさらなる検討が必要である。T2N0M0非小細胞肺癌に対しては従来の線量では不十分な可能性があり、2008年よりT2N0M0非小細胞肺癌に対する線量増加試験 (JCOG0702) が行われている。また、中枢型 (肺門近接型) 肺癌に対しては気管支や肺動脈などの合併症もあるため、至適線量や分割回数に関する臨床試験 (JROSG10-IやRTOG813) が行われている。その他、組織未確定I期肺癌やground glass opacity (GGO) を呈する小型肺癌に対する定位放射線治療の妥

当性評価も必要である。また、治療前診断においては、PET-CTが必須であることはいうまでもないが、縦隔リンパ節診断のさらなる診断精度の向上が重要である。術後病理病期 IA 期の T1bN0M0 および IB 期、完全切除例に対しては術後補助化学療法が推奨されているが、定位放射線治療後の補助化学療法や再発後治療に関する検討も必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 詳説・体幹部定位放射線治療—ガイドラインの詳細と照射マニュアル. 大西 洋, 平岡真寛, 監修. 東京: 中外医学社; 2006:2.
2. Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:666-670.
3. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1427-1431.
4. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer.* 2004;101:1623-1631.
5. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, 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;75:677-682.
6. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:3290-3296.
7. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer.* 2010;68:72-77.
8. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010;303:1070-1076.
9. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Stereotactic body radiation therapy for T1N0M0 non-small cell lung cancer: first report for inoperable population of a phase II trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(Suppl):S46.
10. Onishi H, Shioyama Y, Matsuo Y, Takayama K, Matsuo Y, Miyakawa A, et al. Japanese multi-institutional study of stereotactic body radiation therapy for more than 2000 patients with stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(Suppl):S9-S10.
11. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruysscher D, Joore MA, Lambin P. 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.
12. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, 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(Suppl 3):S94-S100.
13. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, 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;81:1352-1358.
14. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. A phase II trial of stereotactic body radiation therapy for operable T1N0M0 non-small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(Suppl):S27-S28.
15. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore E, Edelman MJ, Galvin JM, et al. RTOG 0618: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) to treat operable early-stage lung cancer patients. *J Clin Oncol.* 2013;31(Suppl):7523.
16. Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, Creach KM, Olsen JR, Crabtree TD, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8:192-201.
17. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naqa I, Zoole J, Krupnick AS, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:377-386.
18. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, 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. *Ann Oncol.* 2013;24:1543-1548.
19. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2008;3:46-52.
20. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. 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;86:2008-2018.
21. Okami J, Higashiyama M, Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, et al. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer: prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1247-1253.
22. Matsuoka H, Okada M, Sakamoto T, Tsubota N. Compli-

- cations and outcomes after pulmonary resection for cancer in patients 80 to 89 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:380-383.
23. Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, 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;83:348-353.
 24. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman B, Senan S. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol*. 2011;101:240-244.
 25. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:928-935.
 26. Crabtree T, Puri V, Timmerman R, Fernando H, Bradley J, Decker PA, et al. Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients: comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (RTOG 0236), sublobar resection (ACOSOG Z4032), and radiofrequency ablation (ACOSOG Z4033). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:692-699.
 27. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:1149-1156.