

Radioterapie nádorů s plicní lokalizací u idiopatické plicní fibrózy

Radiotherapy of Lung Tumours in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Kolek V.¹, Vašáková M.², Šterclová M.², Cwiertka K.³, Vrána D.³, Kudláček A.⁴, Skříčková J.⁵, Pešek M.⁶, Petera J.⁷

¹ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

² Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

³ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

⁶ Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

⁷ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Práce je společným stanoviskem České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP a Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP a hodnotí současné názory na radioterapii u nemocných s idiopatickou plicní fibrózou (IPF). Radioterapie plicních nádorů je obecně spojena s rizikem postradiační pneumonitidy (PP), u IPF navíc s rizikem zhoršení primárního onemocnění formou akutní exacerbace (AE-IPF). Obě komplikace mohou bezprostředně ohrozit život nemocných. **Materiál a metody:** Po vyhodnocení dostupné literatury o jednotlivých modalitách radioterapie lze konstatovat, že konvenční radioterapie zvláště u objemnějších tumorů není doporučována. Je zatížena rizikem rozvoje AE-IPF až v 30 %. Tato komplikace vedla k úmrtí až u 83 % nemocných do 3 měsíců od zahájení léčby karcinomu plic. Fatální PP se vyskytovala nejčastěji v intervalu 2 měsíce od radioterapie. U IPF s časnými stadii nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) je možno zvážit stereotaktické ozáření (stereotactic body radiation therapy – SBRT). Malobuněčný karcinom by měl být léčen chemoterapií. Jsou popsány případy vzniku závažné exacerbace subklinické IPF po SBRT i při minimálních známkách předchozího intersticiálního postižení. PP stupně 2 byla popsána až v 50 % případů, pokud byly před radioterapií prokázány jakékoli intersticiální změny na CT plic. V rámci paliativní radioterapie lze výjimečně uvažovat o zevním ozáření při postižení hlavních bronchů. Podobná situace je s brachyradioterapií, kterou lze aplikovat v indikovaných případech bronchiální stenózy. **Výsledky:** Jakákoli přítomnost intersticiálních změn je rizikem fatální PP a AE-IPF. Tento závěr podporuje i fakt, že v tuto chvíli neexistují jednoznačné limity dávek pro ozařování plicních karcinomů u IPF, a to ať již v případě využití radioterapie s konvenční frakcionací, či SBRT. Spolehlivé prediktivní faktory plicního postižení také neexistují. V některých studiích byla PP častější u vysokého CRP a LDH, u PS 2 a u rozsahu intersticiálních změn nad 10 %. Léčba závisí na závažnosti postižení. U závažnějších forem se podávají kortikosteroidy, antibiotika a oxygenoterapie. Často je potřebná ventilační podpora. **Závěr:** K radioterapii u nemocných s IPF a výskytem karcinomu plic nebo jiných hrudních nádorů je nutno přistupovat vždy individuálně podle lokálního nálezu, plicních funkcí, celkového stavu nemocného a předpokládané prognózy základního onemocnění. Vlastní rozhodnutí by mělo vzít v úvahu možný přínos i rizika a mělo by probíhat na multidisciplinárním týmu za přítomnosti plicního lékaře, klinického a radiačního onkologa. Vždy je vhodné řádně léčbu prodiskutovat s pacientem a informování doložit formou informovaného souhlasu nemocného.

Klíčová slova

idiopatická plicní fibróza – radioterapie hrudníku – indikace – postradiační pneumonitida – akutní exacerbace idiopatické plicní fibrózy – léčba

Práce vznikla za podpory grantu AZV 16-32-318A.

This work was supported by grant AZV 16-32-318A.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Klinika plicních nemocí

a tuberkulózy

LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: vitezslav.kolek@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 5. 2017

Přijato/Accepted: 18. 5. 2017

doi: 10.14735/amko2017303

Summary

Background: This article is a joint statement of the Czech Pneumological and Physiological Society and the Czech Society for Radiation Oncology, Biology and Physics, and reviews current opinions on radiotherapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). In general, radiotherapy of lung tumours is associated with risk of radiation pneumonitis (RP); moreover, IPF may be complicated by acute exacerbations (AE-IPF). Both complications may immediately threaten patients' lives. **Material and Methods:** Assessment of individual radiotherapy modalities has shown that conventional radiotherapy is not appropriate, especially in large tumours. Up to 30% of patients are at risk of developing AE-IPF. As a result, as many as 83% of patients die within 3 months of initiation of lung cancer treatment. Fatal RP is most commonly observed within 2 months of radiotherapy. In IPF accompanied by early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC), stereotactic body radiation therapy (SBRT) may be considered. NSCLC should be treated with chemotherapy. Several cases report severe exacerbations of subclinical IPF after SBRT even with minimal signs of previous interstitial involvement. Grade 2 RP has been reported in up to 50% of cases with any level of interstitial change detected by lung CT prior to radiotherapy. In palliative radiotherapy, external radiation may be considered as an exception if the main bronchi are involved. Similarly, brachytherapy may be indicated for certain cases of bronchial stenosis. **Results:** The presence of any level of interstitial change suggests a risk for fatal RP and AE-IPF. This is also supported by the fact that, at the present time, there are no dose limitations for radiation therapy of lung cancer in IPF, irrespective of whether conventional fractionated radiotherapy or SBRT is used. Moreover, there are no reliable predictive factors for lung involvement. In some studies, RP was more frequently associated with high CRP and LDH levels, PS 2 and interstitial changes of 10% or more. Treatment depends on the severity of the involvement. In more severe forms, corticosteroids, antibiotics and oxygen therapy should be administered. Ventilation support is often needed. **Conclusion:** Radiotherapy for patients with IPF and lung cancer or other chest tumours requires an individual approach depending on the local findings, the patient's lung function and general condition, and the prognosis of the primary disease. Decision-making should take into consideration potential benefits and risks, and be carried out by a multidisciplinary team comprising a pulmonologist and clinical and radiation oncologists. Treatment should always be thoroughly discussed with the patient signing an informed consent form.

Key words

idiopathic pulmonary fibrosis – chest radiotherapy – indications – radiation pneumonitis – acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – treatment

Úvod

Idiopatickou plicní fibrózu (IPF) charakterizuje difuzní postižení plicního intersticia s postupným zhoršováním plicních funkcí. Medián celkového přežití dosahuje 2–3 roky a příčinou úmrtí je většinou chronická respirační insuficience [1,2]. Akutní exacerbace idiopatické plicní fibrózy (AE-IPF) představuje spontánně nebo indukovaně vzniklé akutní, často fatální zhoršení stavu. Podobně jako u jiných intersticiálních plicních procesů s významnou fibrotickou složkou existuje u IPF zvýšený výskyt bronchogenního karcinomu [3]. U nemocných s IPF se prevalence karcinomu plic pohybuje kolem 16 % a nádor výrazně zhoršuje již tak špatnou prognózu nemocných [2,3]. Kromě primárních plicních nádorů se vyskytují i metastázy nádorů mimoplicních. Většina nádorů bývá lokalizována periferně, blízko voštinovitě přestavby a fibrotických úseků [2,4]. Radioterapie plicních nádorů je obecně spojena s rizikem postradiační pneumonitidy (PP), u IPF navíc s rizikem zhoršení primárního onemocnění formou AE-IPF, přičemž obě komplikace mohou bezprostředně ohrozit život nemocných. Možnost vzniku AE-IPF nebo jiného postižení plic existuje i po chirurgické resekci, chemoterapii nebo cílené léčbě

a optimální léčebný postup nádoru u IPF je velmi problematický [3].

Indikace radikální radioterapie karcinomu plic u IPF

Indikace radioterapie u IPF by měla být zvažována velmi obezřetně. Konvenční radioterapie zvláště u objemnějších tumorů, event. s nutností ozáření regionálních uzlin, není doporučována, protože je zatížena rizikem rozvoje AE-IPF až v 25–30 % [5,6]. Po vzniku akutní exacerbace umíralo až 83 % nemocných do 3 měsíců od zahájení léčby karcinomu plic [5,7]. Stejně nebezpečný je vznik PP. Fatální PP se vyskytovala nejčastěji v intervalu 2 měsíce od radioterapie [7]. U IPF s časnými stadii nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), inoperabilního z různých důvodů, je možno zvážit stereotaktické ozáření (stereotactic body radiation therapy – SBRT). V různých studiích byl výskyt PP všech stupňů popsán až u 73 % ozářených nemocných s mediánem odstupem od SBRT 1,9 měsíce. Výskyt PP stupně 3 byl v 5, 3 % a byl častější, pokud se PP objevila do 1 měsíce od SBRT [8,9]. V jiné studii měl výskyt symptomatické PP medián 5 měsíců [10]. PP je závažnější, pokud vznikne mimo ozařované pole [11,12]. V jedné japonské studii

byl výskyt PP spojené s úmrtím popsán u 0,58 % ozařovaných nemocných [13]. Ve sdružené analýze 88 klinických studií (7 752 pacientů) byla celková četnost toxicity stupně 2 a víc 9,1 % [14]. Mezi sledovanými nemocnými po SBRT pro plicní nádory byly ale jen ojedinělé případy IPF. SBRT u IPF je i nadále považovaná za kontroverzní a v japonské prospektivní studii JCOG 0403 byla prokázána IPF považovaná za relativní kontraindikaci SBRT [15]. Jsou popsány také případy vzniku závažné exacerbace subklinické IPF po SBRT při minimálních známkách předchozího intersticiálního postižení [9]. PP stupně 2 byla popsána až v 50 % případů u nemocných po SBRT, pokud byly před radioterapií prokázány jakékoli intersticiální změny na CT plic [16]. Bohužel větší studie týkající se incidence plicních komplikací radioterapie u IPF stále chybějí.

U lokálně pokročilých stadií NSCLC a u všech forem malobuněčného karcinomu plic (small cell lung cancer – SCLC) je vhodnější indikovat systémovou léčbu před radioterapií, ovšem s vědomím, že jde pouze o paliativní léčbu.

Indikace paliativní radioterapie karcinomu plic u IPF

Indikace radioterapie je dále omezena i celkovým stavem pacienta. Jakákoli

Tab. 1. Stupně postradiační pneumonitidy.

Stupeň	1	2	3	4	5
projevy	asymptomatické nebo mírné projevy	těžký kašel teplota	těžké projevy ovlivňující základní funkce	ohrožení vitalních funkcí	smrt
léčba	sledování antitusika	kortikosteroidy	kortikosteroidy kyslík	asistovaná ventilace	

forma radioterapie není vhodná u horšího výkonnostního stavu (PS) nebo při významnějším intersticiálním postižení, zvláště v dolních lalocích [11,17]. V rámci paliativní radioterapie lze výjimečně uvažovat o zevním ozáření při postižení hlavních bronchů (velmi malý objem cílený pouze na nádorové masy s vysokou dávkou na frakci), k těmto typům postižení ale většinou u IPF nedochází. Podobná situace je s brachyterapií, kterou lze aplikovat v indikovaných případech bronchiální stenózy s peribronchiálním postižením [18]. Klinická studie s tímto zaměřením ale chybí. Paliativní radioterapii mimoplicního metastatického postižení není u IPF třeba modifikovat.

Nutno poznamenat, že nejen pro radioterapii platí obecná zásada, že pacienti s PS 3–4 by měli být léčeni pouze symptomaticky – tj. i bez použití chemoterapie, cílené léčby a imunoterapie, protože i v těchto případech hrozí další poškození plic.

Prediktivní faktory PP

Jako prediktivní faktory vzniku PP u různých forem radioterapie vč. SBRT byly zkoumány věk, kouření, výkonnostní stav, pohlaví, plicní funkce, CRP, LDH, rozsah intersticiálního postižení, emfyzém, velikost ozařované léze (> 3 cm), typ dříve podané chemoterapie [15, 19–23]. V některých studiích byla PP častější u vysokého CRP a LDH, u PS 2 a u rozsahu intersticiálních změn > 10 % [6,11,17,24]. Při hodnocení rizik pneumotoxicity ale většinou nešlo o studie prospektivní a jiné studie souvislosti nepotvrdily. Jediným více prozkoumaným parametrem je časový odstup od radioterapie, kdy kratší odstup znamená riziko horšího průběhu [15,25]. Shodu lze také najít ve tvrzení, že jakákoli přítom-

nost intersticiálních změn je rizikem fatální PP [21,26]. Tento závěr podporuje i fakt, že v tuto chvíli neexistují jednoznačné limity dávek pro ozařování plicních karcinomů u IPF, a to až již v případě využití radioterapie s konvenční frakcionací, či SBRT. Pro pacienty bez IPF a s radioterapií s konvenční frakcionací dle asi nejrespektovanějšího doporučení QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effect in the Clinic) by průměrná dávka na plíce (mean lung dose) neměla překročit 20–23 Gy a současně objem plicní tkáně ozářené dávkou vyšší než 20 Gy by neměl překročit 30 %, aby riziko symptomatické PP nepřekročilo 20 % [27]. V případě SBRT je možné využít řady různých doporučení na ozáření zdravé plicní tkáně a tyto limity samozřejmě u pacientů s IPF ozařovaných pro plicní karcinom nesmějí být překročeny [28,29].

Stejně tak v této chvíli neexistují dostatečná data pro indikaci protonové léčby karcinomu plic v terénu IPF. V ojedinělých studiích je výskyt PP podobný jako u SBRT. Kumulativní incidence PP byla 19,8 %, a to vč. smrtelných případů [30].

Velmi málo je známo o stavu plicních funkcí před a po radioterapii plic a vlastním vztahu radioterapie a poškození plicních funkcí. Studií s podrobným spirometrickým vyšetřením před a po radioterapii je velmi málo [19]. Dochází především k poruše difúzní plicní kapacity (DLCO), ale i usilovné plicní kapacity (FVC) a jednotvěřinového usilovného výdechu (FEV1). Konkrétní hodnoty poklesu byly popsány po fotonové terapii (bez PP) a dosahovaly pro DLCO 14 % a více [19]. Hodnoty FEV1 a FVC se hodnotí obtížně, někdy nejsou zaznamenány pro redukci nádorové hmoty. Bohužel opět jednoznačné limity plicních funkcí pro indikaci radioterapie

s konvenční frakcionací či SBRT neexistují. Z dostupných dat se dokonce zdá, že incidence PP nekoreluje s plicními funkcemi před radioterapií [31]. Jakákoli data stran plicních funkcí a rizika PP u IPF bohužel chybí.

Odlišení PP od akutní exacerbace IPF po radioterapii

Odlišení PP od AE-IPF při radioterapii může být poměrně složité, protože oba stavy mají podobné klinické i radiologické projevy. U IPF s významnými radiologickými změnami může být rozlišení až nemožné. PP je spíše lokalizované asymetrické postižení, které může, ale nemusí kopírovat místo průchodu radiačního svazku. Rozvíjí se jako akutní postižení intersticia a může vyústit v kompaktní fibrózu. Na skia-gramu hrudníku se v iničiální fázi projevuje jako retikulonodulace, na výpočetní tomografii s vysokým rozlišením (HRCT) jsou patrné opacity mléčného skla a zesílení intersticia. Z hlediska závažnosti jsou popisovány čtyři stupně postižení (tab. 1), které se liší především symptomatologií a odpovídající léčbou [19]. AE-IPF se projevuje rychlým klinickým zhoršením IPF a rychlou progresí plicních funkcí, hypoxemií a cyanózou. Jde většinou o symetrické postižení obou plic s radiologickým zhoršením intersticiálních změn s přítomností nových opacit mléčného skla na HRCT. U obou komplikací radioterapie dochází k progredující dušnosti, dráždivému kašli, může být přítomna zvýšená teplota.

Léčba PP a akutní exacerbace IPF po radioterapii

Léčba závisí na závažnosti postižení, je ovlivněna především celkovým stavem pacienta, stupněm dušnosti, jinými kli-

nickými projevy a rozsahem postižení (tab. 1). U obou komplikací je léčba podobná. Lehčí formy PP je možno pouze sledovat a podávat antitusika. U závažnějších PP se podávají kortikosteroidy a oxygenoterapie. Často je potřebná ventilační podpora [19]. AE-IPF je třeba léčit vždy a intenzivně. Základem je oxygenoterapie nebo podpora ventilace, která by však měla být pokud možno neinvazivní vzhledem k možnému dalšímu zhoršení difuzního alveolárního poškození a plicní fibrózy při invazivní ventilaci. Vzhledem k častým diferenciačně diagnostickým potížím a jako pokrytí možné nasedající infekce se podávají antibiotika, někdy antivirotika nebo antimykotika. Tradičně se doporučuje podání parenterálních kortikosteroidů v pulzech, avšak o významu této léčby se v poslední době spíše pochybuje. Konsenzus formou mezinárodního doporučení neexistuje. Závažnost PP i AE-IPF lze objektivizovat pomocí spirometrie a vyšetření krevních plynů. U PP byly zkoušeny i jiné léky jako amifostin, ACE inhibitory, melatonin nebo pentoxyfilin [19,22]. Jejich ovlivnění PP je však neprůkazné.

Závěr

Obecně lze konstatovat, že k radioterapii u nemocných s výskytem karcinomu plic u IPF je nutno přistupovat vždy individuálně podle lokálního nálezu, plicních funkcí, celkového stavu nemocného a předpokládané prognózy základního onemocnění. Vlastní rozhodnutí by mělo vzít v úvahu možný přínos i rizika a mělo by probíhat na multidisciplinárním týmu za přítomnosti plicního lékaře, klinického a radiačního onkologa. Vždy je vhodné řádně léčit prodiskutovat s pacientem a informování doložit formou informovaného souhlasu nemocného.

Poděkování

Autoři děkují za komentář doc. MUDr. Tomáši Büchlerovi, Ph.D.

Literatura

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 788–824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Intersticiální plicní procesy. Praha: Maxdorf 2013: 410.
3. Šterclová M, Vašáková M. Intersticiální plicní procesy a bronchogenní karcinom. *Stud Pneumol Phthiseol* 2015; 75(6): 208–212.
4. Nakajima T, Cypel M, de Perrot M et al. Retrospective Analysis of Lung Transplant Recipients Found to Have Unexpected Lung Cancer in Explanted Lungs. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 27(1): 9–14. doi: 10.1053/j.semthor.2015.02.006.
5. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Schaaf M et al. Treatment and outcome of lung cancer in idiopathic interstitial pneumonias. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31(4): 266–274.
6. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 147(1): 157–164. doi: 10.1378/chest.14-0359.
7. Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and cancer: do they really look similar? *BMC Med* 2015; 13: 220. doi: 10.1186/s12916-015-0478-1.
8. Sekine I, Sumi M, Ito Y et al. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. *Radiother Oncol* 2006; 80(1): 93–97.
9. Ozawa Y, Abe T, Omae M et al. Impact of Preexisting Interstitial Lung Disease on Acute, Extensive Radiation Pneumonitis: Retrospective Analysis of Patients with Lung Cancer. *PLoS One* 2015; 10(10): e0140437. doi: 10.1371/journal.pone.0140437.
10. Khan KA, Kennedy MP, Moore E et al. Radiological characteristics, histological features and clinical outcomes of lung cancer patients with coexistent idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2015; 193(1): 71–77. doi: 10.1007/s00408-014-9664-8.
11. Takenaka K, Yoshimura A, Okano T. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia complicated by lung cancer, caused by treatment for lung cancer. *Jpn J Lung Cancer* 1999; 39(7): 955–962.
12. Takeda A, Ohashi T, Kunieda E et al. Early graphical appearance of radiation pneumonitis correlates with the severity of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy (SBRT) in patients with lung tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 77(3): 685–690. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.001.
13. Takeda A, Enomoto T, Sanuki N et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat Med* 2008; 26(8): 504–550. doi: 10.1007/s11604-008-0261-8.
14. Zhao J, Yorke ED, Li L et al. Simple factors associated with radiation-induced lung toxicity after stereotactic body radiotherapy of the thorax: a pooled analysis of 88 studies. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016; 95(5): 1357–1366. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.024.
15. Hiraoka M, Ishikura SA. Japan clinical oncology group trial for stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (Suppl 3): S115–S117.
16. Guckenberger M, Heilman K, Wulf J et al. Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study. *Radiother Oncol* 2007; 85(3): 435–442.
17. Hanibuchi M, Yamaguchi T, Okada T et al. Clinical examination of acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) combined with lung cancer after anti-cancer treatment. *Jpn J Lung Cancer* 2001; 41(4): 281–286.
18. Skowronek J. Brachytherapy in the treatment of lung cancer – a valuable solution. *J Contemp Brachytherapy* 2015; 7(4): 297–311. doi: 10.5114/jcb.2015.54038.
19. Wang S, Liao Z, Wei X et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(5): 1399–1407.
20. Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2009; 75(2): 343–347. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.087.
21. Yoshitake T, Shioyama Y, Asai K et al. Impact of Interstitial Changes on Radiation Pneumonitis After Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(9): 4909–4913.
22. Metha V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(1): 5–24.
23. Oh D, Ahn YC, Park HC et al. Prediction of radiation pneumonitis following high-dose thoracic radiation therapy by 3 Gy/fraction for non-small cell lung cancer: analysis of clinical and dosimetric factors. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39(3): 151–157. doi: 10.1093/jjco/hyn158.
24. Minegishi Y, Takenaka K, Mizutani H et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med* 2009; 48(9): 665–672.
25. Sanuki N, Ono A, Komatsu E et al. Association of computed tomography-detected pulmonary interstitial changes with severe radiation pneumonitis for patients treated with thoracic radiotherapy. *J Radiat Res* 2012; 53(1): 110–116.
26. Yamaguchi S, Ohguri T, Matsuki Y et al. Radiotherapy for thoracic tumors: association between subclinical interstitial lung disease and fatal radiation pneumonitis. *Int J Clin Oncol* 2015; 20(1): 45–52. doi: 10.1007/s10147-014-0679-1.
27. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl 3): S70–S76. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.091.
28. Matsuo Y, Shibuya K, Nakamura M et al. Dose-volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4): e545–e549. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.018.
29. Benedict SH, Yenice KM, Followill D et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37(8): 4078–4101.
30. Ono T, Hareyama M, Nakamura T et al. The clinical results of proton beam therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single center experience. *Radiat Oncol* 2016; 11: 56–63. doi: 10.1186/s13014-016-0637-3.
31. Linam JM, Madtes D, Chow L et al. The relationship between pulmonary function metrics and radiation-induced lung injury. *J Solid Tumors* 2013; 3(1): 6–13.