Aus der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Die Ganzkörperstereotaxie von Lungentumoren an der Universitätsstrahlenklinik Magdeburg

– eine retrospektive Auswertung im Rahmen einer multizentrischen Evaluation

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. med. (doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Johanna Gninka (geb. Knelles) aus Würzburg

Magdeburg 2018

Dokumentationsblatt

Gninka, Johanna:

Die Ganzkörperstereotaxie von Lungentumoren an der Universitätsstrahlenklinik Magdeburg – eine retrospektive Auswertung im Rahmen einer multizentrischen Evaluation – 2018

96 Bl., 20 Abb., 31 Tab., 1 Anlage, 140 Lit.

Kurzrefarat:

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden Daten von Patienten, welche im Zeitraum von Dezember 2000 bis Oktober 2013 stereotaktisch an einem primären oder sekundären Lungentumor bestrahlt wurden, hinsichtlich lokaler und systemischer Kontrolle, krankheits – freiem -, tumorspezifischem - und Gesamtüberleben sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen ausgewertet. Den Anstoß hierzu gab die Erstellung einer retrospektiven multizentrischen Datenbank durch die Deutsche Gesellschaft für Radio-Onkologie (DEGRO). Neben Daten des Universitätsklinikums Magdeburg enthält diese Patientendaten von 21 weiteren Instituten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, die zwischen 1998 und 2011 an einem NSCLC im Stadium IA, IB oder Lungenmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden.

Inhaltsverzeichnis

Abk	kürzu	ngsv	verzeichnis	4
1	Einl	eitur)g	5
1	.1	Einf	ührung und Ziel	5
1	.2	Gru	ndlagen	5
1	.3	Bro	nchialkarzinom	6
	1.3.	1	Klassifikation	6
	1.3.	2	Therapie	7
	1.3.	3	Prognose	9
1	.4	Lun	genmetastasen	9
	1.4.	1	Primärtumor	9
	1.4.	2	Therapie	10
1	.5	Ste	reotaktische Radiochirurgie	11
	1.5.	1	Indikationen	11
	1.5.	2	Theoretische Ansätze zur Biologie	12
	1.5.	3	Bestrahlungstechniken	13
	1.5.	4	Nebenwirkungen	14
2	Mat	erial	und Methoden	16
2	.1	Pat	ientenkollektiv	16
	2.1.	1	Patientendaten	16
	2.1.	2	Tumordaten	17
	2.1.	3	Therapiedaten	19
	2.1.	4	Nachsorgedaten	20
2	.2	Met	hodik der Stereotaktische Bestrahlung	20
	2.2.	1	Vorbereitungen am Patienten	20
	2.2.	2	Planung	22
	2.2.	3	Durchführung der Bestrahlung	23
	2.2.	4	Nachsorge	24
2	.3	Dat	enanalyse	24
	2.3.	1	Datenerfassung	24
	2.3.	2	Statistische Auswertung	25
	2.3.	3	Ethikkommission	25
3	Erg	ebni	sse	26
3	.1	Ste	reotaktische Bestrahlung des primären Bronchialkarzinoms	26
	3.1.	1	Lokale Kontrolle	26
	3.1.	2	Systemische Kontrolle	27
	3.1.	3	Krankheitsfreies Überleben	31
	3.1.	4	Tumorspezifisches Überleben	32
	3.1.	5	Gesamtüberleben	34

	3.1.0	6 Nebenwirkungen	35
3.	2	Stereotaktische Bestrahlung von Lungenmetastasen	38
	3.2.	1 Lokale Kontrolle	38
	3.2.2	2 Systemische Kontrolle	39
	3.2.3	3 Krankheitsfreies Überleben	42
	3.2.4	4 Tumorspezifisches Überleben	44
	3.2.	5 Gesamtüberleben	45
	3.2.0	6 Nebenwirkungen	47
4	Disk	kussion	49
4.	1	Primäres NSCLC	49
4.	2	Lungenmetastasen	56
4.	3	Schlussfolgerung	62
5	Zusa	ammenfassung	64
6	Liter	ratur	65
7	Anh	ang	74
7.	1	Tabellen	74
7.	2	Brief mit Fragebogen an nachsorgende Ärzte	100
Dan	ksag	jungen	102
Ehre	Ehrenerklärung102		
Dars	stellu	Ing des Bildungsweges	104

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastische Lymphomkinase
BED	Biologisch effektive Dosis
CHART	Continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy
ccm	Kubikzentimeter
cm	Zentimeter
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
СТ	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
СТV	clinical target volume (Klinisches Zielvolumen)
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
et al	und andere
FDG	Fluordesoxyglukose
GTV	Gross tumor volume (makroskopisches Zielvolumen)
Gy	Gray
IARC	International Agency for Research on Cancer
ΙΤν	internal target volume (klinisches Zielvolumen unter Berücksichtigung der physiologischen Atemverschieblichkeit)
KSTR	Klinik für Strahlentherapie
LM	Lungenmetastasen
LQ	Linear-quadratisch
LQL	Linear-quadratisch-linear
Мах	Maximum
Min	Minimum
NSCLC	Non small cell lungcancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
PET	Positronenemissionstomographie
ΡΤν	Planning target volume (Planungszielvolumen)
RCCT	Respiration-correlated CT
RSSearch	Radiosurgery Society Research
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	Stereotactic body radiation therapy (Ganzkörperstereotaxie)
SCLC	Small cell lungcancer (kleinzelliges Bronchialkarzinom)
SUV _{max}	Maximum standardized uptake volume
TNM	Tumor Nodus Metastase
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World health organisation

1 Einleitung

1.1 Einführung und Ziel

In der kurativen Behandlung des NSCLC sowie von Lungenmetastasen ist eine operative Vorgehensweise evtl. in Kombination mit einer systemischen Therapie die Methode der Wahl [1-4]. Im Falle technischer oder funktioneller Inoperabilität muss jedoch auf andere Therapieoptionen zurückgegriffen werden. Als funktionell inoperabel gelten Patienten, die entweder aufgrund einer eingeschränkten Lungenfunktion oder anderer Komorbiditäten z.B. kardiovaskulärer Genese, einen radikalen thoraxchirurgischen Eingriff nicht tolerieren. Beides trifft, aufgrund der Pathogenese der Erkrankung, häufig auf Patienten mit primärem Bronchialkarzinom zu [3, 5]. Auch Patienten mit Lungenmetastasen sind, aufgrund der zugrundeliegenden konsumierenden Grunderkrankung, häufig medizinisch inoperabel oder lehnen eine Operation aus anderen Gründen ab. Bisher standen für diese Patienten eine konventionelle Radiotherapie und/oder eine systemische Therapie zur Verfügung. Aufgrund des, im Vergleich zur chirurgischen Resektion, deutlich schlechteren Outcome wurden alternative Behandlungsmöglichkeiten, unter anderem die stereotaktische Ganzörperbestrahlung, etabliert. Jedoch wird bei der SBRT von primären und sekundären Lungentumoren bis heute kein einheitlicher Therapiealgorithmus angewandt. So ist weder hinreichend geklärt, welche biologisch effektive Strahlendosis auf das maligne Lungengewebe appliziert werden sollte, noch welche Fraktionierungsschemata eine Überlegenheit hinsichtlich lokaler Kontrolle bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil aufweisen. Um die daraus resultierende Heterogenität der Therapieschemata zu analysieren, wurde von der Deutschen Gesellschaft für Radio-Onkologie (DEGRO) eine retrospektive multizentrische Datenbank ins Leben gerufen, welche Patientendaten von 22 Instituten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz umfasst, die zwischen 1998 und 2011 an einem NSCLC im Stadium IA, IB oder Lungenmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden. Angeregt durch diese Evaluation, welche auch Patientendaten des Universitätsklinikums Magdeburg enthält, entstand diese Arbeit. Hierbei wurden Patientendaten hinsichtlich lokaler und systemischer Kontrolle, krankheitsfreiem -, tumorspezifischem - und Gesamtüberleben sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen ausgewertet, die im Zeitraum von 2001 bis 2013 stereotaktisch an einem primären oder sekundären Lungentumor bestrahlt wurden.

1.2 Grundlagen

Das Bronchialkarzinom stellte auch 2012 die am häufigsten zum Tode führende maligne Tumorentität unter Männern in Europa und auch in Deutschland dar. Bei Frauen lag die Sterblichkeit an zweiter Stelle [3, 6]. Sowohl das rasch progrediente Fortschreiten der Erkrankung nach Diagnosestellung, als auch das Patientenklientel, welches zu 90% einen langjährigen Nikotinabusus mit einhergehenden kardiopulmonalen Komorbiditäten aufweist und vor allem Patienten der 7. Lebensdekade oder älter umfasst, bedingen differenzierte Therapiestrategien [3, 5]. Die Auswirkungen einer Metastasierung wie z.B. Leberversagen, respiratorische Insuffizienz oder Hirndruckerhöhung, bilden die Haupttodesursache maligner Tumore [7]. Etwa jeder dritte Patient mit der Diagnose eines malignen Tumors entwickelt im Laufe der Krankheit Lungenmetastasen als Zeichen der systemischen Ausbreitung [8, 9]. Das Spektrum dieser Patienten ist dabei sehr heterogen hinsichtlich Primärtumor, Alter, Komorbiditäten und Prognose, so dass hier ein individualisiertes Therapieschema verfolgt werden sollte.

Die Therapie der Wahl, mit potenziell kurativer Intention war, sowohl bei primären, als auch sekundären Lungenmalignomen, lange Zeit auf die operative Resektion beschränkt [9]. Die Radiotherapie spielte hierbei nur eine untergeordnete Rolle. Jedoch hat sich, aufgrund technischer Fortschritte, seit den 1990-er Jahren eine neue lokale Bestrahlungstechnik, die Ganzkörperstereotaxie, in Anlehnung an die stereotaktische Bestrahlung kranialer Tumoren, etabliert [10, 11]. Dabei kann, mit Hilfe eines externen oder internen Koordinatensystems und präziser Planung von multiplen Bestrahlungsfeldern, eine Konzentration der Strahlung auf das Zielvolumen erreicht werden. Somit wird ein steiler Dosisgradient zwischen Tumor und Normalgewebe generiert, welcher eine Dosiseskalation und gleichzeitig eine maximale Schonung des umgebenden nicht-malignen Parenchyms erlaubt. In wenigen Sitzungen (i.d.R. 1-10 Fraktionen = Hypofraktionierung) können so Gesamtstrahlendosen auf das maligne Gewebe appliziert werden, die biologisch äquivalent oder höherwertig sind, als die der konventionell fraktionierten Strahlentherapie [12].

1.3 Bronchialkarzinom

1.3.1 Klassifikation

Histologie

Die histologische Differenzierung von Lungenkarzinomen ist essenziell, da, je nach Tumorentität, spezifische Therapieansätze Anwendung finden. Handelt es sich um einen primären Lungentumor, wird zunächst zwischen kleinzelligem (SCLC) und nicht-kleinzelligem (NSCLC) Lungenkarzinom unterschieden [1, 2].

Das SCLC, ein schlecht differenzierter epithelialer Tumor, macht ca. 12-15 % der Fälle aus [1]. Bei mehr als 85% der Patienten stellt sich bei der histopathologischen Tumortypisierung heraus, dass es sich um ein NSCLC handelt. Diese werden nach WHO/IARC-Kriterien weiter eingeteilt, wobei in der Mehrzahl der Fälle ein Plattenepithelkarzinom (ca. 40%) oder ein A-denokarzinom (ca. 35%) vorliegt [13]. Letztere, maligne eptiheliale Tumoren mit glandulärer Differenzierung oder Muzinproduktion, stellen den häufigsten Tumortyp bei Nichtrauchern dar. Dagegen entstehen mehr als 90% der Plattenepithelkarzinome, die typischerweise Verhornungen und/ oder Interzellularbrücken aufweisen, bei Rauchern [3].

Weitere Subtypen des NSCLC sind das großzellige Karzinom, das adenosquamöse Karzinom, das sarkomatoide Karzinom, der Karzinoidtumor und der Speicheldrüsentumor [2]. Die verschiedenen Subtypen lassen sich zudem noch weiter differenzieren, eine weitere Ausführung würde jedoch den Umfang dieser Arbeit sprengen.

Im Rahmen neuer Therapieansätze, der sogenannten personalisierten Therapie, ist es zudem notwendig molekulare Testungen durchzuführen, um individuelle molekularbiologische Konstellationen zu entschlüsseln [14].

Stadieneinteilung

Zur prognostischen Abschätzung, adäquaten Therapieplanung und Qualitätssicherung sollte bei allen Lungenkarzinompatienten eine möglichst genaue Einteilung entsprechend des TNM-Systems und der UICC-Stadien vorgenommen werden. Seit 2010 gilt jeweils die 7. Auflage, welche, im Gegensatz zu den vorherigen, auf einer erheblich größeren Patientenzahl (81 015 vs. 5 139) aus 45 verschiedenen Zentren in 20 Ländern, basiert [1, 3]. Da das in der vorliegenden Arbeit eingeschlossene Patientenkollektiv in den Jahren zwischen 2001 und 2013 behandelt wurde, findet sowohl die ältere 6., als auch die neue 7. TNM-Klassifikation Anwendung. Eine Übersicht über die Gemeinsamkeiten und Unterschiede gibt **Tabelle 1** im Anhang. Hieraus leitet sich schließlich die weitere Einteilung zur Therapieplanung in die UICC-Stadien ab. Hierzu findet sich ebenfalls eine Übersichtstabelle (**Tabelle 2**) im Anhang.

1.3.2 Therapie

Die Therapie des Lungenkarzinoms sollte interdisziplinär erfolgen. Das individuelle Vorgehen ist dabei zum einen vom Tumorstadium, zum anderen von Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand des Patienten abhängig.

Im Stadium I und II des NSCLC sollte, bei ausreichender kardiopulmonaler Reserve, eine radikale R0-Resektion erfolgen. Dabei wird in der Regel eine anatomische Funktionseinheit, meist ein Lungenlappen, entfernt. Zusätzlich wird eine systematische ipsilaterale Lymphknotendissektion zur Prognoseverbesserung und zum vollständigen pathologischen Staging empfohlen [1, 2, 15, 16]. Ergänzend sollte im Stadium II bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, innerhalb von 60 Tagen nach Operation, eine adjuvante, cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie über 4 Zyklen erfolgen [1, 4]. Im Stadium Ib kann diese, nach individueller Risikoabwägung, ebenfalls appliziert werden [16]. Ist der Patient jedoch aufgrund limitierter Lungenfunktion, Komorbiditäten oder reduziertem Allgemeinzustand funktionell inoperabel bzw. wird eine Operation abgelehnt, stellt die definitive Strahlentherapie die Behandlungsmodalität der Wahl dar. Das Standardregime ist dabei eine konventionelle Bestrahlung, die mit einer Gesamtdosis von 60-70 Gy in täglichen Fraktionen von 1,8 - 2,0 Gy appliziert wird. Damit werden im Stadium I lokale Kontrollraten von 50% und ein 5-Jahres Überleben von 10-30% erreicht [1, 17]. Im Vergleich dazu werden bei operativen Therapieverfahren lokale Kontrollraten von 78% und ein 5-Jahres Überleben von 60-70% erzielt [17, 18]. Um auch funktionell inoperabel Patienten eine günstigere Prognose zu ermöglichen, wurden neuere, intensivere Bestrahlungsverfahren etabliert [18]. So konnte eine Verbesserung der Überlebenszeit durch kontinuierlich hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie (CHART) erzielt werden. Dabei wird dreimal täglich mit 1,5 Gy über 12 Tage bestrahlt, d.h. eine Gesamtdosis von 54 Gy in 36 Fraktionen verabreicht [1, 15]. Ein weiteres vielversprechendes radiotherapeutisches Verfahren, stellt die hypofraktionierte stereotaktische Körperbestrahlung dar [1]. Diese wird in den folgenden Abschnitten ausführlicher erläutert und diskutiert werden.

Die Therapieoptionen für das Stadium IIIA sind, neben Allgemeinzustand und Komorbiditäten des Patienten, vor allem abhängig vom Lymphknotenstatus und damit sehr heterogen [19]. Bei klinisch ausgeschlossenem mediastinalem Lymphknotenbefall (< N2-Status), ausreichendem Allgemeinzustand und potenziell resektablem Tumor, sollte eine primäre Operation analog der Stadien I und II erfolgen. Anschließend sollte eine adjunvante cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie über 4-6 Zyklen appliziert werden. Zeigt sich intraoperativ ein mikrooder makroskopischer N2-Status oder erfolgt eine R1-Resektion sollte im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie, eine Mediastinalbestrahlung mit 50-60 Gy in Betracht gezogen werden [1, 4, 19]. Bei bereits präoperativ gesichertem N2-Status ohne ausgedehnte Lymphknotenpakete muss das Vorgehen individuell entschieden werden. Dabei kommt eine primäre Operation mit adjuvanter, sequentieller Radiochemotherapie, eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Operation oder eine definitive, simultane Radiochemotherapie in Betracht [4, 16, 19]. Patienten mit ausgedehntem mediastinalem Lymphknotenbefall wird eine platinbasierte Radiochemotherapie empfohlen, die möglichst simultan appliziert werden sollte [4, 20]. Falls relevante Komorbiditäten vorliegen und/ oder der Allgemeinzustand reduziert ist, sollte die Chemotherapie sequenziell durchgeführt werden. Typischerweise werden zwei Zyklen Cisplatin plus Etoposid oder ein Vinkaalkaloid sowie die Radiatio mit einer Gesamtdosis von 60-66 Gy verabreicht [1, 3, 4].

Da das Stadium IIIB potenziell kurativ behandelbar ist, sollte bei gutem Allgemeinzustand des Patienten eine simultane cisplatinbasierte Radiochemotherapie, analog zum Stadium IIIA durchgeführt werden [1, 16, 21]. In ausgewählten Fällen mit T4 N0/1-Status kann eine operative Therapie mit adjuvanter Chemotherapie in Betracht gezogen werden [1, 4, 21]. Befindet sich der Patient jedoch in schlechtem Allgemeinzustand, hat gravierende Komorbiditäten oder einen relevanten Gewichtsverlust (> 10%) erlitten, sollte eine palliative Therapie angeboten werden [4, 21].

Im Stadium IV ist das NSCLC technisch inoperabel und die definitive Radiotherapie ist aufgrund der Größe bzw. Lage des Tumors meist nicht mehr möglich. Somit ist das Therapieziel nicht primär kurativ, sondern es wird ein palliatives Therapiekonzept verfolgt, bei dem die Reduktion klinischer Symptome im Vordergrund steht [1]. Hierfür wird bei Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand eine systemische Therapie durchgeführt. Wenn möglich wird eine platinbasierte Kombinationschemotherapie über 4-6 Zyklen, alternativ eine Monotherapie appliziert [1, 2, 4, 22, 23]. Außerdem können nach molekulargenetischer Untersuchung des Tumorgewebes alleine oder zusätzlich zur Chemotherapie neue Substanzen, wie z.B. EGFR-, ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren oder VEGF-Hemmer eingesetzt werden [24–27]. Beim Auftreten symptomatischer Skelettmetastasierung, Nachweis von Hirnmetastasen und zur palliativen, lokoregionären Kontrolle, z.B. bei einem den Hauptbronchus komprimierend wachsendem Tumor, ist eine Bestrahlung oder eine palliative Operation dieser Region(en) indiziert [1, 2, 23]. Im Falle eines Rezidivs ist die Wirksamkeit einer Zweitlinientherapie von verschiedenen Faktoren, wie z.B. Tumorentität und Patientenklientel abhängig. Daher sollte das weitere Vorgehen individuell entschieden werden [1].

1.3.3 Prognose

Das Lungenkarzinom ist weltweit die am häufigsten zum Tode führende Krebsart [28]. In Deutschland liegt das relative 5-Jahres-Überleben mit der Diagnose Lungenkrebs bei Männern bei 16%, bei Frauen bei 21%. Für die männliche Bevölkerung ist es somit die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung, für die weibliche die zweithäufigste [3, 6]. Insgesamt liegt das 5-Jahres-Überleben beim Lungenkarzinom bei ca. 15%, wobei der wichtigste Prognoseparameter das Stadium der Erkrankung ist [1, 4]. So liegt das mediane Überleben von Patienten mit einem NSCLC im Stadium IA unter adäquater Therapie bei 60 Monaten, das 5-Jahres-Überleben beträgt hier 50%. Im Vergleich dazu leben nach 5 Jahren nur noch 2% der Patienten mit NSCLC Stadium IV, das mediane Überleben beträgt 6 Monate [4].

1.4 Lungenmetastasen

1.4.1 Primärtumor

Nur wenige Patienten leben länger als ein Jahr nach Diagnosestellung eines metastasierten Malignoms [29]. Dabei sind Lunge und Leber, aufgrund ihrer dichten arterio-venösen und lymphatischen Gefäßversorgung, die zwei wichtigsten Zielorgane für Fernmetastasen [9]. So bilden sich bei 25-30% aller Malignompatienten Lungenfiliae aus [8, 30–32]. Diese stellen, noch vor dem primären Lungenkarzinom, die häufigste Form maligner Lungenrundherde dar [9]. In der Mehrzahl der Fälle erfolgt die Tumorzellverschleppung hämatogen, wodurch vor allem Tumore, die einen direkten venösen Abfluss in die Vena cava superior oder inferior besitzen, in die Lunge metastasieren wie z.B. das Mammakarzinom, Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs, das Nierenzell- oder tiefe Rektumkarzinom. Diese Metastasen sind meist peripher und subpleural gelegen und können oft als gut umschriebene Herde dargestellt werden [31]. Eine lymphogene Metastasierung, durch die nur 6-8% der Lungenfiliae entstehen, zeigt sich meist als diffuse Tumorzellausbreitung hilusnah im Lymphsystem der Lunge (Lymphangiosis carcinomatosa). Diese geht vor allem von Primärtumoren des Pankreas, des Magens, der Mamma, der Ovarien oder der Prostata aus [9]. Jedoch ist es prinzipiell bei jedem primären Malignom

möglich, dass sich Filiae in der Lunge bilden [8, 9]. Die am häufigsten in die Lunge metastasierenden Primärtumore sind in absteigender Reihenfolge das Hodenkarzinom, das Melanom, das Nebennieren- und Nierenzellkarzinom, das Osteo- und Weichteilsarkom, die Karzinome der Mamma, der Prostata, des Uterus, des Pankreas, des Kolorektums, des Oropharynx, der Harnblase, der Lunge, des Magens, der Zervix, der Leber bzw. der Galle und der Ovarien [9].

1.4.2 Therapie

Das therapeutische Vorgehen bei Lungenmetastasen ist zunächst von der Therapie des Primärtumors, vom Allgemeinzustand, dem Patientenwunsch sowie vom Ausmaß der Metastasierung abhängig. Dabei wird heute zwischen einer ausgedehnten Metastasierung, mit multiplen Filiae in verschiedenen Organsystemen, und einer Oligometastasierung, mit einzelnen Metastasen in nur einem Organ, unterschieden [33]. Dementsprechend sind auch die Therapieansätze unterschiedlich.

Bei einem Patienten mit fortgeschrittener Metastasierung wird in der Regel auf ein palliatives Therapiekonzept zurückgegriffen. Dieses umfasst, je nach Primärtumor, eine palliative systemische Therapie z.B. eine Chemo- oder Hormontherapie und bei symptomatischen Metastasen eine palliative lokale Behandlung wie eine Radiotherapie oder ein chirurgisches Vorgehen [24, 33, 34]. Aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes oder des Patientenwillens kann alternativ das Konzept der "bestmöglich supportiven Therapie" angewandt werden.

Liegt eine pulmonale Oligometastasierung vor, so wird, aufgrund des potenziell kurativen Therpieansatzes, ein aggressiveres therapeutisches Vorgehen angestrebt, um eine lokale Kontrolle zu erzielen [24, 34]. Toleriert der Patient eine Operation, kann der Primärtumor kontrolliert werden, ist die Fernmetastasierung auf die Lunge beschränkt und ist abzusehen, dass die Lungenfiliae komplett reseziert werden können, so stellt die chirurgische Resektion das Verfahren der Wahl dar [8, 27, 29–31]. Dabei sollte möglichst parenchymsparend gearbeitet werden, um eine adäquate pulmonale Funktion zu erhalten. Dennoch sollte das oberste Ziel die komplette Resektion (R0) aller Lungenfiliae sein, da dies den wichtigsten positiven Prognosefaktor darstellt, wie in einer Langzeitauswertung von 5206 Fällen durch die International Registry of Lung Metastases gezeigt wurde [35]. Das 5-Jahres-Überleben bei R0-Resektion betrug dabei 36% mit einem medianen Überleben von 35 Monaten, im Vergleich zu 13% mit medianem Überleben von 15 Monaten bei R1 Resektion. 70% der Patienten, bei welchen eine RO-Resektion gelang, überlebten 2 Jahre [35].

Jedoch ist ein Großteil pulmonal oligometastasierter Patienten nicht für eine Operation geeignet oder eine R0-Resektion ist technisch nicht möglich [7]. Um diesen Patienten eine bessere Prognose in Aussicht stellen zu können, werden alternative Therapiekonzepte mit dem Ziel der lokalen Kontrolle von Lungenmetastasen etabliert. Dabei wird vor allem auf interventionelle, ablative Verfahren und die lokale Radiotherapie zurückgegriffen [31]. Bei Ersterem werden bildgesteuert perkutane Sonden in das metastatische Gewebe eingebracht und eine lokale thermische Ablation evoziert. Dabei werden vor allem hochfrequenter Wechselstrom (RFA = Radiofrequenztherapie), elektromagnetische Wellen (Mikrowellenablation) oder flüssiger Stickstoff (Kryoablation) eingesetzt [9, 36]. Um eine komplette Nekrose des Herdes zu erzielen, sollte der Tumordurchmesser 3 cm nicht überschreiten. Mittels RFA wurden so 2-Jahres-Überlebensraten von 55-65% erzielt [32, 36].

Auch finden neuere Therapieansätze in der Radiotherapie, die bisher nur einen Stellenwert in der palliativen Behandlung von Lungenmetastasen hatte, Anwendung. So wurden in diversen Publikationen, die zwar ein heterogenes Patientenkollektiv und unterschiedliche Behandlungsalgorithmen umfassen, durchgehend vielversprechende Ergebnisse nach hypofraktionierter stereotaktischer Bestrahlung (SBRT) bei pulmonaler Oligometastasierung beschrieben [18, 24, 26, 27, 37, 38]. Vorteile der stereotaktischen Bestrahlung gegenüber der chirurgischen Resektion sind die ambulante Therapieoption, verkürzte Genesungsdauer und somit der mögliche zeitnahe Anschluss einer systemischen Therapie [27]. Außerdem ist sie unter Beachtung der Dosisbeschränkung für Risikoorgane wiederholt anwendbar [24]. Im Folgenden soll auf diese Therapiestrategie näher eingegangen werden.

1.5 Stereotaktische Radiochirurgie

1.5.1 Indikationen

Das Konzept der stereotaktischen Radiotherapie wurde 1951 erstmals zur präzisen, ablativen Einzeitbestrahlung intrakranieller Läsionen von Lars Leksell, einem schwedischen Neurochirurgen, am Karolinska Krankenhaus eingesetzt und dabei der Begriff Radiochirurgie geprägt [11, 18]. Seit den frühen 1990er Jahren wurde diese Bestrahlungstechnik von verschiedenen Arbeitsgruppen auf extrakranielle Ziele, im Sinne der stereotaktischen Body Radiotherapie (SBRT), übertragen und seither stetig weiterentwickelt [10, 11, 39, 40]. Zunächst wurde diese Technik vor allem zur lokalen Kontrolle von primären und oligometastatischen Lungen- und Lebertumoren, sowie benignen und malignen Tumoren der Wirbelsäule eingesetzt [11, 41]. Nachdem initial vielversprechende Ergebnisse publiziert wurden, verbreitet sich diese Methode bis heute stetig, so dass auch die Studienlage weiter gefestigt wird [11]. Die Indikation zur SBRT besteht aktuell vor allem bei funktionell inoperablen Patienten, die von einer lokalen Tumorkontrolle im Hinblick auf Lebensdauer und –qualität profitieren und die Durchführung einer stereotaktischen Bestrahlung bei ausreichender Lungenfunktion tolerieren [42].

Des Weiteren zeigt der Einsatz der stereotaktischen Bestrahlung für funktionell inoperable Patienten z.B. mit Karzinomen des Pankreas, der Niere, der Prostata, des Kopf-Hals-Bereiches, sowie bei adrenalen Metastasen und Oligometastasen verschiedener Organe in retro- und prospektiven Studien, bisher vielversprechende Ergebnisse [11].

1.5.2 Theoretische Ansätze zur Biologie

Im Rahmen der stereotaktischen Strahlentherapie, auch ablative Strahlentherapie oder Radiochirurgie genannt, werden in einer oder wenigen Fraktionen zielgenau hohe Strahlendosen verabreicht, die mindestens gleichwertig zu Gesamtdosen der konventionell fraktionierten Strahlentherapie wirken sollen [12]. Um die Effektivität verschiedener Dosis- und Fraktionierungsschemata zu vergleichen, hat sich die biologisch effektive Dosis (BED) in der klinischen Anwendung bewährt [11, 38, 39, 41, 43–45]. Diese wird anhand einer mathematischen Formel berechnet, welche den Zellschaden, sowohl von Tumor- als auch normaler Gewebszellen, nach Strahlenexsposition beschreibt [41, 44]. Dabei wird das Linear Quadratische Model (LQ-Model) zugrunde gelegt, welches die verabreichte Dosis pro Fraktion (d), die Anzahl der Fraktionen (n), die Gesamtdosis (d x n) und einen gewebespezifischen Faktor (α/β -Verhältnis) berücksichtigt, der auf der biologischen Teilungsrate (schnell vs. langsam) basiert. Da Tumorzellen eine hohe Teilungsrate aufweisen, wird für das α/β -Verhältnis ein Wert von 10 Gy angenommen [39, 40].

$$BED(Gy) = d x n x \left[1 + \frac{d}{(\frac{\alpha}{\beta})}\right] [45]$$

Hieraus ergibt sich eine kontinuierlich krümmende Zell-Überlebenskurve (Dosis-Wirkungs-Beziehung) [45]. Jedoch wurde bei in vitro und in vivo Experimenten nach Verabreichung einer bestimmten radiogenen Schwellendosis (6-10Gy) ein lineares Zell-Überleben beobachtet [44, 45]. Dies führte zu einer kontroversen Diskussion ob das LQ-Model adäguat sei um Hochdosisregime zu vergleichen, da, besonders bei hohen Einzelfraktionen, die Zellzerstörung wahrscheinlich überschätzt wird [11, 37, 44, 46]. Diverse Modifikationen dieser Gleichung für Hochdosisregime wie z.B. das generalisierte LQ-Model, das LQ-L-Model oder das Model der universalen Überlebenskurve wurden entworfen. Jedoch erwies sich bisher keines als eindeutig überlegen [11, 44]. Da akzeptable Berechnungen mit dem LQ-Model bis Dosen hin zu 18 Gy oder sogar 25 Gy pro Fraktion erzielt wurden [44], findet es in den meisten Publikationen weiterhin Anwendung bis eine exaktere Methode zur Verfügung steht [11, 40, 44, 46]. Das LQ-Model begründet sich vor allem auf der Annahme, dass ionisierende Strahlung zu DNA-Schäden, wie letalen Doppelstrangbrüchen und potenziell reparablen Einzelstrangbrüchen, führt [11, 37, 38]. Jedoch kommt es bei Verabreichung höherer Strahlendosen zum einen zu mehr letalen DNA-Schäden als bei niedrigeren Einzeldosen [11, 24, 37, 38] und zum anderen werden weitere Effekte z.B. an Endothelzellen, der Gewebevaskularisation sowie der Immunantwort beobachtet [11, 34]. Im Tiermodell wurde gezeigt, dass Einzeldosen von über 10 Gy zu Veränderungen des Gefäßendothels führen. Dabei entstehen, durch die Hydrolyse von Sphingophospholipiden, Ceramide, welche als Second Messenger fungieren und die

Apoptose dieser Zellen anregen [11, 34, 41, 47]. Zusätzlich wird bei hohen lokalen Einzeldosen die Angiogenese unterbunden, was zu einer Minderperfusion und konsekutiv zu einem Absterben der Tumorzellen führt [34, 41]. Zusätzlich wird bei Hochdosisregimen sowohl die angeborene, als auch die adaptive Immunantwort aktiviert [41]. Beispielsweise werden durch die Wirkung hoher Strahlendosen Zellnekrosen induziert, was zur Freisetzung von proinflammatorischen Zyto- und Chemokinen führt [41, 47]. Außerdem finden die Reifung dendritscher Zellen, eine verstärkte Expression von MHC-I-Oberflächenmolekülen sowie ein vermehrtes T-Zell-Priming statt. Im Tiermodell zeigte sich nicht nur die Remission des bestrahlten Tumors selbst, sondern zusätzlich die Remission von Fernmetastasen durch den sogenannten Abscopal-Effekt [11, 37, 41, 47].

1.5.3 Bestrahlungstechniken

Mit Hilfe spezialisierter Technik und genauer Planung ist es möglich hohe Strahlendosen präzise in wenigen Fraktionen zu applizieren und hierdurch einen steilen Dosisgradienten zwischen Zielvolumen und umgebendem Gewebe zu erreichen [12, 39, 40]. Trotz dieser eindeutigen Zielstellung sind in Publikationen unterschiedliche Ansätze zur Durchführung der stereotaktischen Bestrahlung von Lungentumoren zu finden [48, 49].

Um Risikoorgane zu schonen, sollte das Zielvolumen (PTV = planning target volume) bis auf einen schmalen Sicherheitssaum auf den Tumor begrenzt sein [11, 18, 49]. Somit ist es essenziell diesen genau zu detektieren, um eine zielgenaue Bestrahlung gewährleisten zu können [18]. Eine Herausforderung stellt die Atemverschieblichkeit dar, die eine Tumorbewegung während der Bestrahlungssitzungen nach sich zieht [18, 49]. Diese muss sowohl während der Bestrahlungsplanung, als auch während der Dosisapplikation berücksichtigt werden. Hierfür steht eine Reihe an Techniken zur Verfügung, die alleine oder in Kombination eingesetzt werden können. Zum einen wird versucht durch Immobilisierung des Patienten z.B. mit Hilfe eines stereotaktischen Körperrahmens in Verbindung mit einer Vakuummatratze, die Beweglichkeit zu reduzieren [18, 49]. Zusätzlich kann mittels mechanischer Abdominalpresse, einem speziellen Korsett oder Luft-Anhalte-Techniken, die Atmung supprimiert werden [11, 18, 49]. Wird kein Körperrahmen eingesetzt, ist es wichtig für die Zielgenauigkeit eine exakte Reproduzierbarkeit der Patientenlagerung und -fixierung zu gewährleisten [18, 42, 49]. Zusätzlich ist es erforderlich, mittels mobilen oder am Bestrahlungsgerät installierten bildgebenden Verfahren z.B. Cone Beam CT, eine Verifizierung der exakten Tumorposition vor jeder Bestrahlungssitzung durchzuführen [18, 42, 49]. Ein weiterer Ansatz ist die Erfassung der Tumorbewegung entweder durch Registrierung des Tumors selbst, mittels eines implantierten röntgendichten Markers [11, 18, 42, 49] oder eine atemgetriggerte Bestrahlung. Hierbei wird unter Detektion des Atemzyklus während einer definierten Atemphase (meist tiefe Exspiration) bestrahlt [11, 42, 49]. Alternativ kann die Atemverschieblichkeit des Tumors initial berücksichtigt werden, indem bereits im Planungs-CT, z.B. mittels 4D-CT, alle Phasen des Atemzyklus erfasst werden und ein ITV (internal target volume) generiert wird, welches die Tumorlage in allen Atemphasen vereint [10, 11, 39, 40] (näheres in 3.1).

Um die geforderte Konformalität, d.h. eine präzise Applikation der Strahlendosis auf das Zielvolumen unter Schonung des Normalgewebes und der Risikoorgane, umsetzten zu können, muss ein 3-D-Planungsprogramm verwendet werden [42]. Hiermit werden ca. 5 bis 15 koplanare, non-koplanare Bestrahlungsfelder oder Rotationsfelder [11, 39] so arrangiert, dass sie im Tumor konvergieren, um dort die maximale Dosis zu erzielen. Zur Schonung des angrenzenden Normalgewebes sollten möglichst keine Feld-Überschneidungen außerhalb des Isozentrums bestehen [11, 49]. Zusätzlich kann dieser Effekt, vor allem bei irregulären Zielvolumina, durch eine individuelle Feldformung mittels Multileafkollimator unterstützt werden [11, 42].

Die Dosis wird bei der SBRT auf eine das Zielvolumen umgebende Isodosenlinie, i.d.R 60-90% Isodosis, definiert. Hierdurch wird das Zielvolumen vollständig erfasst und eine Dosisheterogenität erreicht. Zielstellung sind hohe Dosen im Isozentrum (105% bis >150% der das PTV umfassenden Dosis [46]) und ein steiler Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens [10, 11, 18]. Bis heute besteht jedoch kein Konsens über ein optimales Dosis-Fraktionierungsschema [10, 18, 34, 48]. Lediglich eine maximal tolerierbare Gesamtdosis von 60-66 Gy verabreicht in 3 Fraktionen, sowie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit höheren lokalen Kontrollraten bei gesteigerter Dosis, wurde in Dosis-Eskalationsstudien beobachtet [50–54].

Schließlich kommen, je nach Applikationsform der SBRT, Linearbeschleuniger spezieller Bauart zur Anwendung. So können entweder herkömmliche Linearbeschleuniger, die mit zusätzlichem Equipment wie z.B. einem integrierten CT ausgestattet wurden, zum Einsatz kommen. Alternativ existieren speziell für die SBRT entwickelte robotergestützte Linearbeschleuniger z.B. CyberKnife [11, 12, 39].

1.5.4 Nebenwirkungen

Bestehende Studien zeigen eine gute Verträglichkeit der stereotaktischen Behandlung von Lungentumoren. Nur selten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf [10, 17, 24, 33, 34, 39, 46, 48, 50, 51, 55, 56]. Da ein Dosis-Volumen-Bezug angenommen wird, ist zum einen die Größe und Lage der zu bestrahlenden Region, zum anderen die erwartete Dosisverteilung und die verabreichte Einzel- und Gesamtdosis zu beachten [24, 25, 42, 43]. Vorsicht sollte bei größeren (> 50cm³) und solchen Bestrahlungsvolumina geboten sein, die in relativer Nähe zu zentralen Risikoorganen, wie Trachea, Hauptbronchien, großen Gefäßen, Ösophagus und Rückenmark liegen. Hier sollte das Bestrahlungsregime entsprechend angepasst werden [17, 25, 40, 43, 46, 48]. Durch die SBRT induzierte Entzündungen dieser Organe, können sich akut z.B. als Hustenreiz, Schluckbeschwerden oder Schmerzen äußern. Chronisch können in Einzelfällen stenosierende Vernarbungen mit nachgeschalteter Atelektase [25] und daraus resultierender Lungenfunktionseinschränkung, Hämoptysen, Blutungen, Ulzerationen, Fisteln und

Rückenmarksmyopathien auftreten [11, 39, 40, 42]. Ebenso muss bei peripher gelegenen Tumoren die Dosis ggf. an benachbarte Risikoorgane wie die Haut, Brustwand, angrenzende Rippen, Plexus brachialis, Subcosaltnerven und Nervus vagus zur Vermeidung von Dermatitiden, Myositiden, (chronischen) Brustwandschmerzen, Pleuraerguss, Rippenfrakturen und Neuropathien [10, 11, 24, 39, 51, 56–58] angepasst werden. Jedoch existieren für die SBRT noch keine allgemeingültigen Toleranzdosen in Bezug auf gesundes Gewebe [17, 46, 49, 53, 59]. Diese werden in Analogie zu Erfahrungen aus der konventionellen Strahlentherapie anhand der BED übertragen [17, 42]. Das diesbezüglich best-untersuchte Gewebe ist die Lunge selbst, da hier nach SBRT am häufigsten Veränderungen beobachtet werden [39, 46, 55]. So können in bis zu 90% der Fälle Dichteunterschiede, vor allem im und um den Hochdosisbereich, im CT-Thorax gefunden werden. Dennoch bleibt dies bei der Mehrzahl der Patienten klinisch asymptomatisch [24, 39, 60].

Weniger als 8% der Patienten entwickeln behandlungsbedürftige Lungenparenchymschäden (CTCAE-Toxizität ≥ Grad II) [17, 39, 42, 49, 51]. Dabei wird zwischen zwei Formen unterschieden. Die akute radiogene Pneumonitis tritt innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der Bestrahlung auf, wohingegen sich die chronische Bestrahlungsfibrose erst später, d.h. mehr als 6 Monate post radiationem, zeigt [39, 43]. Allerdings entwickelt sich eine radiogene Pneumonitis häufig zu einer chronischen Fibrose, was konsekutiv zum Funktionsverlust des betroffenen Lungenareals führt [43, 55]. Daher muss besonders bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion z.B. bei schwerer COPD abgewogen werden, ob die SBRT toleriert wird [5, 40, 42]. Insgesamt ist jedoch höchstens eine geringe Veränderung der Lungenfunktion mittels SBRT behandelter Patienten zu beobachten [39, 61, 62]. Zur Vermeidung behandlungsbedürftiger Pneumonitiden (CTCAE-Toxizitätsgrad ≥ II) hat sich in Studien eine Einschränkung des Lungenvolumens, das mit 20 Gy oder mehr exponiert wird (V20) bewährt [10, 46, 46, 59]. Ob patientenbezogene Faktoren, wie z.B. Alter, Komorbiditäten oder die initiale Lungenfunktion, einen Einfluss auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach SBRT haben, wird zurzeit kontrovers diskutiert [5, 40, 43, 62]. Letztlich sind Langzeiteffekte, die durch Dosiseskalation im Rahmen einer stereotaktischen Bestrahlung der Lunge hervorgerufen werden, noch unbekannt. [55]

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Patientendaten

An der Klinik für Strahlentherapie (KSTR) der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg werden seit Dezember 2000, Patienten mit Lungentumoren stereotaktisch bestrahlt. Für die vorliegende retrospektive Analyse wurden die Daten von 43 Patienten mit primärem Bronchialkarzinom und 40 Patienten mit Lungenmetastasen herangezogen, die bis einschließlich Oktober 2013, mit dieser Methode behandelt wurden.

Da bei einem Patienten mit primärem Bronchialkarzinom zwei Lungenrundherde gleichzeitig vorlagen, die beide einer stereotaktischen Behandlung unterzogen wurden, finden sich in dieser Gruppe 44 mit SBRT behandelte Tumore. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung in diesem Kollektiv lag zwischen 52 und 85 Jahren, wobei das mittlere Behandlungsalter 72 Jahre betrug. Insgesamt wurden 30 (69,8%) Männer und 13 (30,2%) Frauen mit primärem Bronchialkarzinom stereotaktisch behandelt. Um den Allgemeinzustand der Patienten vor Bestrahlungsbeginn vergleichen zu können, wurde der Karnofsky-Index herangezogen. Dieser betrug zwischen 50% und 100%, wobei im Mittel ein Karnofsky-Index von 70% vorlag. Die Gruppe der Lungenmetastasen umfasst hingegen 45 Tumore, die stereotaktisch bestrahlt wurden, da hier bei fünf Patienten zwei Herde gleichzeitig, bzw. mit einem Tag zeitversetzt, therapiert wurden. Im Mittel waren die Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung 65 Jahre alt, wobei der jüngste Patient 10 Jahre und der älteste 89 Jahre alt war. Dieses Patientenkollektiv umfasste 26 (65 %) Männer und 14 (35 %) Frauen. Auch hier wurde der Karnofsky-Index zur Vergleichbarkeit des Allgemeinzustandes herangezogen, der zwischen 50% und 90%, im Mittel bei 75% lag **(Tabelle 3)**.

	Primäres NSCLC	Lungenmetastasen	
Patientenanzahl	43	40	
Tumoranzahl	44	45	
Bestrahlungsalter			
Median/ Mittelwert	71,5 Jahre/ 72,6 Jahre	69,2 Jahre/ 65,4 Jahre	
Minimum/ Maximum	52,3 Jahre/ 85,2 Jahre	10,0 Jahre/ 88,9 Jahre	
Geschlecht			
männlich	30 (69,8%)	26 (65%)	
weiblich	13 (30,2%)	14 (35%)	
Karnofsky-Index			
(Median/ Mittelwert)	70/ 70	75/74	
50	4,7 %	5,3 %	
60	23,3 %	15,8 %	
70	44,2 %	28,9 %	
80	25,6 %	34,2 %	

	Primäres NSCLC	Lungenmetastasen	
90	0	15,8 %	
100	2,3 %	0	

Tabelle 3: Parameter zur Patientencharakteristik aufgeschlüsselt in die Gruppen primäres Bronchialkarzinom und Lungenmetastasen

2.1.2 Tumordaten

Die Gruppe der Patienten, die aufgrund eines primären Bronchialkarzinoms behandelt wurden, umfasste insgesamt 44 stereotaktisch bestrahlte Tumoren. Nach histologischer Differenzierung stellten sich 21 (47,7%) als Plattenepithelkarzinome, 16 (36,4%) als Adenokarzinome und ein (2,3%) großzelliges Karzinom heraus. Bei sechs (13,6%) Tumoren blieb die histologische Entität unbekannt. 32 (72,7%) der primären Bronchialkarzinome waren peripher und 12 (27,3%) zentral lokalisiert. Der maximale Tumordurchmesser im Planungs-CT betrug zwischen 1,0 und 9,0 cm, wobei der Median bei 3,0 cm lag. Bei 35 (79,5%) Patienten lag ein solitäres Bronchialkarzinom vor, bei 9 Patienten (20,5%) lag zur gleichen Zeit noch mindestens ein weiterer Tumor vor.

Die Lungenmetastasen-Gruppe setzte sich aus 45 Tumoren zusammen, wobei 13 (28,9%) Filiae eines kolorektalen Karzinoms waren, jeweils 9 (20%) von einem NSCLC oder Nierenzellkarzinom ausgingen und 14 (30,9%) von einem "anderen" Primarius wie Ösophaguskarzinom (8,8%), Mammakarzinom (6,7%), Karzinom des Kopf-/Halsbereichs (4,4%), SCLC (2,2%), Harnblasenkarzinom (2,2%), Ovarialkarzinom (2,2%) oder malignem fibrösem Histiozytom (2,2%) stammten. Histologisch konnten 11 (24,2%) als Plattenepithelkarzinom und 18 (40%) als Adenokarzinom identifiziert werden. Bei 7 (15,6%) der Lungenmetastasen lag eine "andere" histologische Differenzierung, wie klarzelliges Karzinom (6,7%), Sarkom (6,7%) oder kleinzelliges Bronchialkarzinom (2,2%) vor. Bei 9 (29%) Tumoren blieb die Histologie unbekannt. Lokalisiert waren 19 (42,2%) der Lungenmetastasen peripher, die restlichen 26 (57,8%) lagen zentral. Der maximale Tumordurchmesser im Planungs-CT lag zwischen 0,7 und 7,0 cm, wobei sich der Median bei 2,8 cm und der Mittelwert bei 2,96 cm befand. In 12 Fällen (26,7%) handelte es sich um eine solitäre Metastase. Zweimal (4,4%) lagen insgesamt 2 Filiae vor, in 8 Fällen (17,8%) hatte der Patient insgesamt 3 Metastasen, in 11 (24,2%) Fällen lagen insgesamt 4 Filiae vor und in 13 (28,9%) Fällen waren 5 oder mehr Metastasen bekannt. Bei 41 (91,1%) der Patienten war der Primärtumor der zugrundeliegendenLungenmetastase zum Zeitpunkt der Bestrahlung kontrolliert, bei den restlichen 4 Fällen war dies nicht der Fall (Tabelle 4.).

	Primäres NSCLC	Lungenmetastasen
Tumoranzahl	44	45
Primarius		
Kolorektales Karzinom	-	13 (28,9%)
NSCLC	-	9 (20%)
Nierenzellkarzinom	-	9 (20%)
Ösophaguskarzinom	-	4 (8,8%)
Mammakarzinom	-	3 (6,7%)
Karzinom des Kopf-/Halsbereichs	-	2 (4,4%)
SCLC	-	1 (2,2%)
Harnblasenkarzinom	-	1 (2,2%)
Ovarialkarzinom	-	1 (2,2%)
Malignes fibröses Histiozytom	-	1 (2,2%)
Histologie		
Plattenepithelkarzinom	21 (47,7%)	11 (24,2%)
Adenokarzinom	16 (36,4%)	18 (40%)
Großzelliges Karzinom	1 (2,3%)	-
Klarzelliges Karzinom	-	3 (6,7%)
Sarkom	-	3 (6,7%)
SCLC	-	1 (2,2%)
nicht bekannt	6 (13,6%)	9 (20%)
Tumorlokalisation	32 / 12	19 / 26
(peripher/zentral)	72,7% / 27,3%	42,2% / 57,8%
Maximaler Tumordurchmesser (cm)		
Minimum/Maximum	1,0 / 9,0	0,7 / 7,0
Median/Mittelwert	3,0 / 3,5	2,8 / 2,96
Solitärer Tumor bzw. Metastase	35 / 9	11 / 29
(ja/nein)	79,5% / 20,5%	27,5% / 72,5%
2 Metastasen insgesamt		1 (2,5%)
3 Metastasen insgesamt	-	7 (17,5%)
4 Metastasen insgesamt	-	11 (27,5%)
≥ 5 Metastasen insgesamt	-	10 (25,0%)

Tabelle 4: Parameter zur Tumorcharakteristik aufgeschlüsselt in die Gruppen primäres Bronchialkarzinom und Lungenmetastasen

2.1.3 Therapiedaten

In der Gruppe der Patienten mit primärem Bronchialkarzinom wurde bei 24 (54,5%) Patienten die SBRT als Erstlinientherapie angewandt. Die übrigen 20 (45,5%) Patienten wurden im Rahmen einer Folgetherapie stereotaktisch bestrahlt. 16 (36,5%) Patienten erhielten vor der SBRT eine Chemotherapie. Nur ein Patient (2,3%) wurde simultan zur SBRT systemisch therapiert. Bei 6 (13,6%) Patienten wurde nach SBRT eine Chemotherapie appliziert, bei weiteren 6 (13,6%) Patienten war nicht bekannt ob und wann sie eine Chemotherapie erhielten.

Die Größe des PTV variierte zwischen 7,4 ccm und 355,0 ccm, wobei der Median bei 38,5 ccm und der Mittelwert bei 65,6 ccm lagen. Die applizierte BED reichte von 43,2 Gy bis 80 Gy, wobei im Median 65,6 Gy und im Mittel 66,8 Gy appliziert wurden. Am PTV-Rand wurden Strahlendosen zwischen 4,6 Gy und 9,7 Gy erreicht, dabei lag der Median bei 8,7 Gy und der Mittelwert bei 7,8 Gy. Das Dosismaximum variierte von 5,4 Gy bis 11,1 Gy, wobei im Median 10,0 Gy und im Mittel 8,9 Gy erreicht wurden.

In der Gruppe der Patienten mit Lungenmetastasen wurde die SBRT bei 2 (4,4%) Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie, bei 43 (95,6%) Patienten als Folgetherapie eingesetzt. Chemotherapiert wurden 30 (66,7%) Patienten vor der stereotaktischen Bestrahlung, 11 (24,4%) Patienten nach SBRT und bei 14 (31,1%) Patienten war nicht bekannt, ob und wann sie eine Chemotherapie erhielten. Das PTV reichte von 1,2 ccm bis 234,6 ccm, wobei der Median bei 15,9 ccm und der Mittelwert bei 40,5 ccm lag. Die BED variierte zwischen 33,6 Gy und 80 Gy. Der Median lag hier bei 60,0 Gy und der Mittelwert bei 63,0 Gy. Am PTV-Rand wurden Strahlendosen von 4,2 Gy bis 19,3 Gy appliziert. Der Median lag hier bei 9,1 Gy und der Mittelwert bei 8,2 Gy. Es wurde ein Dosismaximum von 4,4 Gy bis 20,9 Gy erreicht, wobei der Median bei 10,2 Gy und der Mittelwert bei 9,3d Gy lag **(Tabelle 5)**.

	Primäres NSCLC	Lungenmetastasen
Therapieabfolge		
SBRT als Erstlinientherapie	24 (54,5%)	2 (4,4%)
SBRT als Folgetherapie	20 (45,5%)	43 (95,6%)
Chemotherapie vor SBRT	16 (36,5%)	30 (66,7%)
Simultane Chemotherapie	1 (2,3%)	
Chemotherapie nach SBRT/	6 (13,6%)/	11 (24,4%)/
nicht bekannt	6 (13,6%)	14 (31,1%)
PTV (ccm)		
Minimum/Maximum	7,4 / 355,0	1,2 / 234,6
Median/Mittelwert	38,5 / 65,6	15,9 / 40,5
BED (Gy)		
Minimum/Maximum	43,2 / 80,0	33,6 / 80
Median/Mittelwert	65,6 / 66,8	60,0 / 63,0

	Primäres NSCLC	Lungenmetastasen
Dosis am PTV-Rand (Gy)		
Minimum/Maximum	4,6 / 9,7	4,2 / 19,3
Median/Mittelwert	8,7 / 7,8	9,1 / 8,2
Dosismaximum (Gy)		
Minimum/Maximum	5,4/11,1	4,4/ 20,9
Median/Mittelwert	10,0/ 8,9	10,2/ 9,3

Tabelle 5: Parameter zur Therapiecharakteristik aufgeschlüsselt in die Gruppen primäres Bronchialkarzinom und Lungenmetastasen

2.1.4 Nachsorgedaten

Die Dauer der Nachsorge erstreckte sich über den Zeitraum vom ersten Bestrahlungstag bis zur letzten Nachsorgeuntersuchung. Bei frühzeitig aus der Nachsorge ausgeschiedenen oder verstorbenen Patienten wurde hier der letzte wahrgenommene Nachsorgetermin als Endpunkt definiert.

In der Gruppe der Patienten mit primärem Bronchialkarzinom wurde zwischen 0,1 und 79,7 Monate nachgesorgt, wobei der Median bei 16,0 Monaten und der Mittelwert bei 19,5 Monaten lag. In der Gruppe der Patienten mit Lungenmetastasen dauerte die Nachsorge zwischen 0,1 und 59,7 Monate. Im Median wurden 10,3 Monate und im Mittel 14,3 Monate nachgesorgt. Einen Überblick über die Nachsorgedauer gibt **Tabelle 6**:

	Primäres NSCLC	Lungenmetastasen
Nachsorgedauer (Monate)		
Minimum / Maximum	0,1 / 79,7	0,1 / 59,7
Median / Mittelwert	16,0 / 19,5	10,3 / 14,3

Tabelle 6: Parameter zur Nachsorgecharakteristik aufgeschlüsselt in die Gruppen primäres Bronchial-
karzinom und Lungenmetastasen

2.2 Methodik der Stereotaktische Bestrahlung

2.2.1 Vorbereitungen am Patienten

Eine exakte Erfassung des Lungenherdes ist Voraussetzung zur erfolgreichen stereotaktischen Bestrahlung. Um dies zu gewährleisten muss ein Motion-Management erarbeitet werden, welches Bewegungen des Patienten und des Tumors während des Planungs-CTs und der Bestrahlung minimiert beziehungsweise einkalkuliert [12]. Dafür wird, nachdem der Patient über das Vorgehen aufgeklärt wurde und schriftlich eingewilligt hat, ein 4D-CT für die Bestrahlungsplanung erstellt. Die vierte, zeitliche Dimension wird durch die Atmung des Patienten und die daraus resultierende Mobilität von anatomischen Strukturen, so auch des Tumors, vor allem in cranio-caudaler Richtung bestimmt [63–66]. So können Bewegungsartefakte reduziert und eine präzise Planung des Zielvolumens und der Risikoorgane vorgenommen werden [65,

67]. Damit die Atemlage später mit den entsprechenden CT-Bildern korreliert werden kann, muss sie zunächst detektiert werden. Dafür wird ein sogenanntes Atem-Gating-System eingesetzt. An der Strahlentherapie der Uni Magdeburg wird ein System von Anzai verwendet, das auch in verschiedenen Publikationen zuverlässig und effektiv eingesetzt wurde, um die Atembewegungen in Korrelation zur Tumorbewegung während des Planungs-CT und auch der Radiotherapie selbst anzuzeigen [64-66, 68]. Dabei befindet sich ein Drucksensor in einem elastischen Oberbauchgürtel, der so die Druckveränderungen durch Auslenkungen des Abdomens und des Thorax während des Atemzyklus registriert. Diese werden in eine Atemkurve übersetzt. Der Gürtel inklusive Sensor wird dem Patienten bei entkleidetem Oberkörper angelegt. Anschließend wird er, soweit möglich, mit elevierten Armen gelagert, damit diese nicht in die potenziellen Bestrahlungsfelder eingeschlossen werden. Ein Kombiboard, welches sich auf dem Bestrahlungstisch befindet, kann durch ein mehrstufiges Klick-Rast-System an Kopflagerkissen, Armhaltern, Schulterstützen und Gesäßbremse individuell an den Patienten angepasst werden. Dies gewährleistet zum einen eine stabilere und bequemere Liegeposition und zum anderen macht es die Patientenlagerung hierdurch reproduzierbar. Zudem werden, mit Hilfe eines externen Laser-Koordinatensystems, insgesamt drei Hilfspunkte am Thorax des Patienten bestimmt, die mit Hilfe von Tusche und einer Lanzette eintätowiert werden. Diese werden so gewählt, dass jeweils einer auf der mittleren Axillarlinie rechts und links, sowie auf der vorderen medianen Linie des Rumpfes liegt. Anschließend werden die Tattoo-Punkte mit röntgendichten Klebchen, SO genannten CT-Spots, versehen und eine CT-Übersichtsaufnahme des Thorax erstellt. Nun wird der Bereich festgelegt, der als 4D-Planungs-CT gefahren werden soll. Er muss sowohl den Tumor, als auch die drei Hilfspunkte enthalten. Dies ist essenziell, da sich Geraden, die man durch diese drei Punkte legt in einem Referenzpunkt schneiden. Dieser wird benötigt um das CT und später auch das Bestrahlungsgerät hieran zu "nullen" und somit den Zielbereich erneut präzise einstellen zu können.

Sind alle Kriterien erfüllt, wird die Patientenlagerung protokolliert und fotodokumentiert, um eine genaue Reproduzierbarkeit gewährleisten zu können. Schließlich wird das Planungs-CT in 3 mm Schichten angefertigt und gleichzeitig die Atemkurve dokumentiert, während der Patient normal atmet. Um das retrospektive Gating zu komplettieren, müssen an den Wendepunkten der Atemkurve noch Synchronisationspunkte kontrolliert und evtl. korrigiert werden. Diese markieren jeweils die maximale In- und Exspiration, so dass später die CT-Sequenzen nach entsprechender Atemlage sortiert werden können [65]. Mit diesem Respirations-korrelierten CT (RCCT) können atembedingte Bewegungsartefakte reduziert, sowie die Bestrahlungsplanung und die Dosisapplikation präzisiert werden [65, 66]. Dies ist essenziell, um das zu bestrahlende Volumen so gering wie möglich zu halten und die Vorteile der stereotaktischen Bestrahlung gewährleisten zu können: Ausreichend hohe Dosen zu applizieren und trotzdem das umliegende Gewebe zu schonen.

2.2.2 Planung

Ein Ziel der Bestrahlungsplanung ist es, einen möglichst hohen Dosisgradienten zwischen Tumor und umgebendem, gesundem Gewebe aufzubauen. Dafür werden zunächst die Bilddaten des Planungs-CT in das dreidimensionale Planungsprogramm überspielt. Hierbei werden die Sequenzen entsprechend der Atemlage (Inspiration, Atemmittellage, Exspiration) sortiert. Anschließend wird der Referenzpunkt mit Hilfe der drei röntgendicht markierten Hilfspunkte festgelegt. Außerdem werden Risikoorgane wie z.B. das Rückenmark, an den Tumor grenzende Rippen und das gesunde Lungengewebe gekennzeichnet. Auch das zu behandelnde Volumen wird schichtweise und zunächst ohne Sicherheitssaum umgrenzt (GTV = gross tumor volume). Dies wird in allen atemkorrelierten CT-Sequenzen, d.h. in maximaler Inspiration, in Atemmittellage und in maximaler Exspiration durchgeführt und anschließend fusioniert, so dass man das internal target volume (ITV) erhält, welches die atemabhängige Tumorverschiebung berücksichtigt. Um schließlich das Planungszielvolumen (PTV) festzulegen, wird zusätzlich noch ein Randsaum von 3 mm in allen drei Raumebenen um das ITV gelegt, um eine mögliche mikroskopische Tumorausbreitung abzudecken und etwaigen Bestrahlungs- und Lagerungsungenauigkeiten vorzubeugen. Hiervon ausgenommen werden evtl. erreichte Risikoorgane. Ist das Tumorvolumen sehr klein, kann der Randsaum auf bis zu 5 mm erweitert werden.

Mit dem Ziel, das umgebende Normalgewebe im Strahlengang weitgehend zu schonen, werden eine Vielzahl von Bestrahlungsfeldern aus allen Richtungen des Raumes festgelegt. Je nach Strahlenvorbelastung, Alter, Allgemeinzustand und Prognose des Patienten wird die Gesamtdosis pro Fraktion äquivalent auf 6-10 kleinere Bestrahlungsfelder aufgeteilt. Diese Stehfelder werden rings um das Isozentrum des Zielvolumens, welches dessen Drehachse darstellt, verteilt. Die Einstrahlrichtungen werden dabei so gewählt, dass jedes Feld einen möglichst kurzen Weg zum PTV aufweist, einzelne Felder nicht opponierend zueinander liegen und Risikoorgane, wenn sie nicht komplett geschont werden können, möglichst nur in Ausstrahlrichtung liegen. Da alle Bestrahlungsfelder das PTV umfassen, sich im umliegenden Gewebe jedoch nicht überschneiden sollten, kann eine hohe Dosis im PTV erzielt werden, die zu dessen Rand hin steil abfällt. Somit wird das umliegende Gewebe geschont, da es nur einen Bruchteil (1/6-1/10) der Gesamtdosis abbekommt. Dabei wird eine inhomogene Dosisverteilung im Zielvolumen in Kauf genommen.

Die das PTV umschließende Isodosis wurde auf 90% geplant, wobei das Maximum der Dosis im Isozentrum appliziert wird. Zur Berechnung der Isodosenverteilung wurde im Beobachtungszeitraum der Pencil-Beam-Algorithmus angewandt und eine Strahlenenergie von 18 MV gewählt. Das Fraktionierungsschema wurde individuell, je nach Zielvolumen-Größe und –Lage zu anderen kritischen Strukturen gewählt. In der Regel wurde jeden zweiten Tag eine Einzelbestrahlung (= Fraktion) vorgenommen. Eine Übersicht über die applizierten Fraktionierungsschemata gibt **Tabelle 7**:

Fraktionierungsschema	BED auf PTV (Gy)	primäres NSCLC	Lungenmetastasen
4 / 10 Gy	80,0	15 x	15 x
6 / 7 Gy	71,4	5 x	2 x
5 / 7,5 Gy	65,6	3 x	4 x
3 / 10 Gy	60,0	9 x	8 x
1 / 20 Gy	60,0	-	1 x
5 / 7 Gy	59,5	3 x	1 x
6 / 6 Gy	57,6	2 x	1 x
4 / 7,5 Gy	52,5	1 x	5 x
4 / 6 Gy	48,0	-	3 x
6 / 5 Gy	45,0	2 x	-
3 / 8 Gy	43,2	1 x	2 x
5 / 5 Gy	37,5	1 x	2 x
3 / 7 Gy	35,7	1 x	-
6 / 4 Gy	33,6	-	1 x

Tabelle 7: Fraktionierungsschemata mit entsprechender BED und Häufigkeit der Anwendung

Neben den sich ändernden Einstrahlwinkeln sorgt eine individuelle Anpassung des Bestrahlungsfeldes für eine Schonung des umliegenden Gewebes. Dafür wird ein Multileaf Kollimator, eine strahlenabsorbierende Blende, die aus einer Vielzahl parallel laufender, beweglicher Lamellen besteht, für jedes Bestrahlungsfeld programmiert. Durch Verschiebung der 5 mm breiten Lamellen, wird eine Art Schablone erzeugt, die entsprechend dem Zielvolumen konturiert ist und den Behandlungsstrahl an dieses anpasst. So wird eine hohe Konformität zwischen Dosisverteilung und Zielvolumen erreicht.

Damit das Isozentrum des Zielvolumens mit dem Isozentrum des Bestrahlungsgerätes zur Deckung gebracht werden kann, muss die dreidimensionale Verschiebung zwischen Referenzpunkt und Isozentrum des Zielvolumens berechnet werden. Anhand dessen wird der Tischvorschub nach lateral, longitudinal und in die Höhe berechnet.

2.2.3 Durchführung der Bestrahlung

Um die geplante Dosisverteilung gewährleisten zu können, muss vor jeder Einzeldosis das Zielvolumen präzise eingestellt werden. Dazu wird der Patient exakt, anhand der Protokolle und Fotos, auf dem Tisch des Linearbeschleunigers gelagert. Dabei müssen die drei thorakalen Tätowierungen mit dem externen Laser-Koordinatensystem, das dem des Planungs-CT entspricht, zur Deckung gebracht werden. Anschließend erfolgt die dreidimensionale Verschiebung des Tisches nach lateral, longitudinal und in die Höhe bzw. Tiefe um das Isozentrum einzustellen. Anschließend wird mit Hilfe eines Cone-Beam-CTs die Lage des Zielvolumens verifiziert und gegebenenfalls Änderungen in der Positionierung vorgenommen. Ist das Isozentrum exakt eingestellt, wird die Bestrahlung durchgeführt.

2.2.4 Nachsorge

Um mögliche Nebenwirkungen, sowie die lokale und allgemeine Tumorkontrolle zu dokumentieren und, falls nötig, weiter intervenieren zu können, ist es wichtig, dass alle stereotaktisch behandelten Patienten in regelmäßigen Abständen nachkontrolliert werden. Der Großteil der Patienten, die in die Auswertung eingeschlossen wurden, wurden entweder von der pulmologischen Abteilung der Universitätsmedizin Magdeburg oder der Lungenklinik Lostau an die Klinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Magdeburg überwiesen. An diesen Lungenfachzentren erfolgte entsprechend auch die Nachsorge, deren Ergebnisse in Form von Arztbriefen, bzw. über das uniinterne Netzwerk an die Klinik für Strahlentherpie übermittelt wurden.

Laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) [42] sollte der erste Nachsorgetermin sechs Wochen nach stereotaktischer Bestrahlung erfolgen, um akute Nebenwirkungen wie z.B. eine radiogene Pneumonitis zu diagnostizieren und gegebenenfalls behandeln zu können. Anschließend sollte das Nachsorgeintervall für die ersten zwei Jahre post-SBRT drei Monate betragen. Danach kann der Abstand auf halbjährliche (3.-5. Jahr nach stereotaktischer Bestrahlung) bzw. jährliche Kontrollen (> 5 Jahre) reduziert werden. Jeder Nachsorgetermin sollte eine ausführliche Anamnese und eine klinische Untersuchung beinhalten, wobei insbesondere auf Symptome möglicher Nebenwirkungen oder eines Tumorprogresses eingegangen werden sollte. Symptomorientiert kann eine weiterführende Diagnostik angeschlossen werden, wobei auch bei symptomlosen Patienten regelmäßig eine CT-Kontrolle der Bestrahlungsregion durchgeführt werden sollte, um radiogene Begleitreatktionen und einen eventuellen Tumorprogress frühzeitig zu erkennen. Ist dabei eine Unterscheidung zwischen Narbengewebe und Tumorprogress nicht eindeutig möglich, sollte ein PET-CT (frühestens 12 Monate nach Bestrahlung) oder gar eine zytologische oder bioptische Bestimmung durchgeführt werden [42].

2.3 Datenanalyse

2.3.1 Datenerfassung

Zur Rekrutierung der Daten wurden Patientenakten inklusive Bestrahlungspläne, Untersuchungsergebnisse aus Vor- und Nachsorge, Briefe der nachbehandelnden Ärzte, sowie bildgebende Diagnostik ausgewertet. Um Informationen über das Spätschicksal zu erhalten wurde zudem auf das "Klinische Krebsregister Magdeburg" sowie das "Gemeinsame Krebsregister Berlin" zurückgegriffen. Zur Vervollständigung war es bei einigen Patienten nötig, die mit der Nachsorge betrauten Ärzte, bzw. die Hausärzte anzuschreiben. Hierzu wurde eigens ein Fragebogen entwickelt, welcher sich auch im Anhang (s. 7.2. Brief an nachsorgende Ärzte) befindet.

2.3.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden alle erfassten Daten in eine entsprechende Excel-Tabelle eingespeist. Diese wurde in die Statistiksoftware "IBM SPSS Statistics 23" übertragen und ausgewertet. Dabei wurden die beiden Patientengruppen "primäres NSCLC" und "Lungenmetastasen" getrennt betrachtet. Die statistische Analyse umfasste die lokale Kontrolle, die systemische Kontrolle, das krankheitsfreie Überleben, das tumorspezifische Überleben, das Gesamtüberleben sowie aufgetretene Nebenwirkungen nach SBRT. Bei letzterem wurden jedoch aufgrund der Fallzahlen nur aufgetretene Strahlenpneumonitiden weiter ausgewertet. Die Grafiken zu den lokalrezidivfreien, metastasenfreien, sowie krankheitsfreien Intervallen und die Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Verfahren erstellt. Eine Zensierung bedeutet hierbei, dass entweder das erwartete Ereignis bis Nachsorgeende nicht eingetreten war bzw. Patienten die Nachsorge vorzeitig verlassen hatten. Gründe hierfür waren z.B. Tod oder mangelnde Compliance.

Mittels Cox-Regression, Log-Rank-Test sowie Kruskal-Wallis-Test wurden verschiedene patientenbezogene, tumorbezogene und therapiebezogene Parameter hinsichtlich Einflussnahmauf statistische Signifikanz geprüft. Dabei galten p-Werte $\leq 0,05$ als statistisch signifikant. Aus Übersichtsgründen werden im Abschnitt "Ergebnisse" nur solche Parameter erwähnt, die statistisch signifikant oder eine Tendenz hierzu (p < 0,1) zeigten. Übersichtstabellen, welche die Ergebnisse aller getesteten Parameter auflisten, finden sich im Anhang.

2.3.3 Ethikkommission

Die Ethikkommission der Universität Magdeburg vertritt die Ansicht, "dass retrospektive Datenauswertungen durch die Gesetzgebungen zum Datenschutz (Landesdatenschutzgesetz Sachsen-Anhalt, Bundesdatenschutzgesetz) und über die gesetzliche Normierung der Schweigepflicht mit einem solch geringen Risiko für die Patienten anzusehen sind, dass sich eine grundsätzliche Beratungspflicht bei allgemeinen Datenauswertungen, wie in dem vorliegenden Projekt, auch nach Rücksprache mit dem Kommissionsvorsitzenden, Herrn Prof. Huth, nicht unbedingt ableiten lässt."

3 Ergebnisse

3.1 Stereotaktische Bestrahlung des primären Bronchialkarzinoms 3.1.1 Lokale Kontrolle

Als lokal kontrolliert galten Tumore, die sich während der Nachsorge in Remission befanden oder einen Status idem aufwiesen. Demnach wurde das erwartete Ereignis als Auftreten eines lokalen Rezidivs (→ lokale Tumorprogression oder erneutes Tumorwachstum nach anfänglicher Remission) definiert. In der Gruppe der Patienten, die aufgrund eines primären NSCLC stereotaktisch bestrahlt wurden, traten innerhalb der Nachsorgedauer 17 lokale Rezidive auf. 8 Lokalrezidive wurden im ersten Jahr nach SBRT, weitere sechs im darauffolgenden Jahr beobachtet. Im dritten Jahr nach SBRT wurden zwei Lokalrezidive und im vierten Jahr wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Somit ergeben sich mittels Kaplan-Meier-Methode in diesem Patientenkollektiv lokale Kontrollraten nach einem, zwei, drei und fünf Jahren post radiationem von 78,8 %, 58,0 %, 49,2 % und 43,1 %. Eine Übersicht über die Lokalrezidivrate sowie die Anzahl der aufgetretenen Lokalrezidive zum Zeitpunkt x gibt **Tabelle 8** im Anhang, sowie **Ab-bildung1**:



Abbildung 1: Lokale Kontrolle der primären NSCLC-Patienten

In der statistischen Auswertung möglicher Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle, zeigte lediglich ein höherer Karnofsky-Index einen positiven Trend (p = 0.075). So blieben Patienten mit einem Performance-Status höher oder gleich dem Median (= 70) dieser Patientengruppe, eher Lokalrezidiv frei, als solche Patienten, die zum Bestrahlungszeitpunkt einen niedrigeren Karnofsky-Index aufwiesen (s. Abbildung 2).



Lokale Kontrolle nach Karnofsky-Index

Abbildung 2: Lokale Kontrolle der primären NSCLC-Patienten in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index

Alle anderen Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika erwiesen sich sowohl in der multivariaten, als auch der univariaten Analyse als statistisch nicht signifikant. Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 9 im Anhang.

3.1.2 Systemische Kontrolle

Als systemisch kontrolliert galten Tumore, die im Verlauf der Nachsorge keinen Progress weder der regionalen Metastasierung noch Fernmetastasierung aufwiesen. Demnach wurde das Eintreten des erwarteten Ereignisses als Auftreten von (neuen) regionalen Metastasen oder Fernmetastasen definiert. Insgesamt wurde während der Nachsorgezeit bei 16 Patienten ein systemischer Progress diagnostiziert. Im ersten Jahr nach stereotaktischer Bestrahlung erlitten 10 Patienten eine regionale oder Fernmetastasierung. Im zweiten Jahr post radiationem trat bei weiteren drei Patienten eine Metastasierung auf und im vierten und fünften Jahr erlitt jeweils ein weiterer Patient eine regionale oder Fernmetastasierung. Damit lag die systemische Kontrollrate der Patienten, die aufgrund eines primären NSCLC stereotaktisch bestrahlt wurden, nach einem, zwei, drei und fünf Jahren bei 74,9 %, 66,1 %, 59,8 % und 53,2 %. Einen Überblick über die systemische Kontrollrate sowie die Anzahl der systemischen Progresse zum Zeitpunkt x gibt **Tabelle 10** im Anhang sowie **Abbildung 3**:



Abbildung 3: Systemische Kontrolle der primären NSCLC-Patienten

Bei 7 Patienten aus der Gruppe der primären NSCLC Patienten, war bereits vor Behandlungsbeginn mittels SBRT eine Filialisierung bekannt, welche mehr als drei Metastasen umfasste. Diese Patienten hatten im Vergleich zu den anderen Patienten, welche keine oder höchstens drei Metstasen zum Zeitpunkt der stereotaktischen Bestrahlung aufwiesen, ein 3,5 x höheres Risiko einen systemischen Progress zu erleiden (HR = 3,55; CI {1,095/11,515}). Auch der Vergleich der Kontrollraten zeigte für die Untergruppe der Patienten mit mehr als drei Metastasen signifikant (p = 0,024) schlechtere systemische Kontrollraten als für Patienten mit keinen oder wenigen Metastasen (s. **Abbildung 4**).



Abbildung 4: Systemische Kontrolle der primären NSCLC-Patienten in Abhängigkeit der Metastasenanzahl

Des Weiteren stellte sich die Größe des PTV in der statistischen Analyse als signifikanter Einflussfaktor heraus. So lag der Median aller PTV dieser Patientengruppen bei 38,5 ccm. Patienten, die ein PTV größer 38,5 ccm aufwiesen hatten eine signifikant (p = 0,039/ 0,049) schlechtere systemische Kontrolle und ein ca. 67 % höheres Risiko (HR 0,329) einen systemischen Progress zu erleiden als solche Patienten, die ein PTV kleiner oder gleich 38,5 ccm hatten. Dabei lag die systemische Kontrollrate nach zwei Jahren für die Gruppe der Patienten mit kleinerem PTV bei 80 % im Gegensatz zu 45,9 % für die Patientengruppe mit einem PTV größer dem Median (s. **Abbildung 5**).



Abbildung 5: Systemische Kontrolle der primären NSCLC-Patienten in Abhängigkeit der PTV-Größe (< Medianvon 38,5 ccm vs > Medianvon 38,5 ccm)

Noch deutlicher zeigte sich der Einfluss der PTV-Größe auf die systemische Kontrolle, wenn man die Gruppe der primären NSCLC in Patienten mit PTV < 50 ccm und solche mit PTV \ge 50 ccm aufteilte. Dabei zeigte sich, dass das Risiko einen systemischen Progress zu erleiden für die Patientengruppe mit einem PTV > 50 um mehr als 70 % höher lag (HR 0,298). Zudem wiesen diese Patienten signifikant (p = 0,019) schlechtere systemische Kontrollraten nach zwei Jahren von 39,3 % auf verglichen mit 78,3 % für Patienten mit kleinerem PTV (s. **Abbildung 6**).



Abbildung 6: Systemische Kontrolle der primären NSCLC-Patienten in Abhängikeit der PTV-Größe (< 50 ccm vs ≥ 50 ccm)

Alle weiteren Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika erwiesen sich sowohl in der multivariaten, als auch der univariaten Analyse als statistisch nicht signifikant. Einen Überblick hierzu gibt **Tabelle 11** im Anhang.

3.1.3 Krankheitsfreies Überleben

Patienten, die weder einen lokalen Tumorprogress noch einen Progress der Fernmetastasierung während der Nachsorge erlitten, galten als krankheitsfrei Überlebende. Der erwartete Endpunkt wurde hier definiert als Eintreten eines lokalen Progresses oder Auftreten von regionalen - oder Fernmetastasen bzw. Progress der Metastasierung. 16 Patienten erfuhren während der Nachbeobachtungszeit weder einen lokalen noch einen systemischen Progress. Von ihnen verstarben 13 innerhalb des Analysezeitraums. Zwei Patienten überlebten krankheitsfrei und von einem weiteren Patienten, welcher die Nachsorge krankheitsfrei überstand, ist das Spätschicksaal nicht bekannt. Von den anderen 24 Patienten trat bei 9 sowohl ein lokaler, als auch ein systemischer Progress auf, 8 Patienten erlitten alleinig ein lokales Rezidiv und bei 7 Patienten schritt die Tumorerkrankung ausschließlich systemisch voran. Nach der Kaplan-Meier-Methode ergaben sich krankheitsfreie Überlebensraten nach einem, zwei, drei und fünf Jahren von 65,0 %, 46,4 %, 35,4 % und 22,1 %. Eine Übersicht über die krankheitsfreie Überlebensrate sowie die Anzahl der Krankheitsprogresse zum Zeitpunkt x gibt **Tabelle 12** im Anhang und **Abbildung 7**:



Abbildung 7: Krankheitsfreies Überleben der primären NSCLC-Patienten

In der statistischen Analyse stellte sich keiner der untersuchten Patienten-, Tumor- oder Therapiecharakteristika als signifikanter Einflussfaktor heraus. Eine Tendenz für ein besseres krankheitsfreies Überleben zeigte sich jeweils in der multi-, als auch der univariaten Analyse für Patienten mit einem Karnofsky-Index > 70 (p = 0,091/ 0,082), für das Vorliegen eines solitären Tumors (p = 0,067/ 0,133) und für einen maximalen Tumordurchmesser im Planungs-CT ≤ 3,0 cm (p = 0,087/ 0,079). Alle weiteren Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika erwiesen sich sowohl in der multivariaten, als auch der univariaten Analyse als statistisch nicht signifikant. Einen Überblick gibt **Tabelle 13** im Anhang.

3.1.4 Tumorspezifisches Überleben

Bei Betrachtung des tumorspezifischen Überlebens wurde das erwartete Ergebnis als Tod durch das Tumorleiden definiert. Die Todesursache wurde dem Tumorregister bzw. dem Totenschein entnommen. Von der Gruppe der Patienten, die aufgrund eines primären NSCLC stereotaktisch bestrahlt wurden, wurde bei 18 die vorliegende Tumorerkrankung auf dem Totenschein als ursächlich dokumentiert. Nach einem, zwei, drei und fünf Jahren ergaben sich mittels Kaplan-.Meier-Methode tumorspezifische Überlebensraten von 80,6 %, 69,1 %, 49,0 % und 29,1 %. Eine Übersicht über die tumorspezifischen Überlebensraten sowie die Anzahl der Todesfälle aufgrund der zugrundeliegenden Tumorerkrankung gibt **Tabelle 14** im Anhang und **Abbildung 8**:



Abbildung 8: Tumorspezifisches Überleben der primären NSCLC-Patienten

Bei sechs Patienten, die laut Totenschein aufgrund ihrer Tumorerkrankung verstarben, waren zum Therapiezeitpunkt bereits mehr als drei Metastasen des primären NSCLC bekannt. Diese Patienten hatten im Vergleich zu solchen, die zum Zeitpunkt der stereotaktischen Bestrahlung keine oder höchstens drei Metastasen aufwiesen, ein signifikant (p = 0,021) schlechteres tumorspezifisches Überleben. So lag die tumorspezifische Überlebensrate nach zwei Jahren bei 28,6 % für die Patienten mit mehr als drei Metastasen zu Therapiebeginn, verglichen mit 81,5 % der Patienten mit keinen oder höchstens drei Metastasen (s. **Abbildung 9**).

Alle übrigen Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika erwiesen sich sowohl in der multivariaten, als auch der univariaten Analyse als statistisch nicht signifikant. Einen Überblick gibt **Tabelle 15** im Anhang.



Abbildung 9: Tumorspezifische Überleben der primären NSCLC-Patienten in Abhängigkeit der Metastasenanzahl

3.1.5 Gesamtüberleben

Das erwartete Ereignis bei Betrachtung des Gesamtüberlebens wurde als Tod jedweder Ursache im Zeitraum der Nachsorge definiert. In der Gruppe der Patienten, die aufgrund eines primären NSCLC stereotaktisch bestrahlt wurden, überlebten bis Mai 2015 drei Patienten. 27 Patienten verstarben im Nachbeobachtungszeitraum. Davon erlagen 18 laut Totenschein der vorliegenden Tumorerkrankung, die anderen 12 Patienten verstarben aufgrund von Begleiterkrankungen. Von 11 Patienten blieb das Spätschicksaal unbekannt. Nach einem, zwei, drei und fünf Jahren ergab die Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberlebensraten von 71,4 %, 51,4 %, 32, 1 % und 18,1 %. Eine Übersicht über das Gesamtüberleben sowie die Anzahl der eingetretenen Todesfälle zum Zeitpunkt x gibt **Tabelle 16** und **Abbildung 10**



Abbildung 10: Gesamtüberleben der NSCLC-Patienten

In der statistischen Analyse erwies sich keiner der untersuchten Patienten-, Tumor- oder Therapiecharakteristik als signifikanter Einflussfaktor. Lediglich die Anzahl der vorliegenden Metastasen zu Therapiebeginn zeigte eine Tendenz (p = 0,074/0,067), mit besseren Gesamtüberlebensraten für solche Patienten, die zu Bestrahlungsbeginn keine oder höchstens drei Metastasen aufwiesen. Einen Überblick über die Ergebnisse der multi- sowie univariaten Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens gibt **Tabelle 17** im Anhang.

3.1.6 Nebenwirkungen

Bei 32 (72,72 %) Patienten der primären NSCLC-Gruppe konnte im Rahmen der Nachsorge keine Folge der SBRT im Sinne einer Strahlenpneumonitis festgestellt werden. Die Dokumentation eines Patienten (2,27 %) ließ nicht erkennen, ob es zu einer Nebenwirkung post-SBRT gekommen war.

Insgesamt wurden 10 (22,7%) Fälle von Strahlenpneumonitiden dokumentiert. Hiervon zeigten sich fünf (11,36%) als rein radiologische Veränderungen, die asymptomatisch waren und somit keiner weiteren Therapie bedurften (CTCAE Grad 1). Einer dieser Fälle wurde spät diagnostiziert, wohingegen die anderen vier CTCAE Grad 1 Nebenwirkungen innerhalb der ersten 6
Monate post-SBRT, im Sinne einer akuten Strahlenpneumonitis, auftraten. Eines der zugrunde liegenden Zielvolumina lag zentral, die andern vier waren peripher lokalisiert. Die Größe der PTV reichte von 16,0 ccm bis 145,6 ccm, wobei der Median bei 31,0 ccm lag (MW = 68,38 ccm). Damit war das mediane PTV-Volumen derjenigen Patienten, die eine Grad 1 Strahlenpneumonitis erlitten, sogar kleiner als das der gesamten Gruppe der primären NSCLC (Median = 38,5 ccm; MW = 65,0 ccm). Die applizierte BED variierte zwischen 45 Gy und 71,4 Gy. Dabei lag die mediane BED bei 60,0 Gy (MW = 61,6 Gy), womit sie ebenfalls unterhalb der median applizierten BED der gesamten primären NSCLC-Gruppe lag (Median = 65,6 Gy; MW = 66,8 Gy).

Bei fünf Patienten, kam es im Verlauf der Nachsorge zu einer symptomatischen Strahlenpneumonitis, welche mit Steroiden behandelt werden musste (CTCAE Grad 2). Diese traten alle innerhalb der ersten 6 Monate post-SBRT auf. Auch in dieser Untergruppe lagen vier der bestrahlten Zielvolumina peripher und eines zentral lokalisiert. Das PTV-Volumen der Patienten mit CTCAE-Grad 2-Strahlenpneumonitis reichte von 12,1 ccm bis 155,0 ccm. Das mediane PTV war mit 22,5 ccm (MW = 49,1 ccm) nicht nur kleiner als das der gesamten Gruppe der Patienten mit primärem NSCLC (Median = 38,5 ccm; MW = 65,0 ccm), sondern auch geringer als das der Patienten, die eine Grad-1- Strahlenpneumonitis erlitten. Die applizierte BED variierte zwischen 60,0 Gy und 80,0 Gy, wobei der Median bei 80,0 Gy (MW = 74,28 Gy) lag. Damit wurde in dieser Untergruppe eine höhere mediane BED verabreicht, als der gesamten primären NSCLC-Gruppe (Median = 65,6 Gy; MW = 66,8 Gy) sowie der Patientengruppe, die eine Grad-1-Strahlenpneumonitis aufwiesen. Eine Übersicht gibt **Tabelle 18:**

Nebenwirkungen	Primäres NSCLC
	n (%)
Keine Strahlenpneumonitis	32 (72,72%)
Nicht bekannt	1 (2,27%)
Strahlenpneumonitis	10 (22.72%)
CTCAE Grad 1	5 (11,36 %)
<i>Lokalisation</i> Zentral / peripher	1 (20,0%)/ 4 (80,0%)
<i>PTV [ccm]</i> Min. / Max. Median / MW	16,0 / 145,6 31,0 / 68,38
<i>BED [Gy]</i> Min. / Max. Median / MW	45 / 71,4 60,0 / 61,6

Nebenwirkungen	Primäres NSCLC n (%)
CTCAE Grad 2	5 (11,36%)
<i>Lokalisation</i> Zentral / peripher	1 (20,0%)/ 4 (80,0%)
<i>PTV [ccm]</i> Min. / Max. Median / MW	12,1 / 155,0 22,5 / 49,1
<i>BED [Gy]</i> Min. / Max. Median / MW	60,0 / 80,0 80,0 / 74,28

Tabelle 18: Auftreten von Strahlenpneumonitiden in der primären NSCLC-Gruppe

Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf PTV-Größe (p = 0,739) oder applizierter BED (p = 0,120) zwischen Patienten, die keine, CTCAE Grad 1 oder CTCAE Grad 2 Strahlenpneumonitis erlitten. Auch alle anderen Parameter, die getestet wurden, zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von strahleninduzierten Nebenwirkungen nach SBRT. Einen Überblick hierzu gibt **Tabelle 19** im Anhang.

3.2 Stereotaktische Bestrahlung von Lungenmetastasen

3.2.1 Lokale Kontrolle

Als lokal kontrolliert galten Tumoren, die sich während der Nachsorgezeit in Remission befanden oder einen Status idem aufwiesen. Demnach wurde das erwartete Ereignis als Auftreten eines lokalen Rezidivs, d.h. als lokale Tumorprogression oder erneutes Tumorwachstum nach anfänglicher Remission, definiert. Insgesamt wurden 17 Lokalrezidive in der Gruppe der Patienten, welche aufgrund von Lungenmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden, diagnostiziert. Dabei wurden 11 Lokalrezidive ein Jahr post radiationem beobachtet. Weitere fünf traten im zweiten Jahr nach SBRT auf und in einem Fall kam es im fünften Jahr nach stereotaktischer Bestrahlung einer Lungenmetastase zu einem lokalen Progress. Nach Kaplan-Meier-Methode konnten somit lokale Kontrollraten nach einem, zwei, drei und fünf Jahren von 68,2 %, 50,0 %, 50,0 % und 43,7 % ermittelt werden. Einen Überblick über lokale Kontrollraten sowie die Anzahl der aufgetretenen Lokalrezidive zum Zeitpunkt x gibt **Tabelle 20** im Anhang und **Abbildung 11**:



Abbildung 11: Lokale Kontrolle der LM-Patienten

In der statistischen Analyse zeigte sich keiner der untersuchten Patienten-, Tumor- oder Therapiecharakteristika als signifikanter Einflussfaktor auf die lokale Kontrolle. Lediglich die Strahlendosis am PTV-Rand zeigte eine Tendenz (p = 0.071 / 0.066) diesbezüglich. Dabei wiesen Patienten, die am PTV-Rand eine Strahlendosis höher als der Median (9,1 Gy) der Lungenmetastasen-Gruppe appliziert bekamen, bessere lokale Kontrollraten auf. Eine Übersicht über die Ergebnisse der statistischen Analyse aller getesteten Parameter gibt **Tabelle 21** im Anhang.

3.2.2 Systemische Kontrolle

Als systemisch kontrolliert galten Tumoren, die im Verlauf der Nachsorge weder einen Progress der regionalen Metastasierung noch der Fernmetastasierung aufwiesen. Demnach wurde das erwartete Ereignis als Auftreten von (neuen) regionalen Metastasen oder Fernmetastasen definiert. In der Gruppe der Patienten, welche aufgrund von Lungenmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden, kam es insgesamt in 23 Fällen zu einem systemischen Progress. 16 ereigneten sich im ersten Jahr nach SBRT, weitere drei wurden jeweils im zweiten und dritten Jahr post radiationem diagnostiziert und ein systemischer Progress ereignete sich im fünften Jahr nach SBRT. Mittels Kaplan-Meier-Methode konnten somit systemische Kontrollraten nach einem, zwei, drei und fünf Jahren von 58,0 %. 48,1 %, 34,4 % und 28,7 % ermittelt werden. Einen Überblick über die systemischen Kontrollraten und die Anzahl der aufgetretenen systemischen Progresse zum Zeitpunkt x gibt **Tabelle 22** im Anhang und **Abbildung 12:**



Abbildung 12: Systemische Kontrolle der LM-Patienten

Bei 11 Patienten handelte es sich bei dem stereotaktisch bestrahlten Lungenrundherd um eine solitäre Metastase. Die anderen 29 Patienten aus der Gruppe der Lungenmetastasen-Patienten hatten bereits vor Therapiebeginn die Diagnose einer Oligo- oder multiplen Metastasierung. Dieses Tumorcharakteristikum zeigte sich in der statistischen Analyse als signifikanter Einflussfaktor auf die systemische Kontrolle (s. **Abbildung 13**). Patienten die mehr als eine Metastase aufwiesen hatten ein ca. 78 % höheres Risiko einen systemischen Progress zu erleiden (HR = 0,220). Somit hatte diese Patientengruppe signifikant niedrigere systemische Kontrollraten als Patienten mit einer solitären Metastase (p = 0,024/ 0,013). Diese lag nach zwei Jahren bei 41,8 % vs. 66,7 %.



Systemische Kontrolle nach Metastasenanzahl

Abbildung 13: Systemische Kontrolle der LM-Patienten in Abhängigkeit der Metastasenanzahl (soliltäre vs.multiple Metastasen

Unterteilte man die Gruppe der LM-Patienten weiter in solche mit höchstens drei Metastasen, entsprechend einer Oligometastasierung, und solche mit mehr als drei Metastasen, so wurde der Einfluss der Metastasenanzahl auf die systemische Kontrolle noch deutlicher. So hatten diejenigen Patienten mit mehr als drei Metastasen ein mehr als fünffach erhöhtes Risiko einen weiteren systemischen Progress zu erleiden (HR = 5,148). Damit hatte diese Untergruppe

signifikant schlechtere systemische Kontrollraten als die Untergruppe der Patienten mit Oligometastasierung (p < 0,001) (s. **Abbildung 14**). Nach zwei Jahren lag sie bei 28,6 % vs. 74,6 %.



Abbildung 14: Systemische Kontrolle der LM-Patienten in Abhängigkeit der Metastasenanzahl (≤ 3 Metastasen vs > 3 Metastasen)

Des Weiteren hatten Patienten, die ein Dosismaximum höher dem Median (10,1 Gy) pro Fraktion appliziert bekamen, ein etwa 64 % niedrigeres Risiko einen systemischen Progress zu erleiden. Somit wies diese Untergruppe signifikant bessere systemische Kontrollraten auf (p = 0,023/ 0,018) (s. **Abbildung 15**). Nach zwei Jahren lag diese bei 60,9 %, verglichen mit 36,6 % für diejenige Patientengruppe, die mit einem Dosismaximum niedriger oder gleich 10,1 Gy pro Fraktion bestrahlt wurde.



Abbildung 15: Systemische Kontrolle der LM-Patienten in Abhängigkeit vom Dosismaximum

Alle weiteren Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika erwiesen sich in der statistischen Analyse als nicht signifikant. Eine Übersicht hierzu gibt **Tabelle 23** im Anhang.

3.2.3 Krankheitsfreies Überleben

Patienten, die weder einen lokalen Tumorprogress noch einen Progress der weiteren Metastasierung während der Nachsorge erlitten, galten als krankheitsfrei Überlebende. Der erwartete Endpunkt wurde hier definiert als Eintreten eines lokalen Progresses oder Auftreten von weiteren regionalen Metastasen/ Fernmetastasen bzw. Progress der Metastasierung. Insgesamt blieben 10 Patienten, welche aufgrund von Lungenmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden, krankheitsfrei. Diese verstarben jedoch alle während der Nachbeobachtungszeit. Von den 30 Patienten, welche ein Fortschreiten ihrer Tumorerkrankung erlitten, trat in 10 Fällen, sowohl ein lokaler, als auch ein ferner Progress auf. In 13 Fällen kam es zu einem Fortschreiten der Metastasierung, wobei die stereotaktisch bestrahlte Metastase lokal kontrolliert blieb. Die übrigen 5 Patienten erfuhren isoliert ein lokales Rezidiv der mit SBRT behandelten Lungenmetastase. Mittels Kaplan-Meier-Methode wurden nach einem, zwei, drei und fünf Jahren krankheitsfreie Überlebensraten von 45,7 %, 32,6 %, 21,7 % und 13,0 % ermittelt. Eine Übersicht über die krankheitsfreien Überlebensraten sowie die Anzahl der aufgetretenen Krankheitsprogresse zum Zeitpunkt x gibt **Tabelle 24** im Anhang sowie **Abbildung 16**:



Abbildung 16: Krankheitsfreies Überleben der LM-Patienten

In der statistischen Analyse erwies sich keiner der untersuchten Patienten-, Tumor- oder Therapiecharakteristika als signifikanter Einflussfaktor auf das krankheitsfreie Überleben. Eine Übersicht hierzu gibt **Tabelle 25** im Anhang.

Unterteilte man die Gruppe der LM-Patienten nach Metastasenanzahl zu Therapiebeginn, zeigte sich eine Tendenz für ein besseres krankheitsfreies Überleben für diejenigen Patienten, bei welchen zu Therapiebeginn der zu bestrahlende Lungenrundherd als solitäre Metastase vorlag (p = 0,069 / 0,060). Ebenso hatten Patienten mit mehr als drei Metastasen eine Tendenz für ein schlechteres krankheitsfreies Überleben, verglichen mit Patienten, bei welchen zu Therapiebeginn höchstens drei Metastasen bekannt waren (p = 0,089 / 0,083). Auch die histologische Betrachtung ergab tendenziell bessere krankheitsfreie Überlebensraten für Patienten mit Plattenepithel-Karzinom-Metastasen verglichen mit Andeno-Karzinom-Metastasen (p = 0,094 / 0,084). Außerdem ließ sich für Patienten, die ein Dosismaximum höher als 10,1 Gy (= Median der LM-Gruppe) pro Fraktion appliziert bekamen, eine Neigung bezüglich einer besseren krankheitsfreien Überlebensrate ermitteln (p = 0,072 / 0,066).

43

3.2.4 Tumorspezifisches Überleben

Bei Betrachtung des tumorspezifischen Überlebens wurde das erwartete Ergebnis als Tod durch das Tumorleiden definiert. Die Todesursache wurde dem Tumorregister bzw. dem Totenschein entnommen. Im ersten Jahr nach Behandlung einer Lungenmetastase mit SBRT, verstarben 10 Patienten tumorbedingt. Weitere 6 Patienten dieser Gruppe verstarben im zweiten Jahr post radiationem und drei Patienten erlagen im dritten Jahr nach SBRT ihrer Tumorerkrankung. Nach Kaplan-Meier-Methode ergaben sich tumorspezifische Überlebensraten nach einem, zwei, drei und fünf Jahren von 67,7 %, 46,8 %, 35,1 % und 35,1 %. Einen Überblick über die tumorspezifischen Überlebensraten sowie die Anzahl der Patienten, die aufgrund ihrer Tumorerkrankung zum Zeitpunkt x verstarben gibt **Tabelle 26** im Anhang sowie **Abbildung 17:**



Abbildung17: Tumorspezifisches Überleben der LM-Patienten

Keiner der untersuchten Patienten-, Tumor- oder Therapiecharakteristika erwies sich in der statistischen Analyse als signifikanter Einflussfaktor auf das tumorspezifische Überleben. Eine Übersicht hierzu gibt **Tabelle 27** im Anhang.

3.2.5 Gesamtüberleben

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens wurde das erwartete Ereignis als Tod jedweder Ursache im Zeitraum der Nachsorge definiert. In der Gruppe der Patienten, die aufgrund von Lungenmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden, überlebten fünf den Nachbeobachtungszeitraum und bei 6 Patienten blieb das Spätschicksaal unbekannt. Von den 29 Patienten die verstarben, erlagen 19 ihrer Tumorerkrankung und 10 starben aufgrund von Begleiterkrankungen. Mittels Kaplan-Meier-Methode konnten Gesamtüberlebensraten von 62,9 %, 34,3 %, 31,4 % und 16,3% nach einem, zwei, drei und fünf Jahren ermittelt werden. Einen Überblick über die Gesamtüberlebensraten sowie die Anzahl der verstorbenen Patienten gibt **Tabelle 28** sowie **Abbildung 18:**



Abbildung 18: Gesamtüberleben der mit SBRT behandelten LM-Patienten

Die Männer der LM-Gruppe hatten ein fast dreimal so hohes Risiko zu versterben im Vergleich zu den Frauen (HR = 2,960). Dementsprechend wiesen die männlichen LM-Patienten signifikant (p= 0,012) schlechtere Gesamtüberlebensraten als die weiblichen auf (s. Abbildung 19). Nach zwei Jahren lag das Gesamtüberleben der Männer bei 23,8 % verglichen mit 50,0 % der Frauen.



Abbildung 19: Gesamtüberleben der LM-Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Daneben hatten Patienten mit einem Karnofsky-Index von mindestens 80 % ein etwa 55 % geringeres Risiko zu versterben, als Patienten mit einem geringeren Performance-Status. Demnach waren auch die Gesamtüberlebensraten für weniger eingeschränkte Patienten zu Therapiebeginn signifikant besser als für diejenigen mit einem Karnofsky-Index kleiner 80% (p = 0,049/0,044) (s. **Abbildung 20**).





Alle anderen Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika, welche hinsichtlich Einflussnahme auf das Gesamtüberleben getestet wurden, erwiesen sich als nicht signifikant. Einen Überblick hierzu gibt **Tabelle 29** im Anhang.

3.2.6 Nebenwirkungen

Im Rahmen der Nachsorge bestand bei 30 (75,0 %) Patienten kein Anhalt für eine Strahlenpneumonits. Bei 6 (15,0 %) der Patienten war nicht bekannt ob es im Anschluss an die SBRT zu einer Pneumonitis kam.

Eine Strahlenpneumonitis erlitten vier (8,88%) Patienten. Davon blieben zwei (4,44%) Fälle asymptomatisch und waren nicht behandlungsbedürftig (CTCAE Grad 1). Die anderen zwei (4,44%) Patienten mit Strahlenpneumonitis mussten mit Steroiden behandelt werden (CTCAE Grad 2). Jeweils ein CTCAE Grad 1 und 2 Fall trat innerhalb der ersten 6 Monate post-SBRT auf, wohingegen die anderen beiden Strahlenpneumonitiden später diagnostiziert wurden. Das zugrundeliegende Zielvolumen war einmal zentral lokalisiert, die anderen stereotaktisch bestrahlten Lungenrundherde lagen peripher. Das PTV-Volumen reichte von 9,2 ccm bis 103,8 ccm. Das mediane PTV lag somit bei 59,9 ccm (MW 58,2 ccm) was weitaus größer war, als das der gesamten LM-Gruppe (Median = 15,9 ccm; MW = 40,5 ccm). Die applizierte BED

variierte in der Untergruppe der Patienten, die eine Strahlenpneumonitis erlitten, zwischen 60,0 Gy und 80,0 Gy, wobei der Median bei 72,8 Gy (MW = 71,4 Gy) lag. Damit war auch die median verabreichte BED höher verglichen mit der der gesamten LM-Gruppe (Median = 60,0 Gy; MW = 63,0 Gy). Einen Überblick gibt **Tabelle 30**:

Nebenwirkungen	Lungenmetastasen
	n (%)
Keine Strahlenpneumonitis	30 (75,0%)
Nicht bekannt	6 (15,0%)
Strahlenpneumonitis	4 (10,0%)
CTCAE	
Grad 1 / Grad2	2 (5,0%)/2 (5,0%)
Lokalisation	
zentral / peripher	1 (25,0%)/ 3 (75,0%)
PTV [ccm]	
Min. / Max.	9,20 / 103,8
Median / MW	59,9 / 58,2
BED [Gy]	
Min. / Max.	60,0 / 80,0
Median / MW	72,8 / 71,4

Tabelle 30: Auftreten von Strahlenpneumonitiden post-SBRT in der LM-Gruppe

Insgesamt zeigte sich weder im PTV-Volumen (p = 0,769), noch der applizierten BED (p = 0,133) ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die keine Nebenwirkung erlitten und solchen, die post-SBRT eine Strahlenpneumonitis erlitten. Auch alle anderen Parameter, die auf Unterschied zwischen den beiden Untergruppen getestet wurden erwiesen sich als nicht signifikant. Lediglich für die Größe des maximalen Metastasendurchmessers im Planungs-CT konnte diesbezüglich eine Tendenz (p = 0,092) ermittelt werden. Einen Überblick der getesteten Parameter gibt **Tabelle 31** im Anhang.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der Patienten, welche von Dezember 2000 bis Oktober 2013, an der Strahlenklinik der Universität Magdeburg mit SBRT an primären oder sekundären Lungentumoren behandelt wurden, analysiert. Obwohl es aufgrund uneinheitlicher Kriterien, angefangen mit der Patientenselektion, über das Fraktionierungsschema und den Zeitpunkt der Ergebnisbetrachtung, problematisch ist die vorliegenden Ergebnisse mit solchen aus anderen publizierten Arbeiten zu vergleichen, soll dies im Folgenden diskutiert werden.

4.1 Primäres NSCLC

An der Strahlenklinik der Uni Magdeburg wurden, in der Gruppe der primären NSCLC, Lokale Kontrollraten von 78,8 %, 58,0 %, 49,2 % und 43,1 % nach jeweils einem, zwei, drei und fünf Jahren erzielt. Dabei konnte lediglich für den Karnofsky-Index (< 70 vs. ≥ 70 mit p = 0,075) ein Trend bezüglich Einfluss auf die lokale Kontrolle gezeigt werden. Für alle anderen Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika ließ sich kein signifikanter Zusammenhang herstellen. Andere Studien, in welchen ebenfalls primäre NSCLC stereotaktisch bestrahlt wurden, veröffentlichten lokale Kontrollraten zwischen 89,5 - 97 %, 67,9 - 95 % und 67,9 - 95 % nach ein, zwei und drei Jahren [17, 48–50, 54–56, 69–83]. Damit sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Hinsicht auf die Lokale Kontrolle unterlegen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die stets niedrig gewählte BED auf das PTV sein. Diese variierte in dieser Arbeit zwischen 43,2 Gy und 80,0 Gy, wobei im Median eine BED von 65,6 Gy appliziert wurde. In verschiedenen Publikationen wurde jedoch eine Dosis-Wirkungsbeziehungen aufgezeigt, wobei die Schwellendosis für das Erreichen von Lokalen Kontrollraten > 90% weitaus höher lag, als die in dieser Arbeit verabreichten Strahlendosen [44, 46, 55, 69, 74, 75, 82-87]. So beobachteten Timmerman et al [84] in einer Prospektiven Phase-I Dosis-Eskalations-Studie ein gehäuftes Auftreten von lokalen Rezidiven bei Fraktionierungsschemata mit niedrigeren Dosen (mediane applizierte Dosis: 3 x 12 Gy entsprechend einer BED von 79,2 Gy) im Vergleich zu Hochdosis-Regimen mit 3 x 18 – 20 Gy (BED 151,2 – 180 Gy). Bei letzteren trat, nach einer medianen Nachsorgedauer von 19 Monaten, kein lokaler Progress auf. Des Weiteren zeigten Onishi et al [55] in einer großen japanischen, multiinstitutionalen, retrospektiven Studie einen signifikanten (p = 0.05) Zusammenhang zwischen lokaler Kontrolle und applizierter BED. Von 245 Patienten mit Stadium I NSCLC (T1-2 N0 M0) wurden 173 mit einer BED ≥ 100 Gy und 72 mit einer BED < 100 Gy auf das Isozentrum stereotaktisch bestrahlt. Dabei erreichte die Patientengruppe mit einer BED \geq 100 Gy eine signifikant (p = 0,05) höhere lokale Kontrollrate von 91,9 % im Vergleich zu 73,6 % der Gruppe mit einer BED < 100 Gy (mediane Nachsorgedauer 24 Monate). Auch Guckenberger et al [46] zeigten signifikant (p = 0,0001) bessere lokale Kontrollraten nach 3 Jahren für Lungentumore die mit einer BED > 100 Gy auf das CTV stereotaktisch bestrahlt wurden, als solche, die eine BED < 100 Gy appliziert bekamen. In diese Studie waren sowohl primäre NSCLC (n = 41), als auch Lungenmetastasen (n = 118) eingeschlossen. Die retrospektive multizentrische Studie der DEGRO [83], welche auch einige Patienten aus dieser Arbeit beinhaltet, identifizierte ebenfalls die Strahlendosis als signifikanten (p = 0,001) Einflussfaktor. So wurden bessere lokale Kontrollraten für primäre NSCLC im Stadium I erzielt, wenn sie mit einer PTV-umschließenden BED \geq 106 Gy stereotaktisch bestrahlt wurden, als für solche, die eine BED < 106 Gy erhielten. Nach 3 Jahren wurden in der Hochdosis-Gruppe (BED > 106 Gy) eine lokale Kontrollrate von 92,1 % erzielt, verglichen mit 74,1 % der Niedrigdosis-Gruppe (BED < 106 Gy).

Neben der applizierten Strahlendosis zeigte sich in einigen Studien auch das Tumorstadium bzw. die Tumorausdehnung als signifikanter Einflussfaktor auf die lokale Kontrolle [17, 72, 77, 82, 85, 88]: So wurden in einer Prospektiven Studie von Bral et al [72] 40 NSCLC-Patienten mit einer Gesamtdosis von 60 Gy in drei bis vier Fraktionen stereotaktisch bestrahlt. Dabei korrelierte sowohl das T-Stadium (T1 vs T2, p= 0,006) als auch der Tumordurchmesser mit der lokalen Kontrolle. So sank die lokale Kontrollrate nach einem Jahr auf unter 80 % für Tumoren > 4 cm verglichen mit 97 % für Tumoren < 4 cm im Durchmesser. Auch Baumann et al [77] stellten in einer prospektiven Phase-II-Studie den Einfluss des Tumorstadiums sowie der Bestrahlungsvolumina auf die lokale Kontrolle fest. Dabei erfuhren nur Patienten im Stadium T2 und mit größeren GTV, CTV und PTV einen lokalen Tumorprogress nach SBRT mit 45 Gy in drei Fraktionen. In dieser Arbeit wurden die Tumorstadien nicht genau erfasst, so dass hierüber keine Aussage getroffen werden kann. Insgesamt lag der Tumordurchmesser der primären NSCLC im Planungs-CT zwischen 1 – 9 cm, wobei der Median 3 cm betrug. Damit lag, allein aufgrund der Größe, bei der Hälfte der bestrahlten Tumoren in dieser Gruppe ein T2-Stadium vor [3, 13]. Auch in der aktuellen S1-Linie zur extrakraniellen stereotaktischen Radiotherapie [42] wird empfohlen, die SBRT auf kleinvolumige Tumoren zu beschränken um eine gute lokale Tumorkontrolle bei geringer Nebenwirkungsrate erzielen zu können. D.h. hierfür würden NSCLC im Stadium I/II ohne Lymphknotenbefall in Frage kommen, welche in einem PTV von maximal 150 ccm resultieren. In der vorliegenden Arbeit überschritt das PTV lediglich in drei Fällen der NSCLC-Gruppe ein Volumen von 150 ccm. Alle drei Patienten erlitten im Rahmen der Nachsorge ein Lokalrezidiv. Diese Patienten wurden jedoch alle vor 2006, d.h. vor dem Erscheinen der S1-Leitlinie zur SBRT stereotaktisch bestrahlt.

Die **systemische Kontrollrate** der mit SBRT behandelten NSCLC-Patienten dieser Arbeit war im ersten Jahr mit 74,9% vergleichbar mit anderen Studien, die systemische Kontrollraten von 60 - 80 % beschrieben. Nach zwei und drei Jahren lag die systemische Kontrolle mit 66,1 % und 59,6 % ebenfalls im Bereich entsprechender publizierter Ergebnisse von 53 – 88 % und 42 - 79 % [75, 77, 81, 89, 90]. In diesen Studien blieb, auch wenn adäquat hohe biologisch effektive Strahlendosen wie oben beschrieben gewählt wurden, mit Lokalen Kontrollraten > 90 %, im Vergleich die Rate der fernen Disseminierung mit > 20 % hoch [39, 75, 77, 83, 90, 91]. Somit scheint dies der vorherrschende Grund für das Versagen einer kurativen Therapie mit

SBRT für primäre NSCLC zu sein [39, 83, 90, 92]. Im Rahmen einer multizentrischen Phase II Studie (RTOG 0236) [90], welche 55 Patienten mit peripherem NSCLC T1-2 N0 M0 und Tumordurchmesser < 5 cm einschloss, konnten Timmerman et al mit der Applikation von 3 x 18 Gy (BED = 151,2 Gy) auf das PTV, lokale Kontrollraten nach 3 Jahren von 97,6 %. erzielen. Im Vergleich dazu lag die Fernmetastasierungrate mit 22,1 % nach 3 Jahren weitaus höher. Diese zeigten sich, im Vergleich zu lokalen Rezidiven, außerdem weitaus früher. Die gleiche Beobachtung machten auch Senthi et al [91] in einer retrospektiven Analyse von 676 Patienten, welche mittels SBRT Gesamtstrahlendosen von 54 - 60 Gy in 3-8 Fraktionen, abhängig von Tumorgröße und Lokalisation, appliziert bekamen. Damit wurde nach 2 Jahren eine lokale Kontrollrate von 96,1 % und eine systemische Kontrollrate von 21,5 % erzielt. Von den 124 Patienten die ein Rezidiv erlitten, lag bei 66 % eine Fernmetastasierung vor. Diese wurden im Median bereits nach 9,6 Monaten festgestellt, im Vergleich zu lokalen Rezidiven, die im Median erst nach 14,9 Monaten auftraten. Daher könnte man annehmen, dass bereits bei Diagnosestellung eine Mikrometastasierung vorlag, welche durch das Staging unentdeckt blieb. Einige Studien plädieren daher für einen routinemäßigen Einsatz eines FDG-PET im Rahmen des Stagings um okkulte regionale oder ferne Metastasierung vor Therapiebeginn aufzudecken [93-95]. In einer prospektiven Studie von Pieterman et al [94] wurde das Standard-Staging (CT, Ultraschall, Skelettszintigraphie, ggf. Nadelbiopsie) mit einem Staging durch PET-CT verglichen. Dabei wurde mittels PET-CT bei 42 von 102 (41,18 %) Patienten ein höheres Tumorstadium ermittelt. Bei 11 Patienten (10,8 %) wurden sogar Fernmetastasen festgestellt welche durch das Standard-Staging unentdeckt geblieben wären. Zudem zeigte sich, neben einem erhöhten SUV_{max} im FDG-PET, auch ein mediastinaler Pleurakontakt sowie eine größere Tumorausdehnung in einer Studie der Stanford University von Shultz et al [81] als signifikant ungünstige prognostische Faktoren in Hinblick auf die Fernmetastasierungsrate. Auch in anderen Studien konnte ein größeres Tumorausmaß bzw. ein höheres T-Stadium mit einer erhöhten Fernmetastasierungsrate assoziiert werden [77, 92, 96, 97]. Zwar konnte in der vorliegenden Arbeit der Einfluss des maximalen Tumordurchmessers nicht direkt bestätigt werden (p = 0.196), jedoch zeigte sich mit zunehmender Größe des PTV eine signifikant höhere Fernmetastasierungsrate (p = 0,039 für PTV \leq 38,5 ccm vs PTV > 38,5 ccm; p = 0,016 für PTV < 50 ccm vs PTV ≥ 50 ccm). Ein Staging mittels FDG-PET wurde nicht routinemäßig durchgeführt.

Anders als beim chirurgischen Vorgehen, bei welchem sowohl die abführenden Lymphknotenstationen, als auch das Tumor-Resektat histologisch aufgearbeitet werden, können bei der SBRT prognostisch nützliche Faktoren wie Lymphknotenbefall oder genaue histologische und molekulare Typisierung nicht sicher beurteilt werden. Somit können hieraus nicht die Notwendigkeit einer intensivierenden Therapie wie z.B. ein größerer Bestrahlungsrandsaum, die zusätzliche Bestrahlung von Lymphknoten oder adjuvante Maßnahmen, wie eine anschließende Chemo- oder molekulare Therapie abgeleitet werden. Bei der konventionellen Strahlentherapie werden in der Regel ein größerer Saum um den Tumor sowie die drainierenden Lymphknotenregionen in das Bestrahlungsfeld eingeschlossen. Dies sollte bei der SBRT aufgrund der hohen Einzeldosen vermieden werden, um das umliegende Gewebe zu schonen und so höhergradige Toxizitäten zu vermeiden. Veröffentlichungen im Hinblick auf SBRT in Kombination mit einer systemischen Therapie sind bisher rar. In einer Studie von Chen et al [98] wurden 65 Patienten mit T1-3 N0 M0 NSCLC mit biologisch effektiven Strahlendosen zwischen 71,8 und 115,6 Gy bestrahlt. 17 Patienten wurde zusätzlich eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie appliziert. Diese Patienten hatten eine geringere Rezidivrate und ein besseres Gesamtüberleben als Patienten, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten. Auch traten trotz Kombinationstherapie nur milde akute Nebenwirkungen und keine späte Toxizität auf.

Um das krankheitsfreie Überleben zu bestimmen, wird jeglicher Krankheitsprogress erfasst, d.h. sowohl lokaler als auch regionaler und ferner Art. In dieser Arbeit zeigte sich das krankheitsfreie Überleben mit 65,0 %, 46,4 %, 35,4 % und 22,1 % nach einem, zwei, drei und fünf Jahren im unteren Bereich bzw. unter den krankheitsfreien ein, zwei und drei Jahres Überlebensraten von 50 – 92 %, 49,1 – 87 % und 49,1 % - 72 % aus anderen Studien [73, 77, 78, 82, 84]. Dies ist weniger überraschend, da bereits in den vorangegangenen Disskusionsabschnitten erläutert wurde, dass vor allem die lokalen Kontrollraten dieser Arbeit deutlich niedriger liegen als in anderen Veröffentlichungen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass auch das krankheitsfreie Überleben dieser Patienten geringer ausfällt. Gründe hierfür sind bereits aus den Abschnitten über die lokale und systemische Kontrolle ersichtlich. In der statistischen Analyse konnten Tendenzen eines positiven Einflusses auf das krankheitsfreie Überleben durch einen höheren Karnofsky-Index (p = 0,082 für Karnofsky-Index ≥ 80 vs < 80) sowie einen kleineren Tumordurchmesser im Planungs-CT (p = 0,079 für Tumordurchmesser \leq 3 cm vs > 3 cm) aufgezeigt werden. Insbesondere letzteres zeigte sich, wie bereits diskutiert, auch in anderen Studien sowohl für die lokale, als auch die systemische Kontrolle als signifikanter Einflussfaktor.

Von 43 Patienten mit primärem NSCLC dieser Arbeit blieb von 8 das Spätschicksaal unbekannt, von vieren war die Todesursache nicht zu eruieren und drei Patienten überlebten die Nachsorge bis Mai 2017, so dass nur 28 Patienten in die Analyse des **tumorspezifischen Überlebens** eingeschlossen werden konnten. Von Ihnen starben 18 laut Totenschein an den Folgen des NSCLC und 10 an den Folgen ihrer Komorbiditäten. Damit ließen die Angaben des tumorspezifischen Überlebens in der Literatur hier eine Unterlegenheit der entsprechenden Überlebensraten dieser Arbeit vermuten, welche nach ein, zwei, drei und fünf Jahren bei 80,6 %, 69,1 %. 49,0 % und 29,1 % lagen, verglichen mit 93 %, 87 - 88 %, 66 – 88 % und 40 % [54, 76, 77, 85, 87].

Das Gesamtüberleben hingegen war mit 71,4 %, 51,4 %, 32,1 % und 18,1 % nach einem, zwei und drei Jahren vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen Studien, welche ein-, zwei- und drei-Jahres Gesamtüberlebensraten von 52 – 94 %, 32 – 78 % und 0 – 83 % publizierten [17, 49, 54, 55, 71, 75–78, 80–85, 87, 90, 99–104]. Keiner der untersuchten Patienten-, Tumor- oder Therapiecharakteristika zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. In anderen Arbeiten stellten sich, ähnlich der Einflussfaktoren auf lokale Kontrollraten, auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben die angewandte BED, das Tumorstadium und volumen als signifikante Prognosefaktoren heraus. So konnte auch für das Gesamtüberleben eine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet werden [55, 74, 83, 86, 101, 105, 106]: In den im Folgenden genannten Publikationen können am ehesten die Niedrigdosis-Gruppen mit dem Kollektiv dieser Arbeit im Hinblick auf die BED verglichen werden. Allerdings wird hier weder zwischen Tumorstadien differenziert, noch kann die Vergleichbarkeit bezüglich anderer Patienten- und Tumorcharakteristika sichergestellt werden. So wurde im Rahmen einer Studie von Onimaru et al [101] 41 NSCLC-Patienten mit 4 x 10 Gy oder 4 x 12 Gy, entsprechend einer BED von 80 Gy oder 105,6 Gy, stereotaktisch bestrahlt. Dabei wurde für diejenigen Patienten im NSCLC Stadium IA ein Gesamtüberleben nach 3 Jahren von 82 % erzielt welche mit einer höheren BED bestrahlt wurden, im Vergleich zu 50 % für die Patientengruppe, welche eine niedrigere BED appliziert bekam. Auch für Patienten im Stadium IB, bei welchen das höhere Fraktionierungsschema angewandt wurde, war das Gesamtüberleben nach 3 Jahren mit 32 % besser, als 0 % für diejenigen mit niedrigerem Fraktionierungsschema. Auch Zhang et al [105] untersuchten in einer 2011 publizierten Meta-Analyse, welche 2587 Patienten aus 34 Studien umfasst, die Effektivität von SBRT für NSCLC im Stadium I im Hinblick auf die applizierte BED. Dabei wurde zwischen niedriger (< 83,2 Gy), mittlerer (83,2 – 106 Gy), mittel bis hoher (106 – 146 Gy) und hoher (< 146 Gy) BED unterschieden. Für die Gruppen der mittleren und mittel bis hohen BED-Gruppen konnte jeweils ein signifikant ($p \le 0,004$) höheres Gesamtüberleben von 76,1 % und 68,6 % nach zwei Jahren, bzw. 63,5 % und 63,2 % nach drei Jahren erzielt werden, verglichen mit 62,3 % und 51,9 % der niedrigen – sowie 55,9% und 49,5 % der hohen BED-Gruppe. Ebenso konnten Onishi et al [55] in einer multiinstitutionalen retrospektiven Analyse ein signifikant (p < 0.05) höheres Gesamtüberleben nach 3 Jahren für medizinisch operable Patienten nachweisen, die mit einer BED \geq 100 Gy bestrahlt wurden (88,4 %), als solche, die eine BED < 100 Gy appliziert bekamen (69,4 %). Schließlich zeigte auch die retrospektive, multizentrische Studie der DEGRO [83], welche auch Patienten aus dieser Arbeit einschließt, als stärksten Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben die PTV umschließende BED. So wurde bei Patienten mit primärem Stadium I NSCLC ein signifikant (p = 0.001) höheres Gesamtüberleben erzielt, wenn die PTV umschließende BED ≥ 106 Gy betrug, im Gegensatz zu denjenigen Patienten, welche eine BED < 106 Gy appliziert bekamen. Des Weiteren konnte in der eben genannten Studie der DEGRO [83] für die "niedrigdosis"-Gruppe (BED < 106 Gy) ein

signifkanter (p = 0,03) Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen Tumorstadium IA und IB aufgezeigt werden. Dabei lag die 3-Jahres Gesamtüberlebensrate für das Stadium IA bei 47,8 % versus 34,8 % für Patienten mit NSCLC im Stadium IB. Auch andere Studien belegten eine prognostische Relevanz zwischen Tumorstadium bzw. –ausdehnung und Gesamtüberleben von Patienten, welche aufgrund eines primären NSCLC stereotaktisch bestrahlt wurden [74, 88, 97, 101]: So zeigte sich in einer multizentrischen retrospektiven Analyse aus Italien [97] das Tumorstadium als einziger signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben nach SBRT mit 48 – 60 Gy in 3 – 8 Fraktionen: Die 105 NSCLC-Patienten im Stadium IA hatten ein signifikant (p = 0,009, HR = 2,38) höheres Gesamtüberleben als die 41 Patienten im Stadium IB.

Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung nach SBRT ist die Strahlenpneumonitis [55, 84]. Dabei ist ein Dosis-Volumenbezug, analog zu den Erfahrungen aus der konventionellen Strahlentherapie, wahrscheinlich. Dementsprechend nimmt, bei der Bestrahlung von großen Volumina mit hoher Dosis, das Risiko von strahleninduzierten Pneumonitiden zu [42, 46, 46]. In der Gruppe der Patienten, die aufgrund eines NSCLC stereotaktisch bestrahlt wurden, wurde das Auftreten von 10 (22,72 %) Strahlenpneumonitiden post-SBRT beobachtet. Davon waren jeweils fünf (11,36 %) asymptomatisch (CTCAE Grad 1), d.h. es wurden lediglich im Nachsorge-CT entsprechende Veränderungen gesehen. Die anderen fünf (11,36 %) Patienten zeigten eine symptomatische Strahlenpneumonitis, welche sich alleine durch die Gabe von Medikamenten, wie z.B. Steroiden, therapieren ließ. Eine Grad 3 oder höhere Strahlenpneumonitis nach der Common Terminology Cirteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 [107] trat nicht auf. Diese Ergebnisse decken sich mit Ergebnissen aus anderen retropsektiven Analysen, die von ≥ Grad 2 Toxizität nach CTCAE-Kriterien zwischen 2 % und 10% berichten [17, 17, 50, 55, 83, 85, 87, 97]. In einigen Prospektiven Studien, bei welchen man Aufgrund des prospektiven Charakters von einer strengeren Nachsorge sowie einer detaillierteren Dokumentation ausgehen kann, wurden jedoch etwas höhere Toxizitätsraten erfasst [72, 77, 103]: Im Rahmen einer Phase II Studie aus Schweden, Norwegen und Dänemark [77] wurden 57 NSCLC Patienten (T1-2 N0 M0) mit 3 x 15 Gy (67 % umschließende Isodisis) auf das PTV bestrahlt. Dabei erlitten 16 Patienten (28 %) eine Toxizität Grad 3 und ein Patient eine lebensbedrohliche Grad 4 Toxizität. Des Weiteren beobachteten Timmerman et al [103] in einer Phase II-Studie ein signifikant (p = 0,004) höheres Auftreten von schweren Toxizitäten nach SBRT bei zentralen Lungentumoren verglichen mit peripher gelegenen Lungentumoren. Dabei wurden T1 Tumoren mit 3 x 20 Gy und T 2 Tumoren mit 3 x 22 Gy auf den PTV-Rand stereotaktisch bestrahlt. Nach 2 Jahren lag die Freiheit von Strahlentoxizitäten ≥ Grad 3 für periphere Lungentumoren bei 83 % im Gegensatz zu 54 % für die zentralen Tumoren. Auch Bral et al [72] sahen einen Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Toxizität, wobei die stereotaktische Bestrahlung von zentralen Läsionen eine höhere Wahrscheinlichkeit aufwies eine Strahlennebenwirkung hervorzurufen. Weiterhin konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass

die Größe des PTV das Auftreten von Nebenwirkungen beeinflusst. Dieser Effekt wurde auch von McGarry et al [108] in einer Dosis-Eskalationsstudie sowie von Yu et al [43], insbesondere für PTV > 50 ccm, bestätigt.

Aufgrund der exzellenten Ergebnisse, insbesondere in Hinblick auf lokale Kontrollraten, wird in einigen Studien ein Vergleich zwischen SBRT (BED ≥ 100 Gy) und der chirurgischen Resektion gezogen. Mittels Propensity-Score-Matching kann in den meisten retrospektiven Analysen kein Unterschied zwischen operativer Resektion und SBRT im Hinblick auf Gesamtüberleben, lokaler Kontrolle und dem Auftreten von Fernmetastasen gesehen werden [70, 71, 99, 109]. Werden Patienten- und Tumorcharakteristika jedoch nicht aufeinander abgestimmt, zeigen sich die Ergebnisse nach SBRT unterlegen. Dies lässt sich vor allem dadurch erklären, dass die Kohorte der SBRT-Patienten signifikant mehr Komorbiditäten, eine schlechtere Lungenfunktion und ein höheres Alter aufweisen [71, 100, 110]. Zwei Phase-III-Studien, STARS und ROSEL, wurden angesetzt um diese Ungleichheiten von vorneherein zu umgehen. Dazu sollten funktionell operable Patienten mit klinischem T1-2a N0 M0 NSCLC < 4 cm randomisiert werden. So sollten sie entweder der Therapie mit SBRT oder der chirurgischen Resektion plus mediastinaler Probeentnahme von Lymphknoten bzw. Lymphknotendissektion zugeteilt werden. Beide Studien mussten jedoch aufgrund ungenügender Teilnahme vorzeitig beendet werden. Chang et al [73] veröffentlichte die Ergebnisse beider Studien, indem er die Daten der insgesamt 58 rekrutierten Patienten zusammenführte: Während das Gesamtüberleben nach drei Jahren der SBRT-Gruppe mit 95 % dem der OP-Gruppe mit 79 % signifikant (p = 0,037) überlegen war, zeigte sich bezüglich des progressionsfreien Überlebens kein Unterschied der beiden Gruppen. Mit 10 % Grad 3 Toxizität und keinen höhergradigen Nebenwirkungen, war die SBRT diesbezüglich dem chirurgischen Vorgehen überlegen. Hier verstarb ein Patient (4 %) aufgrund von Komplikationen und 44 % der Patienten erlitten therapiebezogene Nebenwirkungen Grad 3-4. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die SBRT eine Therapieoption mit kurativer Intention für frühe Stadien eines NSCLC insbesondere für funktionell inoperable, aber ggf. auch für operable Patienten darstellt. Um dies zu verifizieren fehlt es jedoch noch an groß angelegten prospektiven randomisierten Studien mit adäquater Nachbeobachtungszeit. Solange stellt die chirurgische Resektion, gemäß evidenzbasierten Empfehlungen, die Therapie der 1. Wahl für Patienten mit frühen Stadien eines NSCLC dar. Für funktionell inoperable Patienten oder solche, die ein operatives Vorgehen ablehnen, ist eine definitive Strahlentherapie die Alternative zur Operation [1, 15, 16]. Bisher konnte dabei nur auf ein konventionelles Strahlentherapieschema zurückgegriffen werden. Mit applizierten Gesamtstrahlendosen um 60 Gy konnten dabei Gesamtüberlebensraten nach drei und fünf Jahren zwischen 17 – 36 % und 5 – 21 % erreicht werden [111–118]. Hierbei wurde in erster Linie der lokale Progress, mit Versagensraten zwischen 39 – 68,9 %, als Grund für ein Scheitern der Therapie gesehen [114–119]. Wenn man diese Ergebnisse mit denen der vorliegenden Arbeit vergleicht liegen

die Gesamtüberlebensraten mit 32,1 % und 18,1 % nach drei und fünf Jahren im oberen Bereich. Auch die Rate der lokalen Progresse liegt mit 38,6 % unterhalb der für die konventionelle Strahlentherapie publizierten Ergebnisse, trotz der in dieser Arbeit stets niedrig gewählten BED.

4.2 Lungenmetastasen

Das therapeutische Vorgehen bei Lungenmetastasen ist von vielen Faktoren abhängig. In der Regel ist im metastasierten Stadium eines Tumors die systemische Therapie indiziert. Für ausgewählte Patienten steht außerdem die komplette chirurgische pulmonale Metastasektomie in potentiell kurativer Intention zur Verfügung. In großen retrospektiven Studien konnten nach R0-Resektion Gesamtüberlebensraten nach zwei, fünf und 10-Jahren von 74 %, 36-46 % und 26 – 30 % erzielt werden [29, 35, 120]. Jedoch bleibt funktionell inoperablen Patienten diese potentiell kurative Therapieoption verwehrt. Aufgrund der vielversprechenden Resultate in der Anwendung beim primären NSCLC, wurde die stereotaktische Bestrahlung auch für Patienten mit Lungenmetastasen eingesetzt. In der Literaturrecherche ließ sich nur eine Studie von Widder et al [79] finden, welche das operative Vorgehen bei Lungenmetastasen mit dem der SBRT vergleicht: 110 Patienten mit Lungenmetastasen wurde eine pulmonale Metastasektomie als Therapie der ersten Wahl angeboten. Stellte sich heraus, dass Patienten für ein chirurgisches Vorgehen weniger bzw. nicht geeignet waren, wurde ihnen die SBRT mit 60 Gy in 3 – 8 Fraktionen, je nach Risikoprofil, als Alternative angeboten. Nach einer medianen Nachsorgedauer von 43 Monaten konnten 68 Patienten der OP-Gruppe mit 42 Patienten der SBRT-Gruppe verglichen werden. Dabei zeigte sich kein signifikanter (p = 0.43) Unterschied des Gesamtüberlebens. Nach ein, drei und fünf Jahren wurde für die Metastasektomie-Patienten Überlebensraten von 87 %, 62 % und 41 % erzielt, für die SBRT-Gruppe entsprechend 98 %, 60 % und 49 %. Auch die lokalen Kontrollraten nach zwei Jahren waren mit 94 % für die SBRT-Gruppe und 90 % für die OP-Gruppe vergleichbar. Die therapiebedingte Toxizität war für beide Therapiegruppen mild. Diese vielversprechenden Ergebnisse sollten jedoch zunächst in groß angelegten, prospektiven randomisierten Studien bestätigt werden.

Im Beobachtungszeitraum wurden an der Strahlenklinik der Uni Magdeburg für die Gruppe der stereotaktisch bestrahlten Lungenmetastasen **lokale Kontrollraten** nach einem, zwei, drei und fünf Jahren von 68,2 %, 50,0 %, 50,0 % und 43,7 % erreicht. Im Vergleich dazu lassen sich in der Literatur lokale Kontrollraten im Bereich von 70,1 % - 100 %, 57,4 % - 96 % und 46,3 % - 89 % nach ein, zwei und drei Jahren finden [27, 48, 75, 121–128]. Damit lagen die Ergebnisse dieser Arbeit etwas unterhalb bzw. nach drei Jahren im unteren Bereich. Analog der lokalen Kontrollraten nach SBRT von primären NSCLC könnte eine mögliche Erklärung die stets niedriger gewählte BED sein, welche in dieser Arbeit 80 Gy nicht überschritt (33,6 – 80 Gy, Median 60 Gy). So wurde in verschiedenen Studien auch für die mit SBRT behandelten

Lungenmetastasen ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang in Bezug auf die lokale Kontrolle gesehen [48, 52, 75, 122, 129, 130]. Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden 66 Patienten mit pulmonalen Oligometastasen entweder mit 1 x 23 Gy (BED = 75,9 Gy) bei zentral gelegenen Tumoren (n = 49) oder, falls die zu behandelnde Metastase peripher (n = 54) lag, mit 1 x 30 Gy (BED = 120 Gy) bestrahlt. Dabei sahen Osti et al [48] einen Trend hinsichtlich einer besseren lokalen Kontrollrate nach einem Jahr für solche Tumoren, welchen eine höhere BED appliziert wurde (94,7 % vs. 79,4 %). Desweiteren wurden in einer retrospektiven Studie von Ricco et al [122] Daten von 577 Patienten mit Lungenmetastasen aus der RSSearch® Datenbank analysiert. Dabei wurde festgestellt, dass eine signifikant (p = 0,001) bessere lokale Kontrolle erzielt werden konnte, wenn eine BED ≥ 100 Gy appliziert wurde. So lag die lokale Kontrollrate für Lungenmetastasen die mit einer BED ≥ 100 Gy stereotaktisch bestrahlt wurden nach drei Jahren bei 77,1 % verglichen mit 45 % für solche, die niedrigere biologisch effektive Dosen appliziert bekamen. Dabei deckt sich das Ergebnis der Niedrigdosis-Gruppe (BED < 100 Gy) mit den lokalen Kontrollraten von 50 % aus der vorliegenden Arbeit. Desweiteren wurde in derselben retrospektiven Studie von Ricco et al [122] ein signifikanter (p = 0.005) Zusammenhang zwischen Tumorvolumen und lokaler Kontrolle gesehen. So blieben kleinere Lungenmetastasen besser lokal kontrolliert. Nach zwei Jahren konnte für Tumoren < 11 cc eine lokale Kontrollrate von 72,9 % erzielt werden, verglichen mit 64,2 % und 45,6 % für Tumoren zwischen 11 und 27 cc bzw. > 27 cc. Auch in anderen Publikationen konnte eine Korrelation zwischen Tumorgröße und lokaler Kontrolle festgestellt werden [48, 130, 131]. Oh et al [131] behandelten 67 Lungenmetastasen von 57 Patienten mittels SBRT in potentiell kurativer Absicht. Dabei wurden 50 – 60 Gy in fünf Fraktionen oder 60 Gy in vier Fraktionen appliziert (BED = 100 – 150 Gy) und signifikant (p < 0,01) bessere lokale Kontrollraten für Tumoren ≤ 2,5 cm im max. Durchmesser festgestellt als für Tumoren > 2,5 cm (98,3 % vs. 77,8 % nach drei Jahren). Außerdem zeigten Filiae der Leber und des Kolorektums signifikant (p = 0.04) schlechtere lokale Kontrollraten als Metastasen anderer Primätumoren (Lunge, Kopf/Hals und andere). Der Einfluss des Primarius wird jedoch kontrovers diskutiert. So zeigte eine Studie von Osti et al [48] signifikant (p < 0,001) bessere lokale Kontrollraten für NSCLC-, Kolon- und Mammakarzinommetastasen verglichen mit Filiae von Melanom, Sarkom oder Nierenzellkarzinomen. Guckenberger et al [52] hingegen konnten, im Hinblick auf lokale Kontrollraten, keinen Unterschied zwischen Lungenmetastasen von verschiedenen Primarien, insbesondere von kolorektalen Karzinomen, feststellen.

In der Gruppe der Patienten mit Lungenmetastasen hat bereits eine Filialisierung des Primärtumors stattgefunden. Ein weiterer Progress der Metastasierung post SBRT wird als Versagen der **systemische Kontrolle** gewertet. An der Strahlenklinik der Uni Magdeburg konnten nach einem, zwei, drei und fünf Jahren systemische Kontrollraten von 58,0 %, 48,1 %, 34,4 % und 28,7 % erzielt werden. Somit liegen diese im oberen Bereich bzw. nach drei Jahren sogar über den systemischen Kontrollraten von 25 -72 %, 16 – 55,4 % und 8 – 22,3 % nach einem, zwei und drei Jahren, die sich in der Literatur finden lassen [26, 48, 75, 79, 121, 126, 127]. Dabei stellte sich in dieser Arbeit das applizierte Dosismaximum (p = 0,018) als signifikanter Einflussfaktor auf die systemische Kontrolle, mit signifikant besseren systemischen Kontrollraten für höhere Dosismaxima heraus. Hierzu ließen sich jedoch keine Parallelen in anderen Arbeiten finden. Außerdem zeigten sich signifikant (p = 0.013 bzw. p = 0.001) bessere systemische Kontrollraten, wenn die zu bestrahlende Lungenmetastase isoliert vorlag oder sich insgesamt maximal drei Metastasen zum Bestrahlungszeitpunkt fanden. Ähnliches wurde in einer retrospektiven Studie von Zhang et al [123] publiziert. Hier erwies sich die Abwesenheit von extrapulmonalen Metastasen als positiver unabhängiger Faktor (p = 0,024). Diese Erkenntnisse scheinen schlüssig, wenn man die Hypothese von Hellman und Weichselbaum [132] betrachtet: Diese suggeriert, dass ein intermediäres Tumorstadium existiert, welches sich zwischen einer rein lokalen Tumorausbreitung und einer umfangreichen Metastasierung befindet. In diesem Stadium der Oligometastasierung sind nur in einem oder wenigen Organen Metastasen vorhanden und findet sich in der Abfolge der malignen Tumorprogression, bevor eine ausgedehnte, ungerichtete Metastasierung stattfindet. Dieses Konzept führte schließlich zum Ansatz einer kurativen lokalen Therapie für Patienten mit Oligometastasierung [133]. Ein operatives Vorgehen zeigte hierbei bereits zufriedenstellende Langzeitergebnisse [35, 133]. Dabei ist, neben einem kontrolliertem Primärtumor, die Möglichkeit der vollständigen Resektabilität [31] und einem längeren krankheitsfreien Intervall auch die Anzahl der Metastasen ein positiver prognostischer Faktor mit Vorteil für Patienten mit einer singulären Metastase [30, 35]. Entsprechend sollte auch für die Behandlung von Lungenmetastasen mittels SBRT in kurativer Intention überprüft werden, ob diese Kriterien der Patientenauswahl, insbesondere die Kontrolle des Primärtumors und eine begrenzte Anzahl an Metastasen, übernommen werden kann. Da in der Literatur ein medianes Intervall von lediglich 4 – 11,9 Monaten [26, 27, 48, 51, 121, 126] bis zum weiteren Progress der Fernmetastasierung beschrieben ist, ist es möglich, dass hier bereits zum Zeitpunkt der Bestrahlung weitere Mikrometastasen vorgelegen haben. Entsprechend der oben genannten Hypothese von Hellman und Weichselbaum hätte bei diesen Patienten bereits ein fortgeschrittenes Metastasierungsstadium vorgelegen [132]. Da, ähnlich der stereotaktischen Bestrahlung von primären Lungentumoren, auch bei der Behandlung von Lungenmetastasen mittels SBRT in erster Linie die systemische Progression als limitierender Faktor gesehen wird [75, 79, 125, 134], stellt sich auch hier die Frage der Wirksamkeit einer Folge- oder systemischen Kombinationstherapie. Im Rahmen einer Studie berichteten Milano et al [135] von 121 Patienten, die aufgrund von maximal fünf Metastasen, stereotaktisch bestrahlt wurden. Im Beobachtungszeitraum wurden 32 dieser Patienten in kurativer Intention post-SBRT nochmals stereotaktisch bestrahlt. Dabei erhielten 29 Patienten aufgrund neuer oligometastatischer Läsionen eine Re-SBRT und 9 Patienten wegen eines lokalen Rezidivs. Anschließend zeigte sich für diese 32 Patienten eine signifikant (p = 0,008)

bessere systemische Kontrolle mit einer medianen, Fernmetastasen-freien Zeit von 34 Monaten, im Vergleich zu den anderen 89 Patienten, welche eine mediane, Fernmetastasen-freie Zeit von 9 Monaten aufwiesen. Mit keiner Strahlennebenwirkung höher Grad 2, war auch das Nebenwirkungsprofil der Re-SBRT akzeptabel. Auch in einer retrospektiven Analyse von Kao et al [136] erwiesen sich die dosislimitierenden Toxizitäten gering für eine simultane Kombination von SBRT und Sunitinib (25 – 37,5 mg), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Sunitinib. Das Patientenkollektiv umfasste Patienten mit ein bis fünf Metastasen ≤ 6 cm, wovon sich die meisten in Knochen, Leber und Lunge befanden. Nach einem Jahr konnten lokale und systemische Kontrollraten von 85 % und 44 % erzielt werden, sowie ein Gesamtüberleben von 75 %. Um die Effektivität einer Re-SBRT und/oder einer systemischen Kombinationstherapie zu eruieren, sind jedoch weitere Studien, insbesondere randomisiert und prospektiven Charakters notwendig.

In die Analyse des **krankheitsfreien Überlebens** fließen sowohl die Zeit der lokalen Kontrolle, als auch die Zeit bis zum Fortschreiten der Fernmetastasierung ein. Neun (21,4 %) Patienten blieben im Verlauf der Nachsorge sowohl lokal, als auch systemisch kontrolliert. Im Beobachtungszeitraum verstarben alle diese Patienten, bzw. bei einem Patienten blieb das Spätschicksaal unbekannt. Vier Patienten verstarben an Begleiterkrankungen, bei zweien blieb die Todesursache unbekannt und bei zwei Patienten wurde auf dem Totenschein die Tumorer-krankung als ursächlich dokumentiert. Demnach konnte im Beobachtungszeitraum ein krankheitsfreies Überleben nach einem, zwei, drei und fünf Jahren von 45,7 %, 32,6 %, 21,7 % und 13,0 % ermittelt werden. Dabei zeigte das Vorhandensein weiterer Metastasen (< 1 vs. \ge 1 p = 0,060) und das applizierte Dosismaximum (p = 0,066) einen tendenziellen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben, ähnlich den Ergebnissen der systemischen Kontrolle. In der Literatur ließen sich nur wenige Angaben hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens finden, so dass ein Vergleich hierzu schwer möglich ist.

Åhnlich verhält es sich mit Angaben zum **tumorspezifischen Überleben**. In dieser Arbeit flossen hierzu die Überlebensdaten von 17 mit SBRT behandelter Lungenmetastasenpatienten ein, welche laut Totenschein aufgrund ihres Tumorleidens verstarben. Dies ergab tumorspezifische Überlebensraten nach einem, zwei, drei und fünf Jahren von 67,7 %, 46,8 %, 35,1 % und 35,1 %. Hierbei erwies sich keines der Untersuchten Patienten-, Tumor- oder Therapiecharakterisitka als signifikanter Einflussfaktor. In den wenigen anderen Studien, die tumorspezifische Überlebensraten veröffentlichten, wurden nach ein, zwei und drei Jahren Ergebnisse von 78,5 – 90 %, 35,4 – 76 % und 67 % erzielt [26, 48, 126]. Wobei Ricardi et al [26] bessere tumorspezifische Überlebensraten nach SBRT für Patienten mit einzelnen, kleinen Lungenmetastasen analysierten. Außerdem zeigten Filippi et al [126] einen nahezu signifikanten (p = 0,07) Vorteil für Patienten auf, die ein krankheitsfreies Intervall (Zeit zwischen Auftreten des Primärtumors und der Metastasierung) länger als 12 Monate aufwiesen.

In der Analyse des Gesamtüberlebens wird, anders als für das tumorspezifische Überleben, nicht zwischen den Todesursachen differenziert. In dieser Arbeit verstarben, laut Totenschein, 17 Lungenmetastasenpatienten an ihrer Tumorerkrankung, 9 aufgrund von Begleiterkrankungen und bei zweien blieb die Todesursache unbekannt. Fünf Patienten in dieser Gruppe überlebten bis Mai 2015 und bei den restlichen 7 blieb das Spätschicksaal unbekannt. Daraus ergeben sich Gesamtüberlebensraten nach einem, zwei, drei und fünf Jahren von 62,9 %, 34,3 %, 31,4%, und 16,3 %. Verglichen mit dem tumorspezifischen Überleben war das Gesamtüberleben stets niedriger. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass, zumindest gemäß der auf dem Totenschein dokumentierten Todesursache, eine entsprechende Anzahl der Patienten früher an ihren Begleiterkrankungen verstarben. In der Literatur ließen sich Gesamtüberlebensraten von 74,1 – 98 %, 31 – 76 % und 21,8 – 63 % nach ein, zwei und drei Jahren finden [25–27, 33, 48, 51, 75, 79, 121–123, 125–128, 131, 134]. In verschiedenen Veröffentlichungen zeigte die Tumorgröße einen Einfluss auf das Gesamtüberleben, wobei kleinere Lungenmetastasen einen Überlebensvorteil darstellten [26, 122, 131]. So unterteilten Ricco et al [122] die 577 Lungenpatienten des RSSearch® Registers zur Auswertung anhand des medianen und mittleren Tumorvolumens in drei Gruppen. Dabei ergaben sich signifikant (p = 0.0023) bessere Gesamtüberlebensraten für die entsprechend kleinvolumigere Gruppe. Nach zwei Jahren wurden Ergebnisse von 62,4 %, 60,9 % und 46,1 % für Lungenmetastasen < 11 cc, 11 – 27 cc und > 27 cc ermittelt. Auch Oh et al [131] fanden signifikant (p = 0,032) günstigere Gesamtüberlebensraten für Patienten mit Lungenmetastasen < 2,5 cm. Diese überlebten nach zwei Jahren zu 66,1 %, verglichen mit 38,9 % der Patienten, die eine stereotaktisch bestrahlte Metastase > 2,5 cm aufwiesen. In der gleichen Studie korrelierte außerdem eine extrathorakale Krankheitsmanifestation zu Therapiebeginn mit signifikant (p = 0,003) schlechteren Gesamtüberlebensraten (0% vs 66 % nach zwei Jahren). Dies bestätigte sich auch in einer retrospektiven Arbeit von Zhang et al [123] (p = 0,024). Außerdem korrelierte in einigen Publikationen ein längeres krankheitsfreies Zeitintervall zwischen Auftreten des Primarius und der Entstehung von Metastasen mit einem höheren Gesamtüberleben [123, 127, 131].

In der vorliegenden Arbeit zeigten Frauen im Vergleich zu Männern ein statistisch signifikant (p = 0,012) längeres Gesamtüberleben. Hierzu ließ sich in der Literatur kein Vergleich ziehen. Jedoch deckt sich dieses Ergebnis sowohl mit den ungleichen Überlebenschancen zwischen Männern und Frauen im Allgemeinen [137, 138] sowie mit der krebsspezifischen Mortalität, insbesondere für pulmonal-metastasierende Tumore [139], wobei Männer jeweils eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen. Außerdem konnte für Patienten mit einem Karnofsky-Index \geq 80 im Vergleich zu solchen mit einem Performance-Status < 80 ein signifikant besseres Gesamtüberleben (p = 0,044) ermittelt werden. Auch dies ist nachvollziehbar, da davon ausgegangen werden kann, dass Patienten, die zu Therapiebeginn bereits eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit aufwiesen, sich nicht alleine versorgen konnten oder gar auf ärzt-

liche oder krankenpflegerische Hilfe angewiesen waren (Karnofsky-Index < 70), im allgemeinen eine niedrigere Lebenserwartung haben, als solche, die zu Therapiebeginn voll für sich selbst sorgen können, d.h. über eine gute Leistungsfähigkeit (Karnofsky-Index ≥ 80) verfügen. Wie bereits im Abschnitt zur systemischen Kontrolle erwähnt, erwies sich eine fortschreitende Disseminierung als ursächlich für ein Therapieversagen, was wiederum negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben hat [75, 79, 125, 134]. So war in einer prospektiven Studie von Fritz et al [134] die Folge eines systemischen Progresses die signifikant häufigste Todesursache der 52 Patienten, die entweder aufgrund von Lungenmetastasen oder eines NSCLC im Stadium I stereotaktisch bestrahlt wurden. Auch Hof et al [125] zeigten in einer prospektiven Studie, dass das Gesamtüberleben derjenigen Patienten signifikant verlängert war, welche keine weiteren Metastasen während der Nachsorge entwickelten. Diese Studie umfasste 61 Patienten, welche, aufgrund von 71 Lungenmetastasen, einer stereotaktische Einzeitbestrahlung von 12 – 30 Gy unterzogen wurden. Analog zu den Überlegungen bezüglich der systemischen Kontrolle, stellt sich auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben die Frage nach entgegenwirkenden Strategien. In der bereits erwähnten Studie von Kao et al [136] konnte für eine Kombinationstherapie aus SBRT und Sunitinib für 21 Patienten mit ein bis fünf Metastasen ≤ 6 cm im Durchmesser, Gesamtüberlebensraten nach einem Jahr von 75 % erzielt werden. Damit liegen sie im unteren Bereich der o.g. Ergebnisse von 74,1 – 98 % nach einem Jahr in anderen Studien. Insgesamt handelt es sich jedoch um eine sehr kleine Patientenkohorte, so dass zum einen Studien mit einem umfassenderen Patientenkollektiv notwendig sind. Außerdem sollte die Kombination mit weiteren systemischen Therapeutika erprobt werden, um die Effektivität einer Kombinationstherapie beurteilen zu können. In der ebenfalls bereits genannten Studie von Milano et al [135] zeigte sich für die 32 Patienten, welche eine Re-SBRT erhielten, verglichen mit den 89 Patienten welche nur einen Zyklus SBRT appliziert bekamen, ein Trend bezüglich eines verbesserten Gesamtüberlebens (medianes Gesamtüberleben: 32 Monate vs. 21 Monate). Von den 32 Patienten wurden 29 aufgrund neuer, oligometastastischer Läsionen und 9 wegen eines lokalen Rezidivs behandelt. Das bevorzugte Fraktionierungsschema war dabei die Applikation von 50 Gy in 5 Fraktionen, mit Augenmerk auf die Strahlendosis der Risikoorgane und ggf. entsprechender Anpassung. So hielten sich die Strahlennebenwirkungen in Grenzen, wobei keine Toxizität höher Grad 2 registriert wurden. Anders in einer retrospektiven Studie von Peulen et al [140]. Hier wurden 29 Patienten aufgrund eines primären Lungenkarzinoms oder Lungenmetastasen nach vorausgegangener SBRT erneut stereotaktisch bestrahlt (32 Läsionen, 11 zentral, 21 peripher gelegen). Im Zuge dessen erlitten 8 Patienten CTCAE Toxizitäten Grad 3 – 4 und drei Patienten starben in Folge einer massiven Blutung, was einer Grad 5 Toxizität entspricht. Dabei waren ein größeres CTV und eine zentrale Tumorlage jeweils mit höheren Nebenwirkungsraten assoziiert.

Insgesamt wird jedoch, nach erstmaliger SBRT von Lungenmetstasen, von nur wenigen schweren oder gar tödlichen **Strahlennebenwirkungen** (Grad 4-5) von 0 - 1,75 % berichtet

[27, 48, 51, 123, 124, 128, 131]. In einer Studie von Oh et al. [131] verstarb ein Patient aufgrund schwerster Dyspnoe (Grad 5 Toxizität) fünf Monate nach SBRT mit 60 Gy in fünf Fraktionen. Dieser langjährige COPD-Patient wurde ein Jahr zuvor wegen metastatischer Lungenherde links pneumektomiert und postoperativ konventionell bestrahlt.

Von weniger schwerwiegenden, insbesondere pulmonalen Nebenwirkungen wie Strahlenpneumonitiden Grad 2 und 3, werden in der Literatur Werte zwischen 2,6 - 13 % und 1,5 - 6 % angegeben [26, 27, 48, 51, 75, 121, 124, 127, 128, 130, 131]. In diesen Bereich lassen sich auch die Raten der Strahlenpneumonitiden aus dieser Arbeit einordnen. So erlitten zwei (5 %) der stereotaktisch bestrahlten Patienten eine Strahlenpneumonitis Grad 2. Eine höhergradige Nebenwirkung wurde hingegen nicht dokumentiert. Eine asymptomatische Strahlenpneumonitis (= CTCAE Grad 1) wurde ebenfalls in zwei (5,0 %) Fällen beobachtet. In verschiedenen prospektiven Studien lag diese Rate der CTCAE-Grad 1-Pneumonitiden nach SBRT mit 70,4 - 100 % weitaus höher [51, 125, 134]: In einer multiinstitutionellen Phase I/II-Studie wurden Patienten mit ein bis drei Lungenmetasen kleiner 7 cm im Durchmesser mit 60 Gy in drei Fraktionen stereotaktisch bestrahlt. Nach 3 bis 6 Monaten post-SBRT beobachteten Rusthoven et al [51] bei allen Patienten asymptomatische radiologische Veränderungen (= CTCAE Grad 1 Toxizität). Eine symptomatische Strahlenpneumonitis (Grad 2) erfuhr jedoch nur ein Patient. Auch Hof et al. [125] stellten in bildgebenden Verfahren 6 Monate nach stereotaktischer Einzeitbestrahlung von 71 Lungenmetastasen mit 12 – 30 Gy zu 70,4 % perifokale Nomalgewebsveränderungen fest, wobei diese nicht mit klinisch relevanten Toxizitäten korrelierten. In der statistischen Analyse dieser Arbeit waren Metastasen mit größerem Tumordurchmesser im Planungs-CT eher (p= 0,092) mit Nebenwirkungen assoziiert, als kleinere Metastasen. Parallelen konnten in der Literatur hierzu nicht direkt gezogen werden, wahrscheinlich aufgrund der insgesamt niedrigen Toxizitätsraten. Lediglich in der bereits erwähnten Re-SBRT-Studie von Peulen et al [140] korrelierte ein größeres CTV sowie eine zentrale Tumorlage mit dem Auftreten von schweren Nebenwirkungen. Dies würde den Beobachtungen in Veröffentlichungen zur stereotaktischen Bestrahlung von primären SBRT entsprechen. Zur sicheren Therapie von Lungenmetastasen ist es wichtig, in weiteren, möglichst größer angelegten, prospektiven Studien Einflussfaktoren auf die Entstehung von Nebenwirkungen nach SBRT zu eruieren.

4.3 Schlussfolgerung

Insgesamt unterscheiden sich die Veröffentlichungen zur stereotaktischen Bestrahlung sowohl von primären Lungentumoren als auch von pulmonalen Metastasen stark im Hinblick auf technische Aspekte, Patientenselektion, Bestrahlungsschemata und Nachsorge. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Studien und zeigt, dass bisher noch kein Konsens über ein Standardverfahren besteht, auch wenn Bestrebungen diesbezüglich mit nationalen und internationalen Empfehlungen z.B. der DEGRO, bestehen. An der Strahlenklinik der Universität Magdeburg wurden hierbei geforderte technische Aspekte der SBRT durchweg eingehalten. So wurde z.B. die Reproduzierbarkeit der Bestrahlung von Fraktion zu Fraktion mittels Cone-Beam-CT gewährleistet, um die Sicherheit und Wirkung der SBRT sicher zu stellen. Bei der Wahl der Bestrahlungsschemata sollte zunächst der Zeitpunkt der Bestrahlung berücksichtigt werden, welcher in die Anfänge der extrakraniellen stereotaktischen Bestrahlung fällt. Für den heutigen Kenntnisstand wurden durchweg zurückhaltende biologisch effektive Strahlendosen bis maximal 80 Gy gewählt, um, bei damals noch geringer Datenlage, strahleninduzierte Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden und das Patientenwohl nicht zu gefährden. Patientenselektionskriterien waren im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit zum Teil nicht ausreichend zu ermitteln, insbesondere in den früheren Jahrgängen der SBRT. So wurde z.B. die Lebenserwartung, sowie das vorliegende Tumorstadium präradiationem nicht immer erfasst. Entsprechend war die Indikation zur SBRT nur anhand des Tumorvolumens (Bildgebung), der Kontrolle weiterer Tumormanifestationen und des Performance-Status nachzuvollziehen. Dabei finden sich in der NSCLC Gruppe z.B. einige wenige Patienten in metastasiertem Tumorstadium und auch die Lungenmetastsengruppe umfasst nicht nur Patienten mit solitären Metastasen oder Oligometastasierung. Außerdem überschritt das PTV von drei NSCLC- und zwei Lungenmetastasen-Patienten das maximal empfohlene Volumen von 150 ccm. Diese Patienten wurden jedoch alle vor 2006, d.h. vor Erscheinen der S1-Leitlinie stereotaktisch bestrahlt. Somit wurde die Indikation zur SBRT im vorliegenden Patientenkollektiv nach heutigem Kenntnisstand eher großzügig gewählt und, aus heutiger Sicht, nicht ausschließlich als potentiell kurative Therapie appliziert. Bei insgesamt sehr guter Datenlage nach SBRT früher NSCLC-Stadien und pulmonalen Oligometastasen sind weitere Studien zur Überprüfung und ggf. Ausweitung der Selektionskriterien denkbar. Diese wurden bisher analog den Kriterien zum chirurgischen Vorgehen übernommen, wobei die SBRT als nicht-invasive, nebenwirkungsarme Therapie mit kurzer Applikationszeit auch in fortgeschrittenen Tumorstadien in Betracht gezogen werden könnte. Ebenso ist eine Überprüfung von möglichen additiven Therapien z.B. systemischer Chemotherapie sinnvoll.

Totz der zurückhaltend gewählten Bestrahlungsschemata, sowie eher großzügiger Patientenselektion, konnten in dieser Arbeit insgesamt zufriedenstellende Ergebnisse nach SBRT von primären und sekundären Lungentumoren erzielt werden. Nach 2013, d.h. außerhalb des Beobachtungszeitraums dieser Arbeit, wurden die Fraktionierungsschemata an der Strahlenklinik der Uni Magdeburg angepasst, so dass die Auswertung dieser Patienten vermutlich noch bessere Ergebnisse, insbesondere in Hinblick auf lokale Kontrollraten ergeben sollte.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, Daten von 44 primären NSCLC und 45 Lungenmetastasen, welche im Zeitraum von Dezember 2000 bis Oktober 2013 an der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikum Magdeburg stereotaktisch bestrahlt wurden, hinsichtlich des Therapieerfolges auszuwerten. Im Beobachtungszeitraum wurden Bestrahlungsdosen von 4 – 20 Gy in 1 – 6 Fraktionen gewählt, welche in einer biologisch effektiven Dosis (BED) appliziert auf das PTV zwischen 33,6 – 80 Gy resultierten. Die mittlere Nachsorgedauer im Kollektiv der primären NSCLC lag bei 19,5 Monaten, in der Lungenmetastasengruppe bei 14,3 Monaten.

Die statistische Analyse zeigte jeweils nach ein, zwei, drei und fünf Jahren für die Gruppe der primären NSCLC lokale Kontrollraten von 78,8 %, 58,0 %, 49,2 % und 43,1 % sowie systemische Kontrollraten von 74,9 %, 66,1 %, 59,8 % und 53,2 %. Das krankheitsfreie Überleben lag in dieser Gruppe nach einem, zwei, drei und fünf Jahren bei 65,0 %, 46,4 %, 35,4 % und 22,1 %, das tumorspezifische Überleben bei 80,6 %, 69,1 %, 49,0 % und 29,1 %, das Gesamtüberleben bei 71,4 %, 51,4 %, 32,1 % und 18,1 %. Insgesamt erwies sich die SBRT von primären NSCLC als nebenwirkungsarme Therapie ohne schwerwiegende strahleninduzierte Nebenwirkungen (CTCAE Grad \geq 3). Es ließen sich lediglich fünf (11,3 %) asymptomatische, d.h. radiologisch gesicherte, Strahlenpneumonitiden entsprechend CTCAE Grad 1 sowie fünf (11,3 %) weitere, symptomatische Strahlenpneumonitiden (CTCAE Grad 2) eruieren, welche durch medikamentöse Therapie gut behandelbar waren.

In der Lungenmetastasen-Gruppe konnten nach einem, zwei, drei und fünf Jahren lokale Kontrollraten von 68,2 %, 50,0 %, 50,0 % und 43,7 % sowie systemische Kontrollraten von 58,0 %, 48,1 %, 34,4 % und 28,7 % erzielt werden. Des Weiteren zeigte sich nach einem, zwei, drei und fünf Jahren ein krankheitsfreies Überleben von 45,7 %, 32,6 %, 21,7 % und 13,0 %, ein tumorspezifisches Überleben von 67,7 %, 46,8 %, 35,1 % und 35,1 % sowie ein Gesamtüberleben von 62,9 %, 34,3 %, 31,4 % und 16,3 %. Auch die stereotaktische Bestrahlung von Lungenmetastasen wies ein geringes Nebenwirkungsprofil mit jeweils zwei Strahlenpneumonitiden CTCAE Grad 1 und 2 auf (jeweils 4,4 %). Eine höhergradige Nebenwirkung entsprechend CTCAE \geq Grad 3 wurde nicht dokumentiert.

In beiden Gruppen stellten sich nur wenige Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika als signifikante Einflussfaktoren auf die lokale -, systemische Kontrolle, das krankheitsfreie -, tumorspezifische - und Gesamtüberleben sowie auf resultierende Nebenwirkungen heraus. Dies lag, neben dem relativ kleinen Patientenkollektiv, am ehesten an den, nach heutigem Kenntnissstand, zurückhaltend gewählten Bestrahlungsschemata und insgesamt großzügiger Patientenselektion. Um die Ergebnisse der SBRT in kurativer Intention, insbesondere der lokalen Kontrolle und infolgedessen der Überlebensraten, zu steigern, sollte die biologisch effektive Strahlendosis entsprechend der heutigen Datenlage angepasst werden.

Insgesamt erwies sich die stereotaktische Betrahlung von primären und sekundären Lungenrundherden als effektive und nebenwirkungsarme Therapiemethode.

6 Literatur

- 1 *Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al.* Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Pneumologie 2010; 64 Suppl 2: 164. doi:10.1055/s-0029-1243837
- 2 International Manual of Oncology Practice: (iMOP) Principles of Medical Oncology. Cham, s.l.: Springer International Publishing; 2015. doi:10.1007/978-3-319-21683-6
- 3 *Ewig S, Hecker E, Behringer DM, Behringer B*, Hrsg. Lungenkrebs. Individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum. Stuttgart: Thieme; 2015
- 4 *Hammerschmidt S, Wirtz H*. Lung cancer: current diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2009; 106 (49): 809-18; quiz 819-20. doi:10.3238/arztebl.2009.0809
- 5 *Gomez DR, Hunt MA, Jackson A et al.* Low rate of thoracic toxicity in palliative paraspinal single-fraction stereotactic body radiation therapy. Radiotherapy and Oncology 2009; 93 (3): 414–418. doi:10.1016/j.radonc.2009.10.017
- 6 *Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49 (6): 1374–1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027
- 7 Chang AE, Hayes DF, Pass HI, Stone RM, Ganz PA, Kinsella TJ, Schiller JH, Strecher VJ. Oncology. New York, NY: Springer New York; 2006. doi:10.1007/0-387-31056-8
- 8 Robert S. Davidsona, Chukwumere E. Nwogu, Mathijs J. Brentjensc,, Timothy M. Andersonb. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. Surgical Oncology 2001 (10): 35–42
- 9 *Stefan Limmer*. Lungenmetastasen. Diagnostik Therapie Tumorspezifisches Vorgehen. Berlin: Springer; 2015. doi:10.1007/978-3-642-32982-1
- 10 *Franks KN, Jain P, Snee MP*. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Lung Cancer. Clinical Oncology 2015; 27 (5): 280–289. doi:10.1016/j.clon.2015.01.006
- 11 Lo SS, Teh BS, Lu JJ, Schefter TE, Hrsg. Stereotactic Body Radiation Therapy. Medical Radiology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. doi:10.1007/978-3-642-25605-9
- 12 Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol 2014; 190 (1): 26–33. doi:10.1007/s00066-013-0450-y
- 13 *Herold G*, Hrsg. Innere Medizin 2014. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2014
- 14 *Travis WD, Brambilla E, Riely GJ.* New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol 2013; 31 (8): 992–1001. doi:10.1200/JCO.2012.46.9270
- 15 Walter J. Scott, MD, FCCP, John Howington, MD, FCCP, Steven Feigenberg MD et al. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II*. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) 2007 (132): 234–242
- 16 Vansteenkiste J, Ruysscher D de, Eberhardt WEE et al. Early and locally advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013; 24 (suppl 6): vi89-vi98. doi:10.1093/annonc/mdt241
- 17 Xia T, Li H, Sun Q et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non–small-cell lung cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2006; 66 (1): 117–125. doi:10.1016/J.ijrobp.2006.04.013

- Martin A, Gaya A. Stereotactic Body Radiotherapy. A Review. Clinical Oncology 2010; 22 (3): 157–172. doi:10.1016/j.clon.2009.12.003
- 19 Eberhardt WEE, Ruysscher D de, Weder W et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer. Locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2015; 26 (8): 1573–1588. doi:10.1093/annonc/mdv187
- 20 O'Rourke N, Hrsg. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996. doi:10.1002/14651858
- 21 James R. Jett, MD, FCCP, Steven E. Schild MD, Robert L. Keith, MD, FCCP. Treatment of Non-small Cell LungCancer, Stage IIIB*. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines(2nd Edition). Chest 2007 (132): 266–276
- 22 Mark A. Socinski, MD, FCCP, Richard Crowell, MD, FCCP, Thomas E. Hensing MD et al. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IV*. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest; 2007 (132): 277–289
- 23 Reck M, Popat S, Reinmuth N et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014; 25 (suppl 3): iii27-iii39. doi:10.1093/annonc/mdu199
- 24 *Chmura SJ, Salama JK, Weichselbaum RR*. Stereotactic Radiotherapy for Pulmonary Metastases. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery 2013; 25 (4): 292–299. doi:10.1053/j.semtcvs.2014.01.003
- 25 Lischalk JW, Malik RM, Collins SP et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for highrisk central pulmonary metastases. Radiat Oncol 2016; 11 (1): 1384. doi:10.1186/s13014-016-0608-8
- 26 *Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A et al.* Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. Lung Cancer 2012; 75 (1): 77–81. doi:10.1016/j.lungcan.2011.04.021
- 27 Baschnagel AM, Mangona VS, Robertson JM et al. Lung Metastases Treated with Imageguided Stereotactic Body Radiation Therapy. Clinical Oncology 2013; 25 (4): 236–241. doi:10.1016/j.clon.2012.12.005
- 28 GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Im Internet: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- 29 Younes RN, Gross JL, Taira AM et al. Surgical resection of lung metastases. Results from 529 patients. Clinics 2009; 64 (6): 535–541. doi:10.1590/S1807-59322009000600008
- 30 *Nichols FC.* Pulmonary Metastasectomy. Thoracic Surgery Clinics 2012; 22 (1): 91–99. doi:10.1016/j.thorsurg.2011.08.017
- 31 *op den Winkel J, Safi S, Dienemann H*. Lungenmetastasen und Ansatzpunkte der chirurgischen Therapie. Onkologe 2015; 21 (2): 169–178. doi:10.1007/s00761-014-2847-3
- 32 *Steinke K.* Radiofrequency ablation of pulmonary tumours. Current status. Cancer Imaging 2008; 8 (1): 27–35. doi:10.1102/1470-7330.2008.0008
- 33 Navarria P, Ascolese A, Tomatis S et al. Stereotactic body radiotherapy (sbrt) in lung oligometastatic patients. Role of local treatments. Radiat Oncol 2014; 9 (1): 91. doi:10.1186/1748-717X-9-91
- 34 Siva S, Kron T, Bressel M et al. A randomised phase II trial of Stereotactic Ablative Fractionated radiotherapy versus Radiosurgery for Oligometastatic Neoplasia to the lung (TROG 13.01 SAFRON II). BMC Cancer 2016; 16 (1): 1384. doi:10.1186/s12885-016-2227-z
- 35 *Pastorino U, Buyse M, Friedel G et al.* Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1997; 113 (1): 37–49
- 36 Sonntag PD, Hinshaw JL, Lubner MG et al. Thermal Ablation of Lung Tumors. Surgical Oncology Clinics of North America 2011; 20 (2): 369–387. doi:10.1016/j.soc.2010.11.008

- 37 Navarria P, Rose F de, Ascolese AM. SBRT for lung oligometastases. Who is the perfect candidate? Reports of Practical Oncology & Radiotherapy 2015; 20 (6): 446–453. doi:10.1016/j.rpor.2014.11.005
- 38 *Tree AC, Khoo VS, Eeles RA et al.* Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. The Lancet Oncology 2013; 14 (1): e28-e37. doi:10.1016/S1470-2045(12)70510-7
- 39 *Ricardi U, Badellino S, Filippi AR*. Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. History and updated role. Lung Cancer 2015; 90 (3): 388–396. doi:10.1016/j.lung-can.2015.10.016
- 40 *Nagata* Y. Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage Lung Cancer. Cancer Res Treat 2013; 45 (3): 155–161. doi:10.4143/crt.2013.45.3.155
- 41 *Hellevik T, Martinez-Zubiaurre I.* Radiotherapy and the Tumor Stroma. The Importance of Dose and Fractionation. Front. Oncol. 2014; 4. doi:10.3389/fonc.2014.00001
- 42 DEGRO. Extrekranielle stereotaktische Radiotherapie (ESRT). Leitlinie
- 43 Yu V, Kishan AU, Cao M et al. Dose impact in radiographic lung injury following lung SBRT. Statistical analysis and geometric interpretation. Med. Phys. 2014; 41 (3): 31701. doi:10.1118/1.4863483
- 44 *Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M et al.* Applicability of the linear-quadratic formalism for modeling local tumor control probability in high dose per fraction stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology 2013; 109 (1): 13–20. doi:10.1016/j.radonc.2013.09.005
- 45 Joiner M, ed. Basic clinical radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2010
- 46 *Guckenberger M, Baier K, Polat B et al.* Dose–response relationship for radiation-induced pneumonitis after pulmonary stereotactic body radiotherapy. Radiotherapy and Oncology 2010; 97 (1): 65–70. doi:10.1016/j.radonc.2010.04.027
- 47 Finkelstein SE, Timmerman R, McBride WH et al. The Confluence of Stereotactic Ablative Radiotherapy and Tumor Immunology. Clinical and Developmental Immunology 2011; 2011 (5): 1–7. doi:10.1155/2011/439752
- 48 Osti MF, Carnevale A, Valeriani M et al. Clinical Outcomes of Single Dose Stereotactic Radiotherapy for Lung Metastases. Clinical Lung Cancer 2013; 14 (6): 699–703. doi:10.1016/j.cllc.2013.06.006
- 49 Brock J, Ashley S, Bedford J et al. Review of Hypofractionated Small Volume Radiotherapy for Early-stage Non-small Cell Lung Cancer. Clinical Oncology 2008; 20 (9): 666–676. doi:10.1016/j.clon.2008.06.005
- 50 Onishi H, Araki T. Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage I Non-small-cell Lung Cancer. A Historical Overview of Clinical Studies. Japanese Journal of Clinical Oncology 2013; 43 (4): 345–350. doi:10.1093/jjco/hyt014
- 51 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH et al. Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases. Journal of Clinical Oncology 2009; 27 (10): 1579–1584. doi:10.1200/JCO.2008.19.6386
- 52 *Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M et al.* Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. Radiotherapy and Oncology 2016; 118 (3): 485–491. doi:10.1016/j.radonc.2015.09.008
- 53 Schefter TE, Kavanagh BD, Raben D et al. A phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung metastases. Initial report of dose escalation and early toxicity. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2006; 66 (4): S120-S127. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.018
- 54 Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II

study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75 (3): 677–682. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.042

- 55 Onishi H, Araki T, Shirato H et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 2004; 101 (7): 1623–1631. doi:10.1002/cncr.20539
- 56 Mangona VS, Aneese AM, Marina O et al. Toxicity After Central versus Peripheral Lung Stereotactic Body Radiation Therapy. A Propensity Score Matched-Pair Analysis. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2015; 91 (1): 124–132. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.08.345
- 57 Stephans KL, Djemil T, Tendulkar RD et al. Prediction of Chest Wall Toxicity From Lung Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT). International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2012; 82 (2): 974–980. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.002
- 58 Pettersson N, Nyman J, Johansson K-A. Radiation-induced rib fractures after hypofractionated stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer. A dose– and volume–response analysis. Radiotherapy and Oncology 2009; 91 (3): 360–368. doi:10.1016/j.radonc.2009.03.022
- 59 Chi A, Liao Z, Nguyen NP et al. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer. Clinical implications. Radiotherapy and Oncology 2010; 94 (1): 1–11. doi:10.1016/j.radonc.2009.12.008
- 60 *Vinogradskiy Y, Diot Q, Kavanagh B et al.* Spatial and dose–response analysis of fibrotic lung changes after stereotactic body radiation therapy. Med. Phys. 2013; 40 (8): 81712. doi:10.1118/1.4813916
- 61 *Bishawi M, Kim B, Moore WH et al.* Pulmonary Function Testing After Stereotactic Body Radiotherapy to the Lung. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2012; 82 (1): e107-e110. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.037
- 62 Stanic S, Paulus R, Timmerman RD et al. No Clinically Significant Changes in Pulmonary Function Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Early- Stage Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. An Analysis of RTOG 0236. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2014; 88 (5): 1092–1099. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.050
- 63 *Keall PJ, Joshi S, Vedam SS et al.* Four-dimensional radiotherapy planning for DMLCbased respiratory motion tracking. Med Phys 2005; 32 (4): 942–951
- 64 Heinz C, Reiner M, Belka C et al. Technical evaluation of different respiratory monitoring systems used for 4D CT acquisition under free breathing. J Appl Clin Med Phys 2015; 16 (2): 4917. doi:10.1120/jacmp.v16i2.4917
- 65 *Kleshneva T, Muzik J, Alber M*. An algorithm for automatic determination of the respiratory phases in four-dimensional computed tomography. Phys Med Biol 2006; 51 (16): 76. doi:10.1088/0031-9155/51/16/N01
- 66 *Dietrich L, Jetter S, Tücking T et al.* Linac-integrated 4D cone beam CT. First experimental results. Phys. Med. Biol. 2006; 51 (11): 2939–2952. doi:10.1088/0031-9155/51/11/017
- 67 *Guckenberger M, Wilbert J, Meyer J et al.* Is a Single Respiratory Correlated 4D-CT Study Sufficient for Evaluation of Breathing Motion? International Journal of Radiation Onco-logy*Biology*Physics 2007; 67 (5): 1352–1359. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.025
- 68 *Li XA, Stepaniak C, Gore E*. Technical and dosimetric aspects of respiratory gating using a pressure-sensor motion monitoring system. Med Phys 2006; 33 (1): 145–154
- 69 *Kestin L, Grills I, Guckenberger M et al.* Dose-response relationship with clinical outcome for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) delivered via online image guidance. Radiother Oncol 2014; 110 (3): 499–504. doi:10.1016/j.radonc.2014.02.002

- 70 Verstegen NE, Oosterhuis JWA, Palma DA et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): Outcomes of a propensity score-matched analysis. Ann Oncol 2013; 24 (6): 1543–1548. doi:10.1093/annonc/mdt026
- 71 Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2010; 140 (2): 377–386. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.12.054
- 72 Bral S, Gevaert T, Linthout N et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: Results of a Phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 80 (5): 1343–1349. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.056
- 73 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. The Lancet Oncology 2015; 16 (6): 630–637. doi:10.1016/S1470-2045(15)70168-3
- 74 Onishi H, Shirato H, Nagata Y et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: Updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. J Thorac Oncol 2007; 2 (7 Suppl 3): S94-100. doi:10.1097/JTO.0b013e318074de34
- 75 *Wulf J, Haedinger U, Oppitz U et al.* Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: A noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2004; 60 (1): 186–196. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.060
- 76 Uematsu M, Shioda A, Suda A et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience // Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. A 5-year experience. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2001; 51 (3): 666–670. doi:10.1016/S0360-3016(01)01703-5
- 77 Baumann P, Nyman J, Hoyer M et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. J Clin Oncol 2009; 27 (20): 3290–3296. doi:10.1200/JCO.2008.21.5681
- 78 Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y 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. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2005; 63 (5): 1427–1431. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.034
- 79 Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF et al. Pulmonary oligometastases. Metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? Radiotherapy and Oncology 2013; 107 (3): 409–413. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.024
- 80 *Siva S, MacManus M, Ball D.* Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: A systematic review. J Thorac Oncol 2010; 5 (7): 1091–1099. doi:10.1097/JTO.0b013e3181de7143
- 81 Shultz DB, Trakul N, Abelson JA et al. Imaging features associated with disease progression after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. Clinical Lung Cancer 2014; 15 (4): 294-301.e3. doi:10.1016/j.cllc.2013.12.011
- 82 Hof H, Muenter M, Oetzel D et al. Stereotactic single-dose radiotherapy (radiosurgery) of early stage nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). Cancer 2007; 110 (1): 148–155. doi:10.1002/cncr.22763
- 83 Guckenberger M, Allgäuer M, Appold S et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage 1 non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: A patternsof-care and outcome analysis. J Thorac Oncol 2013; 8 (8): 1050–1058. doi:10.1097/JTO.0b013e318293dc45

- 84 *Timmerman R, Papiez L, McGarry R et al.* Extracranial Stereotactic Radioablation *. Chest 2003; 124 (5): 1946–1955. doi:10.1378/chest.124.5.1946
- 85 *Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M et al.* A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online conebeam computed tomography image-guided radiotherapy. J Thorac Oncol 2012; 7 (9): 1382–1393. doi:10.1097/JTO.0b013e318260e00d
- 86 Olsen JR, Robinson CG, El Naqa I et al. Dose-response for stereotactic body radiotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81 (4): e299-303. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.038
- 87 Baumann P, Nyman J, Lax I et al. Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. Acta Oncol 2006; 45 (7): 787–795. doi:10.1080/02841860600904862
- 88 Onishi H, Shirato H, Nagata Y et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: Can SBRT be comparable to surgery? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81 (5): 1352–1358. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751
- 89 Nyman J, Hallqvist A, Lund J-Å et al. SPACE A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. Radiother Oncol 2016; 121 (1): 1–8. doi:10.1016/j.radonc.2016.08.015
- 90 *Timmerman R*. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. JAMA 2010; 303 (11): 1070. doi:10.1001/jama.2010.261
- 91 Senthi S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer. A retrospective analysis. The Lancet Oncology 2012; 13 (8): 802–809. doi:10.1016/S1470-2045(12)70242-5
- 92 Jumeau R, Bahig H, Filion É et al. Assessing the Need for Adjuvant Chemotherapy After Stereotactic Body Radiation Therapy in Early-stage Non-small Cell Lung Carcinoma. Cureus 2016; 8 (11): e901. doi:10.7759/cureus.901
- 93 Viney RC, Boyer MJ, King MT et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004; 22 (12): 2357–2362. doi:10.1200/JCO.2004.04.126
- 94 *Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ et al.* Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000; 343 (4): 254–261. doi:10.1056/NEJM200007273430404
- 95 Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: A systematic review. J Natl Cancer Inst 2007; 99 (23): 1753–1767. doi:10.1093/jnci/djm232
- 96 Andratschke N, Zimmermann F, Boehm E et al. Stereotactic radiotherapy of histologically proven inoperable stage I non-small cell lung cancer: Patterns of failure. Radiother Oncol 2011; 101 (2): 245–249. doi:10.1016/j.radonc.2011.06.009
- 97 *Ricardi U, Frezza G, Filippi AR et al.* Stereotactic Ablative Radiotherapy for stage I histologically proven non-small cell lung cancer: An Italian multicenter observational study. Lung Cancer 2014; 84 (3): 248–253. doi:10.1016/j.lungcan.2014.02.015
- 98 Chen Y, Guo W, Lu Y et al. Dose-individualized stereotactic body radiotherapy for T1-3N0 non-small cell lung cancer: Long-term results and efficacy of adjuvant chemotherapy. Ra-diotherapy and Oncology 2008; 88 (3): 351–358. doi:10.1016/j.radonc.2008.07.013
- 99 *Mokhles S, Verstegen N, Maat APWM et al.* Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: Results from propensity score analysis. Lung Cancer 2015; 87 (3): 283–289. doi:10.1016/j.lung-can.2015.01.005

- 100 Grills IS, Mangona VS, Welsh R et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28 (6): 928–935. doi:10.1200/JCO.2009.25.0928
- 101 Onimaru R, Fujino M, Yamazaki K et al. Steep dose-response relationship for stage I nonsmall-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumortracking radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2008; 70 (2): 374–381. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.043
- 102 Zheng X, Schipper M, Kidwell K et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 90 (3): 603–611. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.055
- 103 *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 (30): 4833–4839. doi:10.1200/JCO.2006.07.5937
- 104 Pennathur A, Luketich JD, Heron DE et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of stage I non–small cell lung cancer in high-risk patients. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2009; 137 (3): 597–604. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.06.046
- 105 Zhang J, Yang F, Li B et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81 (4): e305-16. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.034
- 106 Koshy M, Malik R, Weichselbaum RR et al. Increasing radiation therapy dose is associated with improved survival in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 91 (2): 344–350. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.10.002
- 107 U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03 [Respiratory, thoracic and mediastinal disorders]; 14,06,2010: 173 (14,06,2010)
- 108 McGarry RC, Papiez L, Williams M et al. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: Phase I study. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2005; 63 (4): 1010–1015. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.03.073
- 109 Kastelijn EA, El Sharouni SY, Hofman FN et al. Clinical Outcomes in Early-stage NSCLC Treated with Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgical Resection. Anticancer Res 2015; 35 (10): 5607–5614
- 110 Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM 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 (2): 192–201. doi:10.1097/JTO.0b013e31827ce361
- 111 Kaskowitz L, Graham MV, Emami B et al. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 1993; 27 (3): 517–523. doi:10.1016/0360-3016(93)90374-5
- 112 Sandler HM, Curran WJ, Turrisi AT. The influence of tumor size and pre-treatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 1990; 19 (1): 9–13. doi:10.1016/0360-3016(90)90127-6
- 113 Haffty BG, Goldberg NB, Gerstley J et al. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 1988; 15 (1): 69–73. doi:10.1016/0360-3016(88)90348-3
- 114 Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: Results and implications for future treatment strategies. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 1992; 24 (1): 3–9
- 115 Kupelian PA, Komaki R, Allen P. Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 1996; 36 (3): 607–613
- 116 Cheung PC, Mackillop WJ, Dixon P et al. Involved-field radiotherapy alone for early-stage non-small-cell lung cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2000; 48 (3): 703–710
- 117 Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB et al. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: The Duke experience. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 1998; 40 (1): 149–154
- 118 Morita K, Fuwa N, Suzuki Y et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients // Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I. A retrospective analysis of 149 patients. Radiotherapy and Oncology 1997; 42 (1): 31–36. doi:10.1016/S0167-8140(96)01828-2
- 119 Qiao X, Tullgren O, Lax I et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 41 (1): 1–11
- 120 Casiraghi M, Pas T de, Maisonneuve P et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: The evidence of the "international registry of lung metastases". J Thorac Oncol 2011; 6 (8): 1373–1378. doi:10.1097/JTO.0b013e3182208e58
- 121 Okunieff P, Petersen AL, Philip A et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. Acta Oncol 2006; 45 (7): 808–817. doi:10.1080/02841860600908954
- 122 *Ricco A, Davis J, Rate W et al.* Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: The RSSearch® patient Registry's experience. Radiat Oncol 2017; 12 (1): 35. doi:10.1186/s13014-017-0773-4
- 123 Zhang Y, Xiao J-P, Zhang H-Z et al. Stereotactic body radiation therapy favors long-term overall survival in patients with lung metastases: Five-year experience of a single-institution. Chin Med J 2011; 124 (24): 4132–4137
- 124 Takeda A, Kunieda E, Ohashi T et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. Radiother Oncol 2011; 101 (2): 255–259. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.033
- 125 Hof H, Hoess A, Oetzel D et al. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. Strahlenther Onkol 2007; 183 (12): 673–678. doi:10.1007/s00066-007-1724-z
- 126 *Filippi AR, Badellino S, Guarneri A et al.* Outcomes of single fraction stereotactic ablative radiotherapy for lung metastases. Technol Cancer Res Treat 2014; 13 (1): 37–45. doi:10.7785/tcrt.2012.500355
- 127 Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2008; 72 (2): 398–403. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.01.002
- 128 Inoue T, Oh R-J, Shiomi H et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases. Prognostic factors and adverse respiratory events. Strahlenther Onkol 2013; 189 (4): 285–292. doi:10.1007/s00066-012-0290-1
- 129 *Wulf J, Baier K, Mueller G et al.* Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. Radiotherapy and Oncology 2005; 77 (1): 83–87. doi:10.1016/j.radonc.2005.09.003
- 130 Janvary ZL, Jansen N, Baart V et al. Clinical Outcomes of 130 Patients with Primary and Secondary Lung Tumors treated with Cyberknife Robotic Stereotactic Body Radiotherapy. Radiol Oncol 2017; 51 (2): 178–186. doi:10.1515/raon-2017-0015
- 131 Oh D, Ahn YC, Seo JM et al. Potentially curative stereotactic body radiation therapy (SBRT) for single or oligometastasis to the lung. Acta Oncol 2012; 51 (5): 596–602. doi:10.3109/0284186X.2012.681698

- 132 Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol 1995; 13 (1): 8–10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8
- 133 Palacios-Eito A, García-Cabezas S. Oligometastatic disease, the curative challenge in radiation oncology. World J Clin Oncol 2015; 6 (4): 30–34. doi:10.5306/wjco.v6.i4.30
- 134 *Fritz P, Kraus H-J, Mühlnickel W et al.* Stereotactic, single-dose irradiation of stage I nonsmall cell lung cancer and lung metastases. Radiat Oncol 2006; 1: 30. doi:10.1186/1748-717X-1-30
- 135 Milano MT, Philip A, Okunieff P. Analysis of patients with oligometastases undergoing two or more curative-intent stereotactic radiotherapy courses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73 (3): 832–837. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.073
- 136 Kao J, Packer S, Vu HL et al. Phase 1 study of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy followed by maintenance sunitinib for patients with oligometastases: Acute toxicity and preliminary response. Cancer 2009; 115 (15): 3571–3580. doi:10.1002/cncr.24412
- 137 Statistisches Bundesamt. Kohortensterbetafeln für Deutschland. Methoden- und Ergebnisbericht zu den Modellrechnungen für Sterbetafeln der Geburtsjahrgänge 1871 – 2017; 2017
- 138 Härtel U. Die unterschiedliche Sterblichkeit von Männern und Frauen, mit Beispielen aus der Bundersrepublik Deutschland. Soz Praventivmed 1988; 33 (3): 135–139
- 139 *Levi F, Lucchini F, Negri E et al.* Cancer mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960. Int J Cancer 2004; 110 (2): 155–169. doi:10.1002/ijc.20097
- 140 Peulen H, Karlsson K, Lindberg K et al. Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy. Radiother Oncol 2011; 101 (2): 260–266. doi:10.1016/j.radonc.2011.09.012

7 Anhang

7.1 Tabellen

Tabelle 1: Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen 6. und 7. Fassung der TNM-Klassifikation [2, 11, 14]:

Gemeinsamkeiten	Unterschiede zwischen		
	6. Fassung TNM	7. Fassung TNM	
T1:	T1 ≤ 3 cm	T1a ≤ 2 cm	
Umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura		T1b > 2 cm ≤ 3 cm	
Hauptbronchus bronchoskopisch frei			
<i>T2</i> :	T2 > 3 cm	T2a > 3 cm ≤ 5	
Befall von Hauptbronchus ≥ 2 cm entfernt von Ca- rina/		cm T2b > 5 cm ≤ 7	
Viszerale Pleura infiltriert/		cm	
Atelektase/obstruktive Entzündung bis zum Hilus, jedoch nicht die ganze Lunge umfassend			
<i>T3</i> :			
Infiltration von	Tumor	Tumor > 7cm	
- Brustwand/	Jeder		
 Zwerchtell/ Mediastinaler Pleura/ 	Größe	Getrennte Herde	
- Parietalem Perikard/		pen (ehem. T4)	
- Hauptbronchus < 2cm von Canna entremt			
Lunge			
<i>T4</i> :			
Tumor jeder Größe mit Infiltration von	- Getrennte	Tumorherde in	
- Mediastinum/	Herde im glei- chen Lappen	anderen Lappen ispilateral	
- Herz/ - Großer Gefäße/	- maligner	(ehem. M1)	
- Trachea/	Pleuraerguss		
- Osopnagus - Wirbelkörper			
- Carina			
M1: Fernmetastasierung	- Tumorherde in	<u>M1a:</u>	
	Lappen ipsilate-	- Tumor mit ma-	
	ral	oder Perikarder-	
	- Tumorherde in	guss	
	Lungenlappen	- Tumorherde in kontralateraler	
	kontralateral	Lunge	
	- Fernmetasta-	<u>M1b:</u>	
		Fernmetastasen	

Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung anhand der TNM-Klassifikation [3]

UICC-Stadium	т	Ν	м
Occultes Karzinom	ТХ	NO	MO
Stadium 0	Tis	NO	MO
Stadium la	T1a/b	NO	MO
Stadium Ib	T2a	NO	MO
Stadium IIa	T1a/b, T2a	N1	MO
	T2b	NO	MO
Stadium IIb	T2b	N1	MO
	ТЗ	NO	MO
Stadium Illa	T1/T2/T3	N2	MO
	ТЗ	N1	MO
	T4	N0/N1	MO
Stadium IIIb	T4	N2	MO
	Jedes T	N3	MO
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

<u>**Tabelle 8:**</u> Rate der Lokalrezidivfreiheit und Anzahl der eingetretenen Lokalrezidive zum Zeitpunkt x nach SBRT von primären NSCLC

Zeit	Rate der Lokalrezidivfreiheit ± Standardfehler	Anzahl kumulativer Ereig- nisse (Lokalrezidive) zum Zeitpunkt x
6 Monate	97,4 % ± 2,5%	1
12 Monate	78,8 % ± 6,7 %	8
18 Monate	65,3 % ± 8,3 %	12
24 Monate	58,0 % ± 8,8 %	14
36 Monate	49,2 % ± 9,5 %	16
60 Monate	43,1 % ± 10,1 %	17

<u>Tabelle 9</u>: Lokale Kontrolle nach SBRT von primären NSCLC: Ergebnisse der multi- und univariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle:

	Cox-Regression		Cox-Regression Kaplan-Meier			
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert	
		(95% CI)	Lokalrezidiv-	Lokalrezidiv-	Gesamtver-	
			freiheit	freiheit	gleich	
			± Standardfehler	± Standardfehler	(Log-Rank-	
			[Monate]	[Monate]	Test)	
Lokale Kontrolle			33,049 ± 13,159	59,543 ± 9,475		

	Cox-	Regression	Kaplan	-Meier	
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Lokalrezidiv-	Lokalrezidiv-	Gesamtver-
			freiheit	freiheit	gleich
			± Standardfehler	± Standardfehler	(Log-Rank-
			[Monate]	[Monate]	Test)
Patienten-					
charakterisitk					
Bestrahlungsalter	0,685	1,223			0,685
≤ Median vs		(0,462/3,237)	25,475 ± 17,462	57,287 ± 12,218	
> Median			33,049 ± 12,397	43,972 ± 8,123	
Geschlecht	0,588	0,759			0,587
ơ¹vs		(0,280/2,059)	33,049 ± 9,807	64,818 ± 11,075	
0			33,049 ± 13,159	34,639 ± 8,79	
+ Karnofsky-Index	0.090	0 339	, ,	, ,	0.075
< 70 (Median) vs	0,000	(0,097/1,184)	18 623 + 7 057	34 127 + 5 910	0,070
> 70 (Median)			47 475 + 9 475	81 128 + 15 061	
			+1,+10±0,+10	01,120 ± 10,901	
charaktoristik					
Motostosononzahl	0.005	0.691			
Weldslasenanzani	0,095	0,081			
Matastasananzahl	0.140	(0,434/1,070)			0.120
Keiseva	0,140	(0,160/1,295)	*	00 450 - 40 400	0,130
				80,156 ± 13,169	
	0.000	0.005		38,800 ± 8,593	0.050
Metastasenanzahl	0,369	0,395 (0.052/2.995)			0,352
≤ 3 vs.		(-,,	*	55,817 ± 9,833	
> 3				54,468 ± 7,762	
Solitärer Tumor?	0,134	4,701 (0.619/35.67			0,099
ja vs		2)	18,885 ± 12,289	52,778 ± 10,081	
nein			33,049 ± 13,159	45,961 ± 4,581	
Histologie	0,237	0,523			0,229
Adeno-Ca vs		(0,170/1,000)	*	71,268 ± 15,197	
Plattenepithel-Ca			18,623 ± 8,257	33,752 ± 6,749	
Lokalisation	0,530	1,435			0,528
peripher vs.		(0,404/4,430)	25,475 ± 11,472	38,417 ± 6,361	
zentral			41,505 ± 14,846	73,791 ± 16,224	
max. Tumordurch- messer (cm)	0,455	0,685 (0,254/1,848)			0,453
≤ Median vs			33,049 ± 9.783	52,411 ± 8.644	
> Median			39,672 ± 16,535	52,822 ± 16,448	

	Cox-l	Regression	Kaplan	-Meier	
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Lokalrezidiv-	Lokalrezidiv-	Gesamtver-
			freiheit	freiheit	gleich
			± Standardfehler	± Standardfehler	(Log-Rank-
			[Monate]	[Monate]	Test)
Therapie-					
charakteristik					
Therapieabfolge	0,501	0,714			0,499
Folge-Tx vs		(0,268/1,903)	40,623 ± 17,175	66,300 ± 13,542	
Erstlinien-Tx			25,475 ± 9,143	37,695 ± 7,455	
PTV (ccm)	0,438	0,996 (0,986/1,006)			
PTV	0,816	0,884			0,816
≤ Median vs		(0,131/2,499)	33,049 ± 12,502	40,023 ± 6,946	
> Median			58,872 ± 9,964	72,868 ± 13,719	
PTV	0,977	1,016			0,977
< 50 ccm vs		(0,347/2,974)	33,049 ± 12,584	38,893 ± 6,782	
≥ 50 ccm			52,238 ± 16,191	71,898 ± 15,133	
BED (Gy)	0,520	0,986 (0,946/1,029)			
BED	0,641	1,255			0,641
≤ Median vs		(0,482/3,268)	33,049 ± 10,915	34,890 ± 6,230	
> Median			59,543 ± 9,475	65,162 ± 12,680	
BED	0,704	1,214			0,704
< 80 Gy vs		(0,446/3,302)	25,475 ± 12,085	44,384 ± 8,386	
≥ 80 Gy			39,672 ± 15,433	58,822 ± 12,177	
Dosis am PTV- Rand (Gy)	0,687	1,071 (0,766/1,498)	00.070 45.400	00,400,40,074	0,612
≤ Median vs			$39,672 \pm 15,436$	$03,180 \pm 12,374$	
> Median			18,885 ± 9,537	41,546 ± 7,797	
Dosismaximum (Gy)	0,846	1,033 (0,747/1,428)			0,912
≤ Median vs			39 672 + 17 379	63 186 + 12 374	
> Median			18,885 ± 9,842	41,546 ± 7,797	

* Nicht bestimmbar, da im gesamtem Beobachtungszeitraum > 50% des betrachteten Patientenkollektivs lokal kontrolliert blieben

Tabelle 1: Rate der systemischen Kontrolle und Anzahl kumulativer Ereignisse (Auftreten/Progress der Fernmetastasierung) zum Zeitpunkt x nach SBRT von primären NSCLC

Zeit	Rate der systemischen Kon- trolle ± Standardfehler	Anzahl kumulativer Ereig- nisse (Auftreten/Progress Fernmetastasierung)
6 Monate	82,7 % ± 6,0 %	7
12 Monate	74,9 % ± 6,9 %	10
18 Monate	69,2 % ± 7,5 %	12
24 Monate	66,1 % ± 7,7 %	13
36 Monate	59,8 % ± 8,2 %	15
60 Monate	53,2 % ± 9,6 %	16

<u>Tabelle 11</u>: Systemische Kontrolle nach SBRT von primären NSCLC: Ergebnisse der multiund univariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die systemische Kontrolle:

	Cox-	Regression	Kaplan-Meier		
	p-Wert	HR (95% CI)	Mediane	Mittlere	p-Wert
			systemische	systemische Pro-	Gesamtver-
			Progressfreiheit	gressfreiheit	gleich
			± Standardfehler	± Standardfehler	(Log-Rank-
			[Monate]	[Monate]	Test)
Systemische Kontrolle			*	70,570 ± 9,449	
Patienten-					
charakterisitk					
Bestrahlungsalter	0,749				0,748
≤ Median vs.			*	66,483 ± 11,877	
> Median				72,882 ± 14,074	
Geschlecht	0,808				0,807
ơ¹ vs			*	74,342 ± 10,509	
우				40,015 ± 8,372	
Karnofsky-Index	0180				0,178
≤ 70 (Median) vs.			*	64,038 ± 10,966	
> 70 (Median)				81,649 ± 16,363	
Tumor-					
charakteristik					
Metastasenanzahl	0,230	1,835			0,220
Keine vs		(0,862/4,940)	*	78,303 ± 12,778	
≥ 1 Metastase				58,758 ± 13,092	
Metastasenanzahl	0,024	3,551			0,024
≤ 3 vs.		(1,095/11,515)	*	75,979 ± 9,946	
> 3				12,838 ± 4,176	
Solitärer Tumor?	0,330	2,095 (0,474/9,257)			0,316

	Cox-	Regression		Kaplan-Meier	
	p-Wert	HR (95% CI)	Mediane	Mittlere	p-Wert
			systemische	systemische Pro-	Gesamtver-
			Progressfreiheit	gressfreiheit	gleich
			± Standardfehler	± Standardfehler	(Log-Rank-
			[Monate]	[Monate]	Test)
Ja vs			*	87,978 ± 18,071	
Nein				64,858 ± 10,059	
Histologie	0,383				0,381
Adeno-Ca vs			*	77,950 ± 15,470	
Plattenepithel-Ca				72,683 ± 12,590	
Lokalisation	0,529	0,712			0,525
peripher vs		(0,24772,001)	*	72,110 ± 11,128	
zentral				64,430 ± 16,636	
max. Tumor- durchmesser	0,205	1,9 (0,704/5,129)	*		0,196
im Planungs-CT (cm)					
≤ Median vs				67,876 ± 13,630	
> Median				60,449 ± 8,388	
Therapie-					
charakteristik					
Therapieabfolge	0,608	0,767			0,605
Folge-Tx vs		(0,278/2,117)	*	77,807 ± 12,383	
Erstlinien-Tx				61,002 ± 13,428	
PTV	0,049	0,329			0,039
≤ Median vs		(0,109/0,996)	*	57,383 ± 6,514	
> Median				58,668 ± 14,358	
PTV	0,026	0,298			0,019
< 50 ccm vs		(0,102/0,868)	*	86,837 ± 11,650	
≥ 50 ccm				49,613 ± 15,037	
BED	0,962	1,024			0,962
≤ Median vs	,	(0,381/2,751)	*	67.071 ± 12.516	,
> Median				75.039 + 12.447	
BED	0.993	1.005		,,,	0.993
< 80 Gv vs	0,000	(0,363/2,777)	*	46+ 052 + 8 306	0,000
> 80 Gv				75 263 + 11 016	
Dosis am PTV-	0,106	0,765		10,200 ± 11,010	0,073
		(0,000/1,000)	*		
- Modion				57,236 ± 11,874	
				84,956 ± 13,134	

	Cox-Regression			Kaplan-Meier	
	p-Wert	HR (95% CI)	Mediane	Mittlere	p-Wert
			systemische	systemische Pro-	Gesamtver-
			Progressfreiheit	gressfreiheit	aleich
			± Standardfehler	± Standardfehler	(Log-Pank-
			[Monate]	[Monate]	Test)
Dosismaximum	0,092	0,758			0,073
(0))		(0,040/1,040)	*		
≤ Median				57,236 ± 11,874	
> Median				84,956 ± 13,134	

* Nicht bestimmbar, da in gesamtem Beobachtungszeitraum > 50% des betrachteten Patientenkollektivs systemisch kontrolliert blieben

<u>Tabelle 12</u>: krankheitsfreie Überlebensrate und Anzahl kumulativer Ereignisse (Krankheitsprogress) zum Zeitpunkt x nach SBRT von primären NSCLC

Zeit	krankheitsfreie Überlebens- rate ± Standardfehler	Anzahl kumulativer Ereig- nisse (Krankheitsprogress)
6 Monate	81,9 % ± 6,2 %	7
12 Monate	65,0 % ± 7,9 %	13
18 Monate	52,6 % ± 8,5 %	17
24 Monate	46,4 % ± 8,5 %	19
36 Monate	35,4 % ± 8,6 %	22
60 Monate	22,1 % ± 9,3 %	24

Tabelle 13. krankheitsfreies Überleben nach SBRT von primären NSCLC: Ergebnisse der multi- und univariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben:

	Cox-l	Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert	
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamtver-	
			± Standardfehler	± Standardfehler	gleich	
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)	
Krankheits- freies Überle- ben			18,600 ± 5,781	39,070 ± 8,462		
Patienten-						
charakterisitk						
Bestrahlungsalter	0,918	0,997			0,976	
≤ Median vs		(0,946/1,052)	18,900 ± 6,080	41,808 ± 11,175		
> Median			18,600 ± 10,342	28,417 ± 6,498		

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamtver-
			± Standardfehler	± Standardfehler	gleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
Geschlecht	0,618	0,805			0,668
ơ¹ vs		(0,344/1,884)	15,600 ± 3,446	47,473 ± 10,224	
ዮ			33,000 ± 17,597	23,903 ± 5,492	
Karnofsky-Index	0,091	0,444			0,082
≤ 70 (Median) vs.		(0,173/1,139)	14,600 ± 3,556	24,050 ± 5,125	
> 70 (Median)			42,700 ± 14,004	55,274 ± 15,637	
Tumor-					
charakteristik					
Metastasenanzahl	0,915	0,957			0,915
Keine vs		(0,423/2,104)	25,400 ± 9,642	49,902 ± 13,033	
≥ 1 Metastase			15,600 ± 2,984	30,030 ± 7,331	
Metastasenanzahl	0,140	2,306			0,126
≤ 3 vs		(0,701/0,994)	18,900 ± 6,219	41,211 ± 8,961	
> 3			5,100 ± 1,178	12,829 ± 4,166	
Solitärer Tumor?	0,067	3,883			0,133
ja vs		7)	14,600 ± 1,835	35,475 ± 8,477	
nein			0,000 ± 0,000	30,599 ± 1,899	
Histologie	0,173	0,524			0,164
Adeno-Ca vs		(0,20771,327)	33,000 ± 7,368	52,953 ± 14,725	
Plattenepithel-Ca			15,600 ± 8,861	26,035 ± 5,877	
Lokalisation	0,905	0,945			0,725
peripher vs.		(0,374/2,307)	18,600 ± 3,340	26,192 ± 4,730	
zentral			33,00 ± 18,820	52,355 ± 16,774	
max. Tumor- durchmesser	0,087	2,058 (0,901/4,702)			0,079
im Planungs-CT		(, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,			
(cm)			25 400 + 9 574	20 407 +9 224	
≤ Median vs			$25,400 \pm 0,574$	$39,407 \pm 0,324$	
> Median			10,000 ± 2,248	29,000 ± 12,090	
Therapie-					
charakteristik					
Therapieabfolge	0,747	0,875			0,491
Folge-Tx vs		(0,388/1,974)	18,900 ± 14,661	50,567 ± 12,930	
Erstlinien-Tx			18,600 ± 5,091	220,40 ± 3,481	

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamtver-
			± Standardfehler	± Standardfehler	gleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
PTV	0,199	1,764			0,192
≤ Median vs		(0,741/4,198)	33,000 ± 12,784	31,629 ± 5,606	
> Median			9,100 ± 1,233	44,062 ± 13,966	
PTV	0,191	1,789			0,183
< 50 ccm vs		(0,749/4,277)	33,000 ± 12,802	30,759 ± 5,492	
≥ 50 ccm			8,100 ± 1,073	36,773 ± 14,483	
BED	0,470	0,737			0,465
≤ Median vs		(0,323/1,685)	18,900 ± 9,092	21,863 ± 3,859	
> Median			18,600 ± 6,397	44,888 ± 11,406	
BED	0,672	0,835			0,670
< 80 Gy vs		(0,361/1,928)	13,400 ± 7,128	42,124 ± 11,004	
≥ 80 Gy			25,400 ± 5,301	30,305 ± 6,573	
Dosis am PTV-	0,426	0,906			0,519
Rand (Gy)		(0,712/1,154)	10,800 ± 11,715	38,873 ± 10,756	
≤ Median vs			18,600 ± 3,093	30,659 ± 6,702	
> Median					
Dosismaximum (Gy)	0,369	0,898 (0,709/1,136)	10 800 + 11 715	38 873 +10 756	0,519
≤ Median vs			18,600 + 3 093	30.659 + 6 702	
> Median			10,000 ± 0,000	00,000 ± 0,102	

<u>**Tabelle 14:**</u> tumorspezifische Überlebensrate und Anzahl kumulativer Ereignisse (Tod durch Karzinom) zum Zeitpunkt x nach SBRT von primären NSCLC

.

.

Zeit	tumorspezifische Überlebens- rate ± Standardfehler	Anzahl kumulativer Ereignisse (Tod durch Karzinom)
6 Monate	93,8 % ± 4,3 %	2
12 Monate	80,6 % ± 7,1 %	6
18 Monate	73,2 % ± 8,2 %	8
24 Monate	69,1 % ± 8,7 %	9
36 Monate	49,0 % ± 10,5 %	11
60 Monate	29,1 % ± 11,0 %	16

Tabelle 15: tumorspezifisches Überleben nach SBRT von primären NSCLC: Ergebnisse der multi- und univariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das tumorspezifische Überleben:

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamtver-
			± Standardfehler	± Standardfehler	gleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
Tumorspezifisches Überleben			35,049 ± 5,433	45,655 ± 8,012	
Patienten-					
charakterisitk					
Bestrahlungsalter	0,628	1,018			0,883
≤ Median vs.		(0,948/1,093)	37,738 ± 9,934	45,688 ± 9,810	
> Median			34,066 ± 6,205	45,110 ± 12,943	
Geschlecht	0,575	0,762			0,574
o [≉] vs		(0,294/1,972)	37,738 ±6,606	50,206 ± 11,059	
우			35,049 ± 15,445	35,610 ± 8,299	
Karnofsky-Index	0,728	0,992			0,481
≤ 70 (Median) vs.		(0,945/1,040)	29,311 ± 7,613	42,155 ± 8,901	
> 70 (Median)			37,738 ± 5,182	52,181 ± 15,578	
Tumor-					
charakteristik					
Metastasenanzahl	0,261	1,716			0,256
Keine vs		(0,669/4,401)	37,738 ± 9,870	53,839 ± 16,241	
≥ 1 Metastase			34,066 ± 9,361	42,465 ± 10,436	
Metastasenanzahl	0,028	3,127			0,021
≤ 3 vs.		(1,128/8,667)	37,738 ± 7,377	52,395 ± 9,818	

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamtver-
			± Standardfehler	± Standardfehler	gleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank-
					Test)
> 3			11,016 ± 0,386	25,152 ± 9,908	
Solitärer Tumor?	0,720	1,256 (0.361/4.376)			0,719
Ja vs		(0,001/4,070)	37,738 ± 8,351	55,169 ± 23,636	
Nein			34,066 ± 13,272	42,239 ± 7,474	
Histologie	0,418	0,639			0,416
Adeno-Ca vs		(0,210/1,000)	44,918 ± 7,433	53,839 ± 16,241	
Plattenepithel-Ca			34,066 ± 9,361	42,465 ± 10,436	
Lokalisation	0,299	1,806			0,292
peripher vs		(0,592/5,513)	35,049 ± 8,293	39,489 ± 8,216	
zentral			62,852 ± 22,577	60,918 ± 16,752	
max. Tumordurchmes-	0,656	1,257			0,656
ser		(0,459/3,449)			
im Planungs-C1 (cm)					
≤ Median			34,066 ± 7,012	37,263 ± 4,627	
> Median			44,918 ± 9,873	44,120 ± 10,921	
Therapie-					
charakteristik					
Therapieabfolge	0,662	1,240			0,661
Folge-Tx vs		(0,474/3,246)	37,738 ± 9,735	41,873 ± 9,245	
Erstlinien-Tx			35,049 ± 6,716	50,016 ± 14,520	
PTV	0,583	0,765			0,582
≤ Median vs		(0,294/1,989)	44,918 ± 6,180	40,612 ± 5,390	
> Median			29,311 ± 13,783	45,927 ± 13,231	
PTV	0,206	0,544			0,199
< 50 ccm vs		(0,212/1,397)	44,918 ± 6,886	48,946 ± 9,908	
≥ 50 ccm			29,311± 21,647	37,342 ± 12,215	
BED	0,386	1,641			0,381
≤ Median vs		(0,536/5,025)	35,049 ± 9,320	40,799 ± 8,538	
> Median			52,230 ± 12,823	56,074 ± 17,024	
BED	0,975	0,980			0,975
< 80 Gy vs		(0,276/3,477)	35,049 ± 5,367	37,851 ± 9,621	
≥ 80 Gy			52,230 ± 5,433	46,571 ± 9,104	
Dosis am PTV-Rand	0,697	1,204			0,696
(Gy)		(0,473/3,064)			
≤ Median			62,852 ± 20,577	50,660 <u>± 11,3</u> 14	

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamtver-
			± Standardfehler	± Standardfehler	gleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
> Median			35,049 ± 7,973	41,639 ± 10,073	
Dosismaximum (Gy)	0,841	0,970			0,696
≤ Median		(0,718/1,309)	62,852 ± 20,577	50,660 ± 11,314	
> Median			35,049 ± 7,973	41,639 ± 10,073	

Tabelle 16: Gesamtüberlebensrate und Anzahl kumulativer Ereignisse (Tod) zum Zeitpunkt x nach SBRT von primären NSCLC

Zeit	Gesamtüberlebensrate ± Standardfehler	Anzahl kumulativer Ereig- nisse (Tod)
6 Monate	91,4 % ± 4,7 %	3
12 Monate	71,4 % ± 7,6 %	10
18 Monate	60,0 % ± 8,4 %	14
24 Monate	51,4 % ± 8,4 %	17
36 Monate	32,1 % ± 8,2 %	23
60 Monate	18,1 % ± 7,0 %	27

<u>Tabelle 17</u>: Gesamtüberleben nach SBRT von primären NSCLC: Ergebnisse der multi- und univariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Gesamtüberleben:

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank-Test)
Gesamt-			25 607 - 5 022	24 524 - 5 500	
überleben			25,607 ± 5,032	34,531 ± 5,560	
Patienten-					
charakterisitk					
Bestrahlungsalter	0,800	1,098			0,800
≤ Median vs		(0,533/2,259)	29,311 ± 7,231	36,848 ± 7,261	
> Median			16,689 ± 11,231	32,583 ± 9,478	
Geschlecht	0,575	0,802			
♂ vs ♀		(0,372/1,731)			
Karnofsky-Index	0,159	0,569 (0,260/1,248)			0,154

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank-Test)
≤ 70 (Median) vs.			22,131 ± 5,562	28,452 ± 5,751	
> 70 (Median)			37,738 ± 3,647	48,882 ± 12,466	
Tumor-					
charakteristik					
Metastasenanzahl	0,153	1,681			0,149
Keine vs		(0,825/3,428)	32,656 ± 6,263	40,935 ± 8,069	
≥ 1 Metastase			13,574 ± 2,699	27,810 ± 7,544	
Metastasenanzahl	0,074	2,213			0,067
≤ 3 vs.		(0,925/5,294)	32,656 ± 5,976	38,496 ± 6,471	
> 3			10,721 ± 0,487	22,180 ± 9,060	
Solitärer Tumor?	0,596	1,301			0,595
ja vs		(0,493/3,434)	22,393 ± 4,573	33,301 ± 5,564	
nein			32,885 ± 16,950	39,144 ± 18,353	
Histologie	0,897	0,947			0,897
(Adeno-Ca vs		(0,437/2,051)	29,311 ± 9,692	40,081 ± 9,344	
Plattenepithel-Ca)			25,607 ± 12,414	33,957 ± 8,422	
Lokalisation	0,704	1,156			0,704
peripher vs.		(0,547/2,442)	25,607 ± 5,032	31,182 ± 5,925	
zentral			22,131 ± 16,951	40,997 ± 11,547	
max. Tumor- durchmesser	0,497	1,291 (0,618/2,699)			0,496
im Planungs-CT (cm)					
≤ Median vs					
> Median			$32,885 \pm 6,464$	35,706 ± 5,871	
			11,967 ± 1,843	31,383 ± 8,582	
Therapie-					
charakteristik					
Therapieabfolge	0,891	1,052			0,891
Folge-Tx vs		(0,007/2,100)	25,607 ± 11,406	34,920 ± 7,412	
Erstlinien-Tx			22,393 ± 7,793	35,187 ± 9,753	
PTV (ccm)	0,153	1,004 (0,999/1,009)			
PTV	0,413	7,31			0,411
≤ Median vs		(0,345/1,547)	32,885 ± 2,174	34,367 ± 4,173	
> Median			11,967 ± 1,843	31,876 ± 9,014	

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank-Test)
PTV	0,249	0,653			0,245
< 50 ccm vs		(0,317/1,347)	32,885 ± 6,340	36,658 ± 6,702	
≥ 50 ccm			11,016 ± 1,165	29,883 ± 9,371	
BED (Gy)	0,262	0,980 (0,945/1,015)			
BED	0,390	1,398			0,388
≤ Median vs		(0,651/3,0)	22,131 ± 7,697	29,788 ± 6,139	
> Median			29,311 ± 5,240	43,312 ± 11,487	
BED	0,873	1,083			0,873
< 80 Gy vs		(0,405/2,895)	22,131 ± 10,410	34,175 ± 6,404	
≥ 80 Gy			25,607 ±4,901	30,968 ± 6,643	
Dosis am PTV- Rand (Gy)	0,36	0,894 (0,702/1,137)			0,780
≤ Median vs			22.131 + 11.608	34,456 + 7,738	
> Median			25.607 ± 8.285	33.916 ± 8.076	
Dosismaximum	0,282	0,879	,,	,,	0,780
(Gy)		(0,695/1,112)	22,131 ± 11,608	34,456 ± 7,738	· ·
≤ Median vs			25.607 ± 8.285	33.916 ± 8.076	
> Median			,,	00,010 20,010	

<u>Tabelle 19</u>: Parameter getestet auf Unterschied zwischen den Untergruppen keine -, Grad 1 – und Grad 2 Strahlenpneumonitis in der Gruppe der primären NSCLC-Gruppe

	p-Wert	p-Wert	p-Wert
	(keine vs. Grad 1)	(keine vs. Grad 2)	(Grad 1 vs. Grad 2
Max. Tumordurchmesser im Planungs-CT (cm)	0,740	0,903	0,454
PTV (ccm)	0,837	0,876	0,670
BED (Gy)	0,437	0,311	0,193
Dosis am PTV-Rand (Gy)	0,243	0,807	0,522
Dosismaximum (Gy)	0,186	0,591	0,201

<u>Tabelle 20:</u> Rate der Lokalrezidivfreiheit und Anzahl kumulativer Ereignisse (Lokalrezidiv) zum Zeitpunkt x nach SBRT von Lungenmetastasen

Zeit	Rate der Lokalrezidivfreiheit ± Standardfehler	Anzahl kumulativer Ereig- nisse (Lokalrezidiv)
6 Monate	100 % ± 0,0 %	0
12 Monate	68,2 % ± 8,0 %	11
18 Monate	61,5 % ± 8,5 %	13
24 Monate	50,0 % ± 9,1 %	16
36 Monate	50,0 % ± 9,1 %	16
60 Monate	43,7 % ± 9,9 %	17

<u>**Tabelle 21**</u>: lokale Kontrolle nach SBRT von Lungenmetastasen: Ergebnisse der multi- und univariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle:

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
	Wert	(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
Lokale Kontrolle			23,738 ± 18,954	87,129 ± 15,451	
Patienten-					
charakterisitk					
Bestrahlungsalter	0,187	1,962			0,178
≤ Median vs.		(0,722/5,334)	*	108,951 ± 22,054	
> Median			22,721 ± 8,372	40,705 ± 8,486	
Geschlecht	0,695	1,221			0,695
o" vs		(0,449/3,322)	*	37,825 ± 5,875	
ዮ			*	84,503 ± 24,020	
Karnofsky-Index	0,159	2,127			0,149
≤ 70 (Median) vs.		(0,745/6,077)	22,721 ± 4,914	37,098 ± 6,806	
> (Median)			*	113,614 ± 22,708	
Karnofsky-Index	0,194	2,023			0,185
< 80 vs		(0,698/5,860)	22,721 ± 3,984	37,900 ± 6,987	
≥ 80			*	113,614 ± 6,987	
Tumor-					
charakteristik					
Solitäre	0,394	0,580			0,394
Metastase?		(0,165/2,030)			
ja vs			*	86,259 ± 16,692	
nein			23,738 ± 23,424	46,259 ± 11,565	

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
	Wert	(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
Zusätzliche	0,350	0,634			0,345
Metastasen?		(0,244/1,648)			
≤ 3 vs.			*	107,581 ± 19,011	
> 3			22,721 ± 3,933	39,074 ± 9,146	
Histologie	0,970	0,973			0,970
Adeno-Ca vs		(0,232/4,084)	*	114,830 ± 22,194	
Plattenepithel-Ca			*	39,074 ± 9,146	
Lokalisation	0,329	1,623			0,323
peripher vs		(0,614/4,286)	17,869 ± 3,672	39,947 ± 10,092	
zentral			*	102,509 ± 18,794	
max. Tumordurch- messer	0,816	1,125 (0,418/3,022)			0,815
im Planungs-CT (cm)					
≤ Median vs			*	90,709 ± 20,679	
> Median			*	50,741 ± 9,598	
Therapie-					
charakteristik					
PTV	0,192	2,032			0,192
≤ Median vs		(0,700/5,901)	47,639 ± 17,757	84,782 ± 19,244	
> Median			22,721 ± 10,026	*	
PTV	0,912	1,062			0,912
< 50 ccm vs		(0,367/3,071)	47,639 ± 24,064	95,486 ± 28,447	
≥ 50 ccm			22,721 ± 8,442	41,653 ± 6,629	
BED	0,235	0,549			0,228
≤ Median vs		(0,204/1,476)	*	54,684 ± 8,524	
> Median			*	90,932 ± 19,669	
BED	0,406	1,392			0,402
< 80 Gy vs		(0,488/3,973)	23,738 ± 5,213	54,593 ± 10,194	
≥ 80 Gy			*	86,722 ± 18,459	
Dosis am PTV- Rand (Gy)	0,071	0,788 (0,609/1,021)			0,066
≤ Median vs			22.721 + 9.889	34.964 + 7 059	
> Median			*	$115,080 \pm 22.329$	
Dosismaximum (Gy)	0,339	0,624 (0,237/1,641)			0,334

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p- Wert	Hazard Ratio (95% CI)	Mediane Überlebenszeit	Mittlere Überlebenszeit	p-Wert Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
≤ Median vs					
> Median			22,721 ± 5,706	41,611 ± 8,878	
			*	101,262 ± 22,372	

* Nicht bestimmbar, da in gesamtem Beobachtungszeitraum > 50% des betrachteten Patientenkollektivs systemisch kontrolliert blieben

<u>**Tabelle 22**</u>: Rate der systemischen Kontrolle und Anzahl kumulativer Ereignisse (Progress der Fernmetastasierung) zum Zeitpunkt x nach SBRT von Lungenmetastasen

Zeit	Rate der systemischen Kon- trolle ± Standardfehler	Anzahl kumulativer Ereig- nisse (Progress der Fernmeta- stasierung)
6 Monate	79,3 % ± 6,5 %	8
12 Monate	58,0 % ± 8,0 %	16
18 Monate	51,8 % ± 8,3 %	18
24 Monate	48,1 % ± 8,5 %	19
36 Monate	34,4 % ± 9,1 %	22
60 Monate	28,7 % ± 9,2 %	23

<u>**Tabelle 23:**</u> systemische Kontrolle nach SBRT von Lungenmetastasen: Ergebnisse der multiund univariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die systemische Kontrolle:

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
Systemische			19,607 ± 8,326	31,482 ± 5,166	
Kontrolle					
Patienten-					
charakterisitk					
Bestrahlungsalter	0,627	0,816			0,626
≤ Median vs.		(0,359/1,855)	19,607 ± 11,052	30,064 ± 7,321	
> Median			17,803 ± 9,304	30,983 ± 6,716	

	Cox-	Regression	Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
Geschlecht	0,558	1,310			0,557
ơ¹ vs		(0,530/3,235)	17,803 ± 5,373	27,808 ± 5,880	
ዮ			28,754 ± 18,293	36,091 ± 8,449	
Karnofsky-Index	0,806	0,898			0,806
≤ 70 (Median) vs.		(0,379/2,127)	13,934 ± 7,996	24,377 ± 4,117	
> 70 (Median)			19,607 ± 8,656	38,523 ± 8,736	
Karnofsky-Index	0,976	1,014			0,975
< 80 vs		(0,418/2,458)	13,934 ± 9,171	38,523 ± 8,736	
≥ 80			25,049 ± 5,451	26,197 ± 4,324	
Tumor-					
charakteristik					
Solitäre	0,024	0,220			0,013
Metastase?		(0,059/0,821)			
nein vs			44,361 ± 8,865	37,290 ± 6,776	
ja			17,803 ± 6,112	26,132 ± 5,737	
Metastasenanzahl?	0,001	5,148			0,001
≤ 3 vs.		(1,872/14,154)	*	52,904 ± 7,432	
> 3			9,475 ± 3,427	15,668 ± 3,827	
Histologie	0,189	2,220			0,178
Adeno-Ca vs		(0,675/7,296)	25,049 ± 10,592	21,365 ± 3,954	
Plattenepithel-Ca			44,361 ± 18,977	32,440 ± 5,665	
Lokalisation	0,340	0,648			0,336
peripher vs		(0,266/1,580)	*	39,316 ± 8,144	
zentral			19,507 ± 8,735	26,134 ± 5,697	
max. Tumordurch- messer	0,969	0,984 (0,430/2,248)			0,969
im Planungs-CT (cm)					
≤ Median vs			15,934 ± 8,739	28,522 ± 5,592	
> Median			25,049 ± 9,901	27,814 ± 6,417	
Therapie-					
charakteristik					
PTV	0,933	0,964			0,933
≤ Median vs		(0,707/2,201)	17,803 ± 12,053	32,232 ± 7,749	
> Median			19,607 ± 6,560	27,682 ± 6,124	

	Cox-	Regression	Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
PTV	0,839	0,905			0,839
< 50 ccm vs		(0,344/2,378)	19,607 ± 9,312	17,586 ± 3,242	
≥ 50 ccm			25,049 ± 11,637	32,199 ± 5,986	
BED	0,268	1,605			0,281
≤ Median vs		(0,673/3,828	19,607 ± 7,246	18,419 ± 3,091	
> Median			27,279 ± 12,522	36,970 ± 7,304	
BED	0,211	1,854			0,204
< 80 Gy vs		(0,705/4,874)	19,607 ± 3,651	20,885 ± 3,527	
≥ 80 Gy			25,049 ± 13,002	39,440 ± 9,347	
Dosis am PTV- Rand (Gy)	0,388	0,686 (0,292/1,614)			0,385
≤ Median vs			17.803 + 10.965	21,410 + 4,013	
> Median			19.607 ± 9.446	35.868 ± 7.997	
Dosismaximum (Gy)	0,023	0,361 (0,151/0,867)	0.475 + 5.540		0,018
≤ Median vs			9,475 ± 5,513	16,929 ± 3,660	
> Median			29,739 ± 7,139	44,215 ± 7,644	

* Nicht bestimmbar, da in gesamtem Beobachtungszeitraum > 50% des betrachteten Patientenkollektivs systemisch kontrolliert blieben

<u>Tabelle 24</u>: Krankheitsfreie Überlebensrate und Anzahl kumulativer Ereignisse (Krankheitsprogress) zum Zeitpunkt x nach SBRT von Lungenmetastasen

Zeit	Krankheitsfreie Überlebensrate ± Standardfehler	Anzahl kumulativer Ereig- nisse (Krankheitsprogress)
6 Monate	79,8 % ± 6,4 %	8
12 Monate	45,7 % ± 8,0 %	21
18 Monate	39,9 % ± 8,0 %	23
24 Monate	32,6 % ± 8,1 %	25
36 Monate	21,7 % ± 7,4 %	28
60 Monate	13,0 % ± 6,5 %	30

<u>Tabelle 25</u>: krankheitsfreies Überleben nach SBRT von Lungenmetastasen: Ergebnisse der multi- und univariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben:

	Cox-Regression		Kaplan-Meier			
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert	
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-	
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich	
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank-Test)	
Krankheitsfreies			11,150 ± 2,611	21,582 ± 3,577		
Überleben						
Patienten-						
charakterisitk						
Bestrahlungsalter	0,991	0,996			0,991	
≤ Median vs.		(0,484/2,050)	11,150 ± 7,697	21,982 ± 5,375		
> Median			10,690 ± 1,835	19,811± 4,197		
Geschlecht	0,821	0,918			0,821	
ơ¹ vs		(0,436/1,933)	10,690 ± 2,367	23,065 ± 5,139		
우			11,740 ± 7,519	20,558 ± 5,066		
Karnofsky-Index	0,261	1,555			0,257	
≤ 70 (Median) vs	,	(0,720/3,359)	9,840 ± 1,018	17,090 ± 3,059	,	
> 70 (Median)			13.930 ± 4.672	29.876 ± 7.046		
Karnofsky-Index	0.340	1,465			0.336	
< 80 vs	0,010	(0,659/3,206)	10.690 ± 1.465	18.181 ± 3.266	0,000	
≥ 80			13.930 ± 4.672	29.876 ± 7.046		
Tumor-						
charakteristik						
Solitäre Metastase?	0,069	0,409			0,060	
ja vs		(0,156/1,072)	18,750 ± 13,744	32,209 ± 7,550	·	
nein			9,840 ± 1,150	17,543 ± 3,585		
Metastasenanzahl?	0.089	1.904			0.083	
3 vs	,	(0,970/3,996)	18,750 ± 7,233	27,316 ± 5,315	,	
≥ 3			9,480 ± 3,425	15,668 ± 3,827		
Histologie	0,094	2,432			0,084	
Adeno-Ca vs	- ,	(0,860/6,883)	16.063 ± 3.875	9.840 ± 5.806	- ,	
Plattenepithel-Ca			31.969 ± 7.487	22.720 ± 14.068		
Lokalisation	0.683	0.856	, ,	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	0.682	
peripher vs	-,	(0,406/1,804)	10,690 ± 1.714	22,388 ± 5.871	-,	
zentral			11.150 ± 5.109	20.318 ± 3.975		
max. Tumordurch-	0,970	0,986			0,970	
11165561		(0,473/2,000)				

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank-Test)
im Planungs-CT (cm)			10,690 ± 2,214	19,683 ± 4,585	
≤ Median			11,150 ± 5,497	20,622 ± 5,096	
> Median					
Therapie-					
charakteristik					
PTV	0,520	1,279			0,519
≤ Median vs		(0,604/2,705)	17,800 ± 7,033	22,957 ± 5,054	
> Median			9,840 ± 1,239	19,459 ± 4,720	
PTV	0,746	0,869			0,745
< 50 ccm vs		(0,373/2,027)	11,150 ± 1,879	22,227 ± 4,293	
≥ 50 ccm			22,720 ± 7,577	14,761 ± 2,950	
BED	0,170	1,704			0,165
≤ Median vs		(0,795/3,653)	9,480 ± 1,283	15,285 ± 2,806	
> Median			17,800 ± 4,809	26,072 ± 5,265	
BED	0,162	1,812			0,155
< 80 Gy vs		(0,788/4,164)	9,480 ± 1,716	16,860 ± 2,945	
≥ 80 Gy			11,740 ± 2,408	27,599 ± 6,969	
Dosis am PTV- Rand (Gy)	0,183	0,891 (0,752/1,056)			0,168
≤ Median vs			9 480 + 1 543	16 445 + 3 249	
> Median			13 930 + 2 690	$16,435 \pm 6,048$	
Dosismaximum (Gy)	0,072	0,503 (0,238/1,063)	10,000 1 2,000	10,100 ± 0,040	0,066
≤ Median vs			9,480 ± 2,583	14,668 ± 3,015	
> Median			11,740 ± 5,080	28,241 ± 3,015	

<u>Tabelle 26</u>: tumorspezifische Überlebensrate und Anzahl kumulativer Ereignisse (Tod durch Karzinom) zum Zeitpunkt x nach SBRT von Lungenmetastasen

Zeit	tumorspezifische Überlebensrate ± Standardfehler	Anzahl kumulativer Ereignisse (Tod durch Karzinom)
6 Monate	90,3 % ± 5,3 %	2
12 Monate	67,7 % ± 8,4 %	10
18 Monate	54,6 % ± 9,0 %	14
24 Monate	46,8 % ± 9,2 %	16
36 Monate	35,1 % ± 9,1 %	19
60 Monate	35,1 % ± 9,1 %	19

Tabelle 27: tumorspezifisches Überleben nach SBRT von Lungenmetastasen: Ergebnisse der multi- und univariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das tumorspezifische Überleben:

	Cox-l	Regression	Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
Tumorspezifisches Überleben			20,066 ± 8,348	35,532 ± 5,558	
Patienten-					
charakterisitk					
Bestrahlungsalter	0,865	0,925			0,865
≤ Median vs.		(0,375/2,280)	31,443 ± 16,934	35,111 ± 7,517	
> Median			20,033 ± 5,060	36,194 ± 8,037	
Geschlecht	0,104	2,368			0,095
o [≉] vs		(0,838/6,692)	16,262 ± 4,990	21,219 ± 3,000	
ę			73,869 ± 11,706	48,272 ± 9,852	
Karnofsky-Index	0,534	0,746			0,532
≤ Median vs.		(0,297/1,876)	14,164 ± 1,886	34,562 ± 8,509	
> Median			28,328 ± 7,639	37,636 ± 7,141	
Karnofsky-Index	0,241	0,550			0,235
< 80 vs		(0,202/1,495)	14,164 ±1,886	34,562 ± 8,509	
≥ 80			31,705 ± 3,099	43,362 ± 7,804	
Tumor-					
charakteristik					
Solitäre Metastase?	0,208	0,491			0,199
ja vs		(0,162/1,487)	73,869 ± 0,000	46,634 ± 11,371	

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank-
nein			20,033 ± 3,971	29,645 ± 5,953	1030
Metastasenanzahl?	0,458	1,417			0,456
≤ 3 vs.		(0,565/3,557)	28,328 ± 7,827	39,171 ± 7,613	
> 3			14,164 ± 0,552	27,649 ± 6,079	
Histologie	0,995	1,003			0,995
Adeno-Ca vs		(0,363/2,774)	20,033 ± 4,496	28,377 ± 6,212	
Plattenepithel-Ca			16,262 ± 10,809	33,230 ± 9,412	
Lokalisation	0,741	0,857			0,741
peripher vs		(0,344/2,135)	16,262 ± 4,487	35,567 ± 7,679	,
zentral			28,328 ± 12,315	33,357 ± 7,349	
max. Tumor-	0.409	0.648			0.405
durchmesser	-,	(0,232/1,814)			-,
im Planungs-CT (cm)					
≤ Median vs			28.328 ± 6.595	37.232 ± 11.276	
> Median			14.164 ± 1.660	30.007 ± 5.931	
Therapie-				, ,	
charakteristik					
PTV	0,884	0,932			0,884
≤ Median vs		(0,361/2,408)	14,164 ± 14,552	36,351 ± 7,618	,
> Median			20.066 ± 5.754	32.429 ± 7.956	
PTV	0.954	1.034	, ,	, ,	0.954
< 50 ccm vs	0,001	(0,336/3,182)	28.328 + 12.526	36.552 + 6.540	0,001
≥ 50 ccm			20.066 ± 9.401	30.407 + 8.486	
BED	0 720	0.847			0 720
≤ Median vs	0,120	(0,341/2,101)	20 033 + 2 768	23 219 + 3 897	0,120
> Median			28 328 + 11 129	38 068 + 8 191	
BED	0 704	0.828	20,020 - 11,120		0 703
< 80 Gy vs	0,704	(0,314/2,186)	14 656 + 13 660	33 367 + 6 894	0,700
> 80 Gv			20 066 + 3 487	38 325 + 9 204	
Dosis am PT\/-Rand	0 576	1 294	20,000 ± 0,407	00,020 ± 0,204	0 575
(Gy)	0,070	(0,525/3,190)	20 066 + 6 758	38 064 + 8 330	0,010
≤ Median vs			14 656 + 1 062	31 967 + 7 225	
> Median			14,000 ± 1,903	51,307 ± 7,235	
Dosismaximum (Gy)	0,382	0,668			0,379
≤ Median vs		(0,271/1,650)	11,508 ± 4,131	32,888 ± 8,296	

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert Hazard Ratio		Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
> Median			31,443 ± 10,321	38,775 ± 7,164	

<u>Tabelle 28</u>: Gesamtüberlebensrate und Anzahl kumulativer Ereignisse (Tod) zum Zeitpunkt x nach SBRT von Lungenmetastasen

Zeit	Gesamtüberlebensrate ± Standardfehler	Anzahl kumulativer Ereignisse (Tod)
6 Monate	85,7 % ± 5,9 %	4
12 Monate	62,9 % ± 8,2 %	13
18 Monate	45,7 % ± 8,4 %	19
24 Monate	34,3 % ± 8,0 %	23
36 Monate	31,4 % ± 7,8 %	26
60 Monate	16,3 % ± 6,4 %	29

Tabelle 29: Gesamtüberleben nach SBRT von Lungenmetastasen: Ergebnisse der multi- und univariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben:

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
Gesamt-			16,262 ± 2,501	26,115 ± 4,105	
überleben					
Patienten-					
charakterisitk					
Bestrahlungsalter	0,716	0,873			0,716
≤ Median vs.		(0,421/1,812)	14,885 ± 5,042	24,563 ± 5,624	
> Median			17,574 ± 4,026	27,266 ± 5,807	
Geschlecht	0,016	2,960			0,012
♂ vs		(1,226/7,245)	14,656 ± 1,676	17,390 ± 2,516	
Ŷ			17,574 ± 26,017	39,462 ± 8,759	
Karnofsky-Index	0,128	1,774			0,123
≤ 70 (Median) vs.		(0,848/3,711)	11,508 ± 2,754	19,961 ± 5,435	
> 70 (Median)			20,066 ± 7,802	31,048 ± 5,705	

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
Karnofsky-Index	0,049	0,455			0,044
< 80 vs		(0,207/0,998)	11,508 ± 2,754	19,961 ± 5,435	
≥ 80			28,328 ± 11,377	35,181 ± 6,264	
Tumor-					
charakteristik					
Solitäre Metastase?	0,548	0,783			0,547
ja vs		(0,353/1,737)	16,262 ± 14,565	30,733 ± 7,840	
nein			14,885 ± 2,650	24,235 ± 4,757	
Metastasenanzahl	0,428	1,357			0,427
≤ 3 vs.		(0,683/2,889)	20,033 ± 2,902	28,735 ± 5,675	
> 3			14,164 ± 0,552	20,656 ± 4,476	
Histologie	0,786	0,888			0,825
Adeno-Ca vs		(0,376/2,095)	14,885 ± 3,190	23,796 ± 5,254	
Plattenepithel-Ca			16,262 ± 10,161	24,495 ± 6,562	
Lokalisation	0,594	1,220			0,593
peripher vs		(0,587/2,535)	14,885 ± 1,439	23,485 ± 5,068	
zentral			18,393 ± 4,625	28,525 ± 6,240	
max. Tumordurch- messer	0,936	1,068 (0,821/1,389)			0,936
im Planungs-CT (cm)					
≤ Median vs			17,574 ± 2,101	$24,240 \pm 4,673$	
> Median			14,164 ± 3,152	$24,045 \pm 6,415$	
Therapie-					
charakteristik					
PTV	0,741	1,137			0,741
≤ Median vs		(0,531/2,437)	14,066 ±3,895	28,615 ± 6,258	
> Median			17,574 ± 2,131	23,953 ± 5,172	
PTV	0,404	1,412			0,402
< 50 ccm vs		(0,628/3,178)	14,885 ± 3,614	28,936 ± 5,340	
≥ 50 ccm			16,262 ± 4,795	19,338 ± 4,653	
BED	0,113	0,527			0,108
≤ Median vs		(0,238/1,164)	$16,262 \pm 4,400$	18,347 ± 2,857	
> Median			14,656 ± 14,164	33,986 ± 7,561	

	Cox-Regression		Kaplan-Meier		
	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane	Mittlere	p-Wert
		(95% CI)	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Gesamt-
			± Standardfehler	± Standardfehler	vergleich
			[Monate]	[Monate]	(Log-Rank- Test)
BED	0,362	0,681			0,360
< 80 Gy vs		(0,297/1,557)	16,262 ± 4,216	23,070 ± 4,431	
≥ 80 Gy			14,656 ± 9,566	32,426 ± 8,265	
Dosis am PTV-	0,755	0,888			0,755
Rand (Gy)		(0,841/1,118)	17,574 ± 3,922	24,469 ± 5,192	
≤ Median vs > Median			14,656 ± 1,415	28,066 ± 6,473	
Dosismaximum	0,384	0,722			0,382
(Gy)		(0,843/1,112)	11,508 ± 4,382	22,947 ± 5,852	
≤ Median vs			20,033 ± 3,554	29,254 ± 5,572	
> Median					

Tabelle 31: Parameter getestet auf Unterschied zwischen den Untergruppen keine – und aufgetretene Strahlenpneumonitis in der Gruppe der Lungenmetastasen-Patienten

	p-Wert (keine vs. Strahlenpneumonitis)
Max. Metastasendurchmesser im Planungs-CT (cm)	0,092
PTV (ccm)	0,769
BED (Gy)	0,133
Dosis am PTV-Rand (Gy)	0,128
Max. Punktstrahlendosis (Gy)	0,704

7.2 Brief mit Fragebogen an nachsorgende Ärzte



Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. Zentrum für Radiologie Klinik für Strahlentherapie Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Günther Gademann

Universitätsklinikum Magdeburg – A.ö.R. , Leipziger Straße 44 , 39120 Magdeburg

Bitte um Unterstützung für wissenschaftliche Auswertung

Sehr geehrte

/ sehr geehrter

im Rahmen einer Doktorarbeit zur retrospektiven Auswertung von Präzisionsbestrahlungen der Lunge bei Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom bzw. pulmonalen Oligometastasen ersuchen wir Sie um für uns wertvolle Patienteninformationen.

Da leider nicht alle erforderlichen Daten über die internen Patientenakten, das "Klinische Krebsregister Magdeburg" sowie das "Gemeinsame Krebsregister Berlin" erhoben werden konnten, möchten wir Sie um Ihre Mithilfe bitten.

Es wäre sehr hilfreich, wenn Sie hierzu den beiliegenden patientenspezifischen Fragebogen ausfüllen und zurücksenden könnten (gerne auch per Fax).

Wir bedanken uns herzlich im Voraus für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dipl. Phys. G. Gademann Direktor

óhanna Knelles Doktorandin



Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. Zentrum für Radiologie Klinik für Strahlentherapie Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Günther Gademann

Chefsekretariat: Frau Faupel Leipziger Straße 44 D-39120 Magdeburg Tel.: 0391/67-15791, e-mail: susanne.faupel@med.ovgu.de FAX: 0391/67-15324

Fragebogen zur Datenerhebung "Präzisionsbestrahlung"

Patient/in:	geb.:
1a.) Patient verstorben: JA	NEIN
1b.) Sterbedatum:	
	14 h - h
Ic.) Todesursache (evt. auch ICD), sowe	it bekannt:
2.) Tumordiagnose (Datum der Erstdiag	nose):
······	
3a.) Zweitmalignom(e)? (Art;Datum)	
3b.) Fernmetastasierung? (Art;Datum)	
	2
4.) Behandlungsbedürftige posttherape	utische Pneumonitis:
JA O	NEIN O

Danksagungen

Die Danksagung ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

"Die Ganzkörperstereotaxie von Lungentumoren an der Universitätsstrahlenklinik Magdeburg – eine retrospektive Auswertung im Rahmen einer multizentrischen Evaluation"

in der Universitätsklinik für Strahlentherapie

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Günther Gademann

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, der 12.06.2018

Johanna Gninka

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten