

Aus der
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
des Universitätsklinikums des Saarlandes
Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr.med Christian Rube

**Klinische Ergebnisse der stereotaktischen Körperstrahlentherapie
bei metastatischen Lungenläsionen im Vergleich zu primären
Lungenläsionen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von

Feras Oskan

Geboren am 21.03.1980 in Alhasakeh/Syrien

„Es gibt keine Tatsachen, es gibt nur Interpretationen“

F. Nietzsche

Meinen Eltern und meiner Frau
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	6
2 Abstract	8
3 Abkürzungsverzeichnis	10
4 Einleitung	12
4.1 Primäre Lungenläsionen	12
4.1.1 Hintergrund.....	12
4.1.2 Konkurrierende Therapiemöglichkeiten.....	13
4.1.2.1 Chirurgie.....	14
4.1.2.2 Konventionelle Strahlentherapie.....	15
4.1.2.3 Best Supportive Care.....	15
4.1.3 Technische Aspekte der Lungenstereotaxie.....	15
4.1.3.1 Positionierung und Immobilisation.....	15
4.1.3.2 Kompensation der Atembeweglichkeit.....	16
4.1.3.3 Bestrahlungsplanung.....	16
4.1.3.3.1 4D-Computer Tomographie	16
4.1.3.3.2 Zielvolumen.....	17
4.1.3.3.3 Dosimetrische Parameter.....	18
4.1.3.3.4 Dosis-Fraktionierung.....	18
4.1.3.3.5 Bildgeführte Strahlentherapie.....	19
4.2 Metastatische Lungenläsionen	19
4.2.1 Hintergrund.....	19
4.2.2 Theorie der Oligometastasierung.....	20

4.2.3 Ablative Lokalthherapie für pulmonale Oligometastasierung.....	20
4.3 Ziel der vorliegenden Arbeit.....	22
5 Material und Methode.....	23
5.1 Patientenkollektiv.....	23
5.1.1 MLLs-Gruppe.....	23
5.1.2 PLLs-Gruppe.....	24
5.2 Technik der Lungenstereotaxie.....	25
5.3 Endpunkte und Nachsorge.....	27
5.4 Statistische Datenanalyse.....	29
6. Ergebnisse.....	30
6.1 Patientencharakteristika.....	30
6.1.1 Patientencharakteristik des Gesamtkollektivs.....	30
6.1.2 Komparative Analyse pro Patient.....	33
6.2 Tumorcharakteristika.....	34
6.2.1 Tumorcharakteristik des Gesamtkollektivs.....	34
6.2.2 Komparative Analyse pro Läsion.....	36
6.3 Behandlungscharakteristika.....	36
6.3.1 Behandlungscharakteristik des Gesamtkollektivs.....	36
6.3.2 Komparative Analyse pro Behandlungsparameter.....	38
6.4 Komparative Nachsorgenanalyse.....	39
6.5 Das zeitliche und örtliche Muster des Erstrezidivs post-SBRT.....	39
6.6 Die Lokalkontrolle.....	42
6.7 Das progressionsfreie Überleben.....	49
6.8 Das Überleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT.....	61

6.9 Das Gesamtüberleben.....	67
6.10 Die Spättoxizität.....	74
7 Diskussion.....	76
7.1 Die Theorie der Oligometastasierung.....	76
7.2 Die Extrapolation aus der Erfahrung mit NSCLC im Frühstadium.....	76
7.3 Die Vergleichbarkeit mit NSCLC im Frühstadium.....	77
7.4 Das zeitliche und örtliche Progressionsmuster.....	78
7.5 Die Dosis-Wirkung-Beziehung.....	78
7.6 Die Spättoxizität.....	79
7.7 Methodologische Selbstkritik.....	79
7.8 Abschließende Bewertung und Ausblick.....	80
8 Literaturverzeichnis.....	81
Danksagung.....	89
Publikationen.....	90
Referee/Peer-Reviewer.....	92
Lebenslauf	93

Kapitel 1

Zusammenfassung

Ziel der Studie: Der Nettovorteil der bei inoperablen *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) im Frühstadium etablierten *Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT) bei metastatischen Lungenläsionen (MLLs) ist aktuell unklar. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die klinischen Ergebnisse der SBRT bei MLLs und primären Lungenläsionen (PLLs) zu vergleichen.

Material und Methoden: Im Zeitraum von Oktober 2011 bis Oktober 2014 wurden in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg 28 MLLs (17 Patienten) und 49 PLLs (40 Patienten) stereotaktisch bestrahlt und in die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Als Ergebnisvariablen wurden die Lokalkontrolle, das progressionsfreie Überleben, das Überleben nach einem Erstrezidiv post-SBRT und das Gesamtüberleben analysiert. Weiter sollten für die *Outcome*-Parameter prognostische Faktoren identifiziert werden

Ergebnisse: Die Läsionen wurden im Median mit einer Dosis pro Fraktion von 12 Gy und einer medianen Gesamtdosis von 48 Gy behandelt, die in vier Fraktionen über neun Tage verabreicht wurde. Die mediane Nachsorgedauer lag für das Gesamtkollektiv bei 14 Monaten (Spannweite 4–40 Monate). Obwohl die MLLs-Patienten signifikant weniger kardiopulmonale Komorbiditäten aufwiesen, wurden bei ihnen häufiger konservative Dosis-Fraktionierungsschemata verwendet. Die MLLs- und PLLs-Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lokalkontrolle ($P=0,98$), des progressionsfreien Überlebens ($P=0,06$) und des Gesamtüberlebens ($P=0,14$). PLLs-Patienten erhielten signifikant seltener *Salvage*-Behandlungen ($P=0,005$) und zeigten somit schlechtere Überlebensraten nach dem Erstrezidiv post-SBRT ($P=0,01$). Die multivariate Analyse

identifizierte eine Dosis pro Fraktion ≥ 12 Gy als unabhängigen Prädiktor für eine bessere Tumorkontrolle im Gesamtkollektiv (HR: 0,09; 95%-CI: 0,96–1,01; $P=0,023$) und für ein besseres progressionsfreies Überleben im Gesamtkollektiv (HR: 0,12; 95%-CI: 0,02–0,61; $P=0,01$) und in der PLLs-Gruppe 0,14 (HR: 0,14; 95%-CI: 0,02–0,8; $P=0,01$). Eine Spättoxizität \geq Grad 2 trat bei sechs Patienten der PLLs-Gruppe und bei keinem Patienten der MLLs-Gruppe auf.

Schlussfolgerung: MLLs- und PLLs-Patienten zeigen bezüglich der Lokalkontrolle, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach einer SBRT ähnliche klinische Ergebnisse. Das verlängerte Überleben der MLLs-Patienten nach dem Erstrezidiv post-SBRT könnte sowohl auf die *Salvage*-Behandlung als auch auf den natürlichen Krankheitsverlauf zurückzuführen sein. Dosis pro Fraktion ≥ 12 Gy scheint erforderlich zu sein, Tumore unabhängig von der Histologie lokal zu kontrollieren. Der Nettoeinfluss der SBRT bei MLLs-Patienten sollte in größeren und homogeneren Stichproben weiter erforscht werden.

Kapitel 2

Abstract

Purpose: The net benefit from local therapy for oligometastases still remains unknown. The aim of this study was to evaluate the clinical outcomes of stereotactic body radiation therapy for metastatic lung lesions and to compare them with that of primary lung cancer in the same period of time.

Materials and Methods: Twenty-eight metastatic lung lesions in 18 consequent patients and 51 primary lung lesions in 42 patients were treated stereotactically between October 2011 and October 2014 at the Department of Radiotherapy and Radiation Oncology of the University Hospital in Homburg and included in the study. For between-group comparisons, the Pearson chi-square test was used for categorical and Mann-Whitney U test for continuous variables. To estimate the rates of local control, progression-free, survival after the first progression post-SABR and overall survival, the Kaplan-Meier method was used, and the difference between groups were assessed by means of the log rank test. The uni- and multivariate Cox proportional hazards regression model was used to identify prognostic factors for these endpoints.

Results: The lesions were treated with a median dose per fraction of 12 Gy and a total dose of 48 Gy delivered in 4 fractions over 9 days. Median follow-up was 14 months (range 4-40 months). Although patients with metastatic lesions had a significantly lower rates of cardiopulmonary morbidity, more conservative dose-fractionation schedules were prescribed, but this did not result in a significant difference regarding the local control ($P=0.98$), progression-free survival ($P=0.06$) and overall survival ($P=0.14$). Patients with primary lung cancer underwent significantly less salvage treatments ($P=0.005$), and had poor survival rates after the first progression post-treatment ($P=0.01$). Multivariate analysis revealed that the dose per fraction of 12 Gy and more was an independent predictors for local control with a hazard

ratio of 0.09 (95% Confidence Interval 0.96-1.01; $P=0.023$) and progression-free survival with a hazard ratio of 0.12 (95% Confidence Interval 0.02-0.61; $P=0.01$) for the whole population, and remained predictive for progression-free survival with hazard ratio of 0.14 (95% Confidence Interval 0.02-0.8; $P=0.01$) in the subgroup of primary lesions. Late Toxicities \geq G2 occurred in 6 patients with primary lung cancer, compared with none in the metastatic group.

Conclusion: Overall, it can be seen that patients with metastatic lung lesions have similar clinical outcomes after stereotactic body radiation therapy regarding the local control, progression-free survival and overall survival likes those with primary lung lesions. Nevertheless, this group represents a distinct population with different patient, tumor and treatment characteristics. The prolonged survival after the first relapse post treatment may be related to salvage treatments as well as to the natural history of patients with metastatic lung lesions. A dose fraction of 12 Gy and more seems to be more appropriate to locally control the tumors independently of their histology. The net impact of lung stereotaxic treatment on the natural history of the metastatic lesions should be further evaluated in larger studies with less heterogeneity in the basic patient, tumor and treatment characteristics.

Kapitel 3

Abkürzungsverzeichnis

3D	Drei-Dimensional
4D	Vier-Dimensional
AAA	Analytical Anisotropic Algorithm
AAMP	American Association of Medical Physics
ASA	American Society of Anesthesiologists
BED	Biologically Effective Dose
CAD	Coronary Artery Disease
CC	Collapsed Cone
CI	Confidence Interval
CB	Cone Beam
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computed Tomography
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
DF	Distant Failure
DLCO	Diffusion Lung Capacity for Carbon monoxide
FEV1	Forced Expiration Volume in the first Second
G	Grad
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio

ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
iGTV	Internal Gross Tumor Volume
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
ITV	Internal Target Volume
K.A	Keine Angaben
KPS	Karnofsky Performance Status
LF	Local Failure
LQ	Linear Quadratic
MC	Monte Carlo
MIP	Maximal Intensity Projection
MLLs	Metastatic Lung Lesions
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
OP	Operation
PET	Positron-Emission-Tomography
PLLs	Primary Lung Lesions
PTV	Planning Target Volume
RF	Regional Failure
RT	Radiation Therapy
RTOG	Radiation Therapy and Oncology Group
SABR	Stereotactic Ablative Radiation Therapy
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SUVmax	Maximal Standardized Uptake Volume
TPS	Treatment Planning System

Kapitel 4

Einleitung

4.1 Primäre Lungentumoren

4.1.1 Hintergrund

Unter einer stereotaktischen Körperstrahlentherapie (SBRT= *Stereotactic Body Radiation Therapy*) oder stereotaktischen ablativen Strahlentherapie (SABR = *Stereotactic Ablative Radiation Therapy*) versteht man die hochpräzise und fokussierte Verabreichung von ein bis fünf Fraktionen einer ablativen Strahlendosis in extrakraniellen Zielgebieten (Timmerman und Kavanagh 2005). Moderne SBRT-Technologien erlauben eine Fokussierung und Präzisierung der Strahlung im Millimeterbereich. Dadurch ergibt sich außerhalb des Zielvolumens ein steiler Dosisabfall, wodurch das umliegende Normalgewebe geschont werden kann.

Die innovative SBRT hat sich zu einer vielversprechenden Therapiemöglichkeit für das nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Frühstadium (NSCLC = *Non-Small Cell Lung Cancer*) entwickelt, insbesondere bei Patienten, bei denen eine chirurgische Resektion kontraindiziert ist. Bei vielen Patienten bietet sich die SBRT als Alternative zum operativen Vorgehen und zu einer hochdosierten Brachytherapie an (Osman et al. 2013). Bei der SBRT handelt es sich um eine schnelle und nicht-invasive Methode, die dem Patienten eine generalisierte Anästhesie erspart. Aktuell wird die SBRT-Technologie mit beeindruckenden Erfolgen bei Lungentumoren angewendet (Timmerman und Kavanagh 2005).

Für gewöhnlich erkranken ältere Patienten mit einer langen Raucheranamnese an NSCLC. Die Erkrankung wird meist im Frühstadium (T1-2 N0) diagnostiziert. Im Vergleich zu gesunden Menschen zeigen diese Patienten einen unterdurchschnittlichen *Performance*-Status nach Karnofsky (KPS) und in der Regel mehr Komorbiditäten. Da solche Patienten in der Vergangenheit als „medizinisch inoperabel“ betrachtet wurden, hatten sie kaum Chancen auf eine kurative Therapie, auch wenn das Karzinom im Frühstadium diagnostiziert wurde.

Eine Möglichkeit der Behandlung war die konventionelle Strahlentherapie, die aber mit einer Tumorlokalkotrollrate von 30–50% und einer Überlebensrate von lediglich 10–30% in 5 Jahren

unbefriedigende Ergebnisse aufwies (Dosoretz et al. 1993; Kaskowiz et al. 1993). Der mangelnde Erfolg der Therapie ist darauf zurückzuführen, dass die Toxizität eine Dosisescalation und somit die Verabreichung einer tumoriziden Dosis verhindert. Die mit der konventionellen Strahlentherapie maximal erreichbare biologische Äquivalenzdosis (BED= *Biologically Equivalent Dose*), die für die Vernichtung eines umschriebenen NSCLC ohne Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen eingesetzt werden kann, liegt ungefähr bei 80 Gray (Gy; entspricht 66 Gy in 33 Fraktionen).

Mit der SBRT können $BED \geq 100$ Gy verabreicht werden, ohne dass schwere Nebenwirkungen auftreten. Im Gegensatz zur konventionellen Strahlentherapie zeichnet sich die SBRT durch eine exzellente Lokalkontrolle von 70–90% des NSCLC im Frühstadium aus. Für eine SBRT mit einer $BED > 100$ Gy liegen die Lokalkontrollraten sogar bei über 90% (Baumann et al. 2006; Fakiris et al. 2009; Grills et al. 2011; Hara et al. 2006; Lagerwaard et al. 2008; Nagata et al. 2010; Onishi et al. 2007; Ricardi et al. 2009; Timmermann et al. 2010; Umestau et al. 2001; Xia et al. 2006). Der im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie verbesserte Therapieerfolg führte in der Radioonkologie zum Paradigmenwechsel bei der Behandlung des NSCLC im Frühstadium.

4.1.2 Konkurrierende Therapiemöglichkeiten für NSCLC im Frühstadium

Die SBRT bietet sich als definitive Therapie des NSCLS im Frühstadium für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand an. Der weitreichende Einsatz der SBRT in der klinischen Routine ist auf verschiedene Charakteristika der NSCLC-Patienten zurückzuführen. Das Durchschnittsalter der Betroffenen liegt bei 70 Jahren (RKI 2013). Weiter leiden ältere Patienten häufig zusätzlich an anderen chronischen Krankheiten. Nicht zuletzt ist das Rauchen als Risikofaktor für Lungenkrebs gleichzeitig auch Ursache für Erkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD; *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; (Devereux 2006; Young et al. 2009) und die koronare Herzkrankheit (CAD; *Coronary Artery Disease*; Ambrose und Barau 2004; Pell et al. 2008; Taylor et al. 1992) ist. Die Kombination aus hohem Alter und dem Vorhandensein verschiedener Komorbiditäten führt dazu, dass das chirurgische Vorgehen bei dieser Patientengruppe sehr risikoreich ist.

4.1.2.1 Chirurgie

Primär ist für Patienten mit NSCLC im Frühstadium eine Lobektomie die Therapie der Wahl. Bei der Therapieplanung muss aber berücksichtigt werden, ob der Patient für einen solchen Eingriff infrage kommt. Zur Einschätzung des operativen Risikos stehen verschiedene Rechner und Modelle zur Verfügung. Der sogenannte *Thoracoscore* zieht zur Kalkulation der *in-hospital* Mortalität verschiedene Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Schweregrad der Dyspnoe und die ASA-(*American Society of Anesthesiologists*)-Klassifikation heran (Falcoz et al. 2007). Derzeit gibt es keinen allgemeingültigen Schwellenwert zum Ausschluss eines operativen Vorgehens. Dennoch können Chirurgen anhand solcher Instrumente und der klinischen Situation entscheiden, ob die Vorteile einer Operation oder das Mortalitätsrisiko überwiegen.

Ein weiteres, verbreitetes Instrument zur Risikoeinschätzung einer Lobektomie ist die Lungenfunktion, die durch diese Operation am meisten betroffen ist. Als Faustregel gilt: Der Patient ist operabel, wenn das FEV1 (*Forced Expiratory Volume in the first second*) 75% des Solls bzw. einen Liter übersteigt und die DLCO (*Diffusion Lung capacity for Carbon monoxide*) mehr als 60% des Solls beträgt. Wenn postoperativ ein FEV1 < 35% (< 0,8 l) oder eine DLCO < 40% erwartet wird, ist von erheblichen postoperativen Komplikationen auszugehen (Falcoz et al. 2007).

Aufgrund der Trinität (Lungenkrebs, COPD und CAD) nehmen viele Patienten mit NSCLC Blutverdünner wie Aspirin oder Clopidogrel ein, um das Risiko für ein koronares Ereignis zu reduzieren oder eine Thrombose nach Anlage eines koronaren Stents zu verhindern (Ambrose and Barau 2004; Jemal et al. 2008). Wenn diese Medikamente vor der geplanten Operation abgesetzt werden, besteht das Risiko eines Herzinfarktes mit Todesfolge und eine Restenose der mit einem Stent durchgängig gemachten Arterien (Grines et al. 2007; Iakovou et al. 2005; Kazula et al. 2000; Sharma et al. 2004).

Wenn eine Lobektomie aus medizinischen Gründen kontraindiziert ist, besteht die Alternative einer Keilresektion und SBRT. Studien belegen, dass die SBRT bei ähnlichen Überlebensraten verträglicher ist als die Keilresektion (Grills et al. 2011; Ezer et al. 2015). Für eine SBRT gibt es keine FEV1- und DLCO-Schwellenwerte. Auch schwere COPD-Erkrankungen stellen an sich keine Kontraindikation für eine SBRT dar (Guckenberger et al. 2012; Louie et al. 2011; Palma et al. 2012).

4.1.2.2 Konventionelle Strahlentherapie

Die konventionelle Strahlentherapie, d.h. die protrahierte und fraktionierte Verabreichung einer Strahlendosis, fünfmal pro Woche über 6–8 Wochen, war in der Vergangenheit eine Alternative für inoperable NSCLC-Patienten oder für Patienten, die ein operatives Vorgehen ablehnten. Die üblichen Dosen lagen bei 60–66 Gy in Einzelfractionen von 1,8–2 Gy. Mit fünfjährigen Lokalkontrollraten von 30–50% und Gesamtüberlebensraten von 10–30% waren die Ergebnisse wenig zufriedenstellend (Dosoretz et al. 1993; Kaskowitz et al. 1993). Aufgrund der aktuell verfügbaren Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der SBRT kann die konventionelle Strahlentherapie bei medizinisch inoperablen Patienten nicht mehr als Erstlinientherapie empfohlen werden.

4.1.2.3. Best Supportive Care

Bei unbehandelten Patienten mit NSCLC im Frühstadium beträgt das krebsbezogene Todesrisiko laut einer Studie von McGarry et al. (2002) etwa 53% nach einem Jahr. In einer anderen Studie starben 49% der Patienten mit NSCLC ohne Behandlung an einer metastatischen Erkrankung (Chadha et al. 2005). In einer *Cochrane*-Literaturübersicht und SEER-Datenanalyse (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) haben unbehandelte Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit einer konventionellen Strahlentherapie behandelt wurden, signifikant schlechtere Prognosen, auch wenn durch die Behandlung keine Heilung erzielt werden konnte (Rowell et al. 2001; Wisnivesky et al. 2005).

4.1.3 Technische Aspekte der Lungenstereotaxie

4.1.3.1 Positionierung und Immobilisation

Die Positionierung und die Immobilisation der Patienten stellen bei der SBRT-Anwendung bei Lungentumoren kritische Faktoren dar, da die Sicherheitssäume für das Planungszielvolumen (PTV = *Planning Target Volume*) knapp bemessen sind. Jeder sogenannte geographische *Miss* reduziert die PTV-Abdeckung und erhöht die Strahlenexposition des umgebenden Normalgewebes. Daher sollte die Position des Patientenkörpers durch die Festlegung mehrerer Referenzpunkte (Chang und Roth 2007) hochreproduzierbar sein. Um die Arme außerhalb der Bestrahlungsfelder zu halten, hebt der Patient normalerweise seine Arme über den Kopf und

legt sie auf einen Armhalter. Der Patient wird in Rückenlage auf eine Vakuummatratze gelegt, um die Abweichungen in Lagerung zwischen Fraktionen zu minimieren. Verschiedene Kliniken wenden aber abhängig von ihrer Erfahrung mit der Immobilisation unterschiedliche Techniken an.

4.1.3.2 Kompensation der Atembeweglichkeit der Lungentumoren

Während des Atmens können sich Lungentumoren translatorisch oder rotatorisch entlang aller Achsen bewegen. Darüber hinaus können sie sich ausdehnen bzw. deformieren (Liu et al. 2005). Die Herausforderung besteht darin, den ganzen Tumor während dieser multi-direktionalen Bewegung bzw. während des Atmungszyklus zu treffen. Mit Hilfe der modernen Technologie ist dies jedoch machbar. Die Bauchkompression und aktives Atmungshalten helfen, die Tumorbewegung während der Atmung zu reduzieren. Zudem kommen auch Techniken wie eine bildgeführte Strahlentherapie, Tumorverfolgung und Atemtriggerung infrage. In einigen Kliniken wird der ganze Pfad der Tumorbewegung während eines kompletten Atmungszyklus mit einem modernen vierdimensionalen (4D) Computertomographie-(CT= *Computed Tomography*)-Planungssystem eingezeichnet.

4.1.3.3 Bestrahlungsplanung

4.1.3.3.1 4D Computer Tomographie

Seit Mitte der 2000er Jahre stehen 4D-CT-Maschinen in der klinischen Routine zur Verfügung. Im Rahmen der Bestrahlungsplanung werden sie eingesetzt, um die Bewegung des Tumors und der Lymphknoten und die sich verändernden Volumina zu definieren (Haasbeck et al. 2009). Das 4D-CT ist anders als das konventionelle dreidimensionale (3D) CT in der Lage, die Tumorbewegung während der Atmung quantitativ zu messen. Das 4D-CT reduziert die Wahrscheinlichkeit des geographischen *Miss*, weil bei der Konturierung von Behandlungszielvolumina alle Informationen über die Tumorbewegung mit einfließen und dadurch eine vollständige Abdeckung des Tumors sicherstellen (Wang et al. 2009). Dies kann jedoch zu vergrößerten PTV führen und damit die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen erhöhen (Wolthaus et al. 2008). Ein 4D-CT ist in der Lage den kompletten Atmungszyklus über

30 Minuten, was in etwa der Dauer einer SBRT-Fraktion entspricht, abzubilden (Guckenberger et al. 2009 a, Guckenberger et al. 2009b).

Bei der Durchführung des 4D-CT werden bei jeder Tischposition Bilder der zehn Phasen mehrerer Atmungszyklen hergestellt. Die relative Position der Phasen im gesamten Atmungszyklus wird normalerweise in Prozenten ausgedrückt: 0% entspricht der vollen Inspiration, 50% der End-Inspiration und 90% der Phase unmittelbar zur vollen Inspiration.

4.1.3.3.2 Zielvolumina

Die Zielvolumina sind nach den Vorgaben der *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU 50) wie folgt definiert:

GTV (Gross Tumor Volume)

Das GTV umfasst den makroskopisch sichtbaren Tumoranteil. Es beinhaltet sowohl den Primärtumor als auch die befallenen Lymphknotenregionen.

CTV (Clinical Target Volume)

Das CTV umfasst das GTV einschließlich der vermuteten Zone des mikroskopischen Tumorbefalls.

PTV (Planning Target Volume)

Das PTV besteht aus dem CTV und einem Sicherheitssaum von üblicherweise 1 cm. Dieser dient dazu, lagerungsbedingte Unsicherheiten sowie bei thorakalen Bestrahlungen die atemabhängige Lagevariabilität des Tumors auszugleichen.

Bei der SBRT-Planung sind GTV und CTV identisch und der gedachte mikroskopische Tumorbefall wird durch die Halbschatten der Strahlen abgedeckt. Das Volumen, das durch die Tumorbewegung während eines Atmungszyklus entsteht, wird von manchen Autoren als *Internal Gross Tumor Volume* (iGTV), von anderen als *Internal Target Volume* (ITV) bezeichnet. Für die ITV-Bestimmung stehen vier Methoden zur Verfügung:

- a) Fusion aller eingezeichneten GTV in allen Atmungsphasen
- b) Fusion von zwei GTV in zwei extremen Atmungsphasen, z.B. 0% und 50%.

c) Einzeichnung des GTV als die maximale Intensitätsprojektion (MIP, *Maximal Intensity Projection*) in jedem Voxel während des kompletten Atmungszyklus

d) Anwendung der MIP-Technik und Anpassung der Kontur des Tumors in jeder einzelnen Atmungsphase.

Literaturdaten belegen, dass die Methoden b und c die Tumorabdeckung unterschätzen (Ezhiil et al. 2009). Die Bestimmung der Sicherheitssäume um das ITV erfolgt in verschiedenen Kliniken unterschiedlich. Da das ITV die komplette Tumorbewegung einschließt, kann das Volumen zur Bestimmung des PTV 5 mm in alle Richtungen ausgeweitet werden (Guckenberger et al. 2009a; Guckenberger et al. 2009 b; Wang et al. 2009).

4.1.3.3.3 Dosimetrische Parameter

Die SBRT sollte so geplant werden, dass die Dosis pro Fraktion in weniger als 30 Minuten verabreicht werden kann, um die Abweichung der Position des Tumors und die Patientenbewegung am Bestrahlungstisch zu minimieren (Purdie et al. 2007). SBRT-Pläne basieren im Allgemeinen auf 10–12 nicht-opponierenden hoch kollimierten Strahlenfelder bzw. auf der *Rapid-Arc*-Technologie. Dies gewährleistet einen steilen Dosisabfall außerhalb des PTV (Cardinal et al. 1999; Liu et al. 2004; Papiez et al. 2003). Solche hochkonformalen Pläne können durch eine IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) oder durch eine 3D-konformale Bestrahlungsplanung erstellt werden.

Für eine korrekte Dosisberechnung bei der SBRT von Lungentumoren sind Algorithmen für Heterogenitätskorrekturen wie *Monte Carlo* (MC), *Collapsed Cone* (CC) oder *analytical anisotropic Algorithmus* (AAA) erforderlich (Hermann Tde et al. 2010). Der Unterschied bei der Dosisberechnung zwischen SBRT-Plänen mit und ohne Heterogenitätskorrekturen beträgt 5–10% (Hermann Tde et al. 2010). MC-Simulationen gelten bei Gewebehomogenitäten als Goldstandard (Vanderstraeten et al. 2006). Der CC-Algorithmus hat eine Genauigkeit von 2–5% und stellt die tatsächlich verabreichte Dosis im Patienten ausreichend genau dar (Vanderstraeten et al. 2006;). MC- und CC-Algorithmen sind ebenfalls valide, wenn die atemabhängige Tumorbewegung berücksichtigt wird (Lax et al. 2006).

4.1.3.3.4 Dosis-Fraktionierung

Die optimale Dosis-Fraktionierung für Patienten mit NSCLC im Frühstadium ist derzeit noch nicht bekannt. Frühe SBRT-Studien benutzten im Vergleich zur aktuellen Vorgehensweise andere Algorithmen zur Dosisberechnung und abweichende Methoden zur Bestimmung der Zielvolumina. Zudem wurden die Dosen in verschiedenen Studien unterschiedlich normiert und auf unterschiedliche Isodose verschrieben. Manche Studien verschrieben die Dosis auf die 60–65%-Isodose, die das PTV umschließt, andere auf die 80%-Isodose oder auf die 95%-Isodose. Bei Verabreichung von Dosen von 8–10 Gy pro Fraktion ist die Anwendung des LQ-Modells (*Linaer-Quadratic*) zur Berechnung der BED problematisch. Trotzdem gilt ein universaler Konsens, dass eine $BED \geq 100$ Gy für die Lokalkontrolle erforderlich ist (Zhang et al. 2011; Guckenberger et al. 2013).

4.1.3.3.5 Rahmenlos bildgeführte Lungenstereotaxie

Bildgeführte Strahlentherapie erlaubt eine rahmenlose und exaktere Positionierung des Zielvolumens vor jeder SBRT-Sitzung und reduziert somit den Sicherheitssaum. Bei der Verwendung von Knochen als Surrogate für das Weichgewebe der Lunge können sowohl bei der Immobilisation als auch bei der Verifikation Fehler bis 7 mm auftreten (Guckenberger et al. 2009 a, Guckenberger et al. 2009b; Purdie et al. 2007).

Bei der Verwendung des Tumors selbst können zusätzliche Sicherheitssäume für die Einstellungen um bis zu 3–5 mm reduziert werden (Guckenberger et al. 2009 a, Guckenberger et al. 2009b). Bei manchen Patienten bewegt sich der Tumor in der Realität anders als in der Simulation, bei anderen ergibt sich kaum ein Unterschied zwischen dem aus dem 4D-Planungs-CT bestimmten ITV und dem aus den CB-CT-Aufnahmen zusammengesetzten Zielvolumen (Wang et al. 2007). Vor der Behandlung sollte die Abweichung *online* korrigiert werden (Purdie et al. 2006).

4.2 Metastatische Lungenläsionen

4.2.1 Hintergrund

Das Auftreten von Lungenmetastasen erhöhen die Morbidität und Mortalität bei Krebspatienten. Trotz der erheblichen Fortschritte bei der Systemtherapie können Lungenmetastasen bzw. makroskopische Tumorreste häufig nicht dauerhaft kontrolliert werden. Zudem sind die Lungenmetastasen für eine ablative Lokalthherapie, wie eine chirurgische Resektion, häufig nicht zugänglich. Das Interesse an nicht-invasiven Methoden einschließlich der SBRT hat in letzten Jahren deutlich zugenommen. Die Technik der SBRT-Anwendung bei Lungenmetastasen wurde aus den Erfahrungen mit SBRT für NSCLC im Frühstadium übernommen. Dabei erwies sich die SBRT als sichere und wirksame Methode zur Metastasenkontrolle. Im Gegensatz zu Patienten mit Lungenkrebs verfügen Patienten mit Lungenmetastasen über eine bessere Lungenfunktion, was eine verträgliche und sichere SBRT-Behandlung auch bei multiplen synchronen und metachronen Lungenmetastasen ermöglicht.

4.2.2 Theorie der Oligometastasierung

In den 1990er Jahren postulierten Wissenschaftler die Existenz einer intermediären oligometastatischen Situation zwischen lokal begrenzten und diffus metastasierten Tumoren (Hellman und Weichselbaum 1995). Demnach handelt es sich bei der Oligometastasierung um eine metastatische Erkrankung mit einer minimalen Tumorlast, einem limitierten Organbefall und mit einer begrenzten Anzahl von Metastasen. Aktuell existiert keine einheitliche Definition der Oligometastasierung. Allgemein gilt die Anzahl von insgesamt 5–6 Metastasen als akzeptabel. Die Fortschritte in der Bildgebung führen zur zunehmenden Diagnostik von Oligometastasen.

Obwohl Hellman und Weichselbaum (1995) schon damals das Potential der Strahlentherapie zur Lokalbehandlung von Tumoren erkannten, kam die SBRT bei Lungenläsionen erst später zum Einsatz. In einer Umfrage wendeten 63,9% der befragten US-amerikanischen Radioonkologen die SBRT-Technologie an. Das häufigste Einsatzgebiet waren metastatische Erkrankungen (Pan et al. 2011).

4.2.3 Ablative Lokalthherapie für Pulmonale Oligometastasierung

Mit ihrem ausgedehnten Blut- und Gefäßsystem ist die Lunge ein häufiges Zielorgan für eine Metastasierung bei soliden Tumoren. Bei einer Autopsie finden sich bei 30% der Krebspatienten Lungenmetastasen (Davidson et al. 2001). Lungenmetastasen verursachen lokale Symptome wie Hämoptysis, zunehmende Dyspnoe, Reizhusten sowie Rücken- und Brustwand Schmerzen. Darüber hinaus haben die Lungenmetastasen einen negativen Einfluss auf das Überleben. Daher richten sich die Therapieformen auf eine Verbesserung der Symptomatik bzw. des Überlebens (Milano et al. 2008 a, b). Die geeignete Therapie wird in Abhängigkeit von der Histologie des Primarius, der Symptomatik, dem Allgemeinzustand des Patienten und seiner Prognose ausgewählt.

Eine palliative Chemotherapie kann den Umfang der makroskopischen Erkrankung, aber auch die Symptome reduzieren, das Wachstum hinauszögern und möglicherweise das Überleben verbessern. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass die makroskopische Erkrankung durch eine Chemotherapie dauerhaft kontrolliert werden kann.

Die Chirurgie gilt als der Goldstandard bei der Lokalthherapie von Oligometastasen der Lunge. Das internationale Register der Lungenmetastasen mit mehr als 5000 Fällen zeigt für die Metastasektomie eine Gesamtüberlebensrate von 70% nach zwei Jahren und 36% nach fünf Jahren (Pastorino et al. 1997). Diese Studie bestätigt die Hypothese, dass durch die ablativ Lokalthherapie bei gut selektionierten Patienten günstige Ergebnisse erzielt werden könnten.

Vorläufige Daten zeigen eine exzellente Lokalkontrolle bei einer Behandlung der Lungenmetastasen mit SBRT (Rusthoven et al. 2009a, Rusthoven et al. 2009b). Es bleibt jedoch unklar, ob die SBRT bei Oligolungenmetastasen mit der Chirurgie vergleichbare Ergebnisse erzielen kann. Eine potentielle Vergleichbarkeit wurde auf der Basis der Erfahrungen mit NSCLC im Frühstadium angenommen. In der oben zitierten Studie betrug das mediane Überleben 35 Monate; die Überlebensraten nach fünf und 15 Jahren lagen bei 36% und 22% (Pastorino et al. 1997).

In einer großen Studie der Universität Rochester wurden bei einer stereotaktischen Behandlung von Lungenoligometastasen vierjährige Überlebensraten von 36% erreicht (Milano et al. 2008a; Milano et al. 2008b). Nach einer ablativen Lokalthherapie der Oligometastasen wurde sogar ein verlängertes Langzeitüberleben beobachtet (Norihisa et al. 2008). Nach einer ablativen Lokalthherapie einer oligometastatischen Erkrankung wirken sich die verbesserten medianen

und progressionsfreien Überlebenszeiten auch positiv auf das Gesamtüberleben aus (Okunieff et al. 2006; Siva et al. 2010).

Viele Patienten mit Oligometastasen erhalten vor und nach der SBRT eine Systemtherapie. Dieses Vorgehen erschwert die Quantifizierung des Beitrags der SBRT am Krankheitsverlauf.

4.3. Ziel der vorliegenden Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, Daten von Patienten mit primären Lungenläsionen (PLLs, *Primary Lung Lesions*) und metastatischen Lungenläsionen (MLLs, *Metastatic Lung Lesions*), die mit einer SBRT behandelt wurden, hinsichtlich der Lokalkontrolle, des progressionsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens des Gesamtüberlebens nach dem Erstrezidiv post-SBRT, des Progressionsmusters und der auftretenden Nebenwirkungen auszuwerten. Folgende Fragen sollten geprüft werden:

- a)- Kann eine SBRT bei MLLs-Patienten ähnliche klinische Ergebnisse wie bei PLLs-Patienten erreichen?
- b)- Sind MLLs-Patienten tatsächlich mit PLLs-Patienten vergleichbar, so dass eine Extrapolation der an den PLLs-Patienten gewonnenen Daten berechtigt ist?
- c)- Stimmen die prädiktiven Faktoren für die klinischen Endpunkte bei beiden Gruppen überein?

Kapitel 5

Material und Methoden

5.1. Patientenkollektiv

Zwischen Oktober 2011 und Oktober 2014 wurden 80 Lungenläsionen in 60 Patienten an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg/Saar nach entsprechender Aufklärung und schriftlichem Einverständnis der Patienten stereotaktisch bestrahlt. Alle Lungenläsionen wurden in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert. Dabei wurde ein Konsens erzielt, diese Läsionen stereotaktisch zu behandeln.

Drei Patienten (3 Läsionen) schieden unmittelbar nach der SBRT aus der Nachsorge aus und wurden daher aus der Analyse ausgeschlossen. Übrig blieben 28 MLLs (36,36%) in 17 Patienten (30%) und 49 PLLs (63,64%) in 40 Patienten (70%).

5.1.1 MLLs-Gruppe

Metastatische Lungenläsionen (MLLs) wurden als bei der routinemäßigen Bildgebung der Lunge im Rahmen der regulären Nachsorge eines vorher behandelten Primarius (ausgenommen davon waren Keimzelltumoren, hämatologische Erkrankungen und primärer Lungenkrebs) auftretende neue Knötchen oder Massen oder sich vergrößernde, bereits vorhandene Knötchen oder Massen in der Lunge definiert. Bei 13 von 17 (76,6%) der Patienten wurde die Diagnose anhand der CT-Morphologie festgestellt. Bei zwei Patienten (11,7%) wurde eine Biopsie durchgeführt. Bei zwei weiteren Patienten (11,7%) wurde die Diagnose mit Hilfe einer Positron-Emission-Tomographie (PET) bestätigt.

Zehn der medizinisch inoperablen Patienten mit MLLs galten als Chemotherapie-refraktär, vier Patienten für eine Chemotherapie als ungeeignet. Zwei weitere Patienten mit einem Nierenzellkarzinom, die im Vorfeld eine pulmonale Metastasektomie erhalten hatten, lehnten die chirurgische Resektion der neu aufgetretenen Metastasen in dem anderen Lungenlappen ab. Eine andere Patientin mit synchronen pulmonalen und zerebralen Metastasen eines Mammakarzinoms lehnte die Chemotherapie ab. Bei dieser Patientin wurden die zerebrale

Resektionshöhle und die bilateralen Lymphknoten im Lungenhilus gleichzeitig stereotaktisch behandelt. Bei einem weiteren Patienten mit einem metastatischen Kolonkarzinom wurden die Lungen- und Lebermetastasen gleichzeitig mit einer SBRT behandelt.

Alle anderen Patienten der MLLs-Gruppe waren lokal kontrolliert und hatten keine extrapulmonalen Manifestationen. Nur zwei Patienten erhielten später eine zweite SBRT zur Behandlung metachroner Läsionen. Die meisten Patienten hatten eine (n=8, 47%) oder zwei Lungenmetastasen (n=6, 35%). Nur drei Patienten (18%) hatten drei Lungenmetastasen. Histologisch entstammten die Lungenmetastasen aus Geweben des Kopfes und des Halses (n=2, 12%), dem Kolorektum (n=7, 40%), der Niere (n=2, 12%), der Ovarien (n=1, 6%), dem Uterus (n=1, 6%), der Mamma (n=2, 12%), einem Sarkom (n=1, 6%) und dem Urogenitaltrakt (n=1, 6%). Histologisch waren 71% der Läsionen Adenokarzinome, 10% Plattenepithelkarzinome. 20% besaßen eine andere Histologie.

5.1.2 PLLs-Gruppe

Die PLLs wurden als maligne Läsionen pulmonaler Entstehung definiert. Zwölf von 40 Patienten (30%) mit PLLs hatten bei einer Vorgeschichte eines primären Lungenkrebses ein pulmonales Rezidiv. Bei fünf dieser Patienten (41,6%) wurde die Diagnose histologisch gesichert. Bei weiteren fünf Patienten (41,6%) wurde die Diagnose anhand des PET-Metabolismus und bei zwei Patienten (16,8%) anhand der CT-Morphologie gestellt. In dieser Gruppe zeigten drei Patienten einen multiplen rezidivierenden Lungenkrebs (1 Patient mit 3 Läsionen und 2 Patienten mit 2 Läsionen).

Achtundzwanzig Patienten (70%) wurden *de novo* mit einem primären Lungenkrebs diagnostiziert. Bei 24 dieser Patienten (85,7%) wurde die Diagnose histologisch gesichert, bei vier Patienten (14,3%) anhand der PET-CT-Kriterien. Bei fünf Patienten mit *de novo* Läsionen (17,8%) trat der Lungenkrebs als multipler primärer Lungenkrebs (mit jeweils 2 Lungenläsionen) auf. Insgesamt wurde für das *Staging* bei 36 von 40 Patienten (90%) ein PET-CT durchgeführt. Bei zwei Patienten mit PLLs zeigte das PET-CT keinen pathologischen Metabolismus. Histologisch handelte es sich bei 17 von 40 Patienten (42,5%) um ein Plattenepithelkarzinom, bei 13 Patienten (32,5%) um ein Adenokarzinom, bei einem Patienten (2,5%) um ein kleinzelliges Karzinom und bei fünf Patienten (12,5%) um ein nicht näher

bezeichnetes Karzinom. Bei vier Patienten (10%) wurde die Diagnose rein morphologisch ohne histologische Sicherung gestellt.

Als zentral wurde eine Zone von 2 cm um den proximalen Tracheobronchialbaum definiert. Die Tumorumlage wurde als parenchymal eingestuft, wenn der Tumor mit 2 cm Lungenparenchym umgeben war. Dagegen wurde der Tumor als peripher bezeichnet, wenn sein Abstand zur Thoraxwand weniger als 2 cm betrug.

5.2 Technik der Lungenstereotaxie

Die stereotaktische Behandlungstechnik an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg wurde bereits bei Dzierma et al. (2013) beschrieben. Für die Behandlung wurde für jeden Patienten eine individuell angepasste Vakuummatratze eingesetzt. Der Patient wurde in Rückenlage auf einer Dual-Vakuum-Body-Fix-System (Medical Intelligence, Schwabmünchen, Deutschland) gelagert. Der Matratze hatte keinen seitlichen Rahmen, so dass die Patientengröße kein Problem darstellte. Durch den auf dem Vakuum basierenden Ganzkörperwickel entstand eine Bauchkompression, über die der Patient während der Behandlung immobilisiert wurde.

Danach wurde ein 16 Slice 4D-Planungs-CT (Brilliance CT Big Bore, Philips, Amsterdam, die Niederlande) in 3 mm Schichten in Bestrahlungsposition angefertigt. Die CT-Datensatz wurde danach in das Behandlungsplanungssystem (TPS= *Treatment Planning System*) Philips Pinnacle V.08 oder V.09 übertragen. Für jede Atmungsphase wurde durch das Zusammentragen der CT-Daten eine 3D-CT-Datensatz erstellt. Diese 3D-Phasenrekonstruktionen konnten in Sequenzen abgespielt werden, um eine 4D-Mappe für die Tumorposition im Verhältnis zu den umgebenden Normalgeweben während des kompletten Atmungszyklus zu erzeugen.

Der makroskopische Tumor einschließlich seiner Ausläufer (GTV) wurde in jeder Phase eingezeichnet. Das CTV wurde als GTV ohne weiteren Sicherheitssaum definiert. Das ITV umfasste den Pfad des GTV während des kompletten Atmungszyklus und berücksichtigte somit die atmungsbedingte Tumorbewegung. Damit wurde das ITV als Summe aller GTVs in den zehn Atmungsphasen definiert. Für das PTV wurde ein zusätzlicher Sicherheitssaum um das ITV herum in den drei Raumebenen hinzugefügt.

Die SBRT-Pläne mit 10–12 nicht-opponierenden Strahlen mit Photonenenergie von 6 Megavolt (MV) wurden mit dem Pinnacle System erstellt. Bei der Dosisberechnung wurde der CC-Algorithmus zur Korrektur der Heterogenität angewendet. Bei 50 Läsionen (65%) kam die 3D-konformale Bestrahlungsplanung und bei 27 Läsionen (35%) die IMRT-Bestrahlungsplanung zur Anwendung.

Abhängig von der Tumorgröße, der anatomischen Lage und der Histologie erfolgte die Bestrahlung mit unterschiedlichen Dosis-Fraktionierungsschemata. Die mediane Dosis pro Fraktion lag bei 12 Gy (Spannweite 3,6–18 Gy) und die mediane Gesamtdosis 48 Gy (Spannweite 25–60 Gy), die in 3–10 Fraktionen (Median = 4 Fraktionen) verabreicht wurde. Die Gesamtdosis wurde innerhalb von neun Tagen (Spannweite von 5–23 Tagen) appliziert. Die Dosisverschreibung erfolgte auf verschiedene Isodose, die das PTV umschließen. Bei 54 von 77 Plänen (70%) wurde die Dosis auf die umschließende 80%-Isodose, bei 17 (22%) auf die 60%-Isodose und bei sechs Plänen (8%) auf die 95%-Isodose verschrieben.

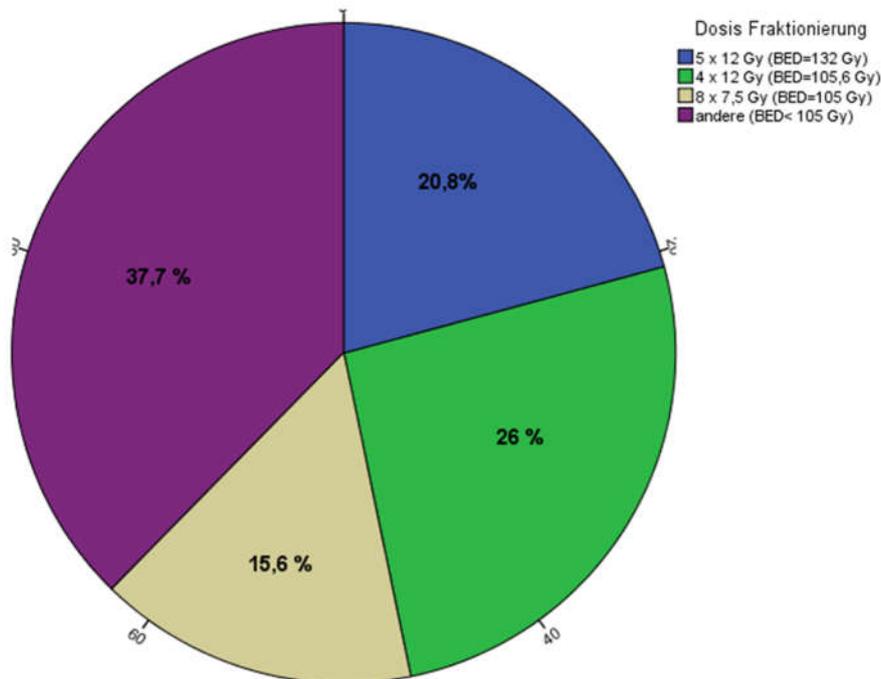


Abbildung 1: Häufig angewendete Dosis-Fraktionierungsschemata

Um eine Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Behandlungsschemata zu gewährleisten, wurde die BED nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BED(Gy)} = \text{Dosis/Fraktion} \times \text{Anzahl der Fraktionen} \times (1 + \text{Dosis/Fraktion} : \alpha/\beta)$$

Für das α/β -Verhältnis wurde bei der Dosisberechnung für das Tumorgewebe ein Wert von 10 Gy angenommen. Behandlungsschemata mit einer $\text{BED} \geq 105$ Gy wurden als hochdosiert und Schemata mit einer $\text{BED} < 105$ Gy als niedrigdosiert bezeichnet. 48 von 77 Läsionen (62,3%) erhielten eine hochdosierte Bestrahlung, 29 Läsionen (37,7%) eine niedrigdosierte Bestrahlung (siehe Abbildung 1).

Nach Erstellung der SBRT-Pläne wurden Dosis-Volumen-Histogramme und die *Dosis-Volumen-Constraints* auf der Basis der Empfehlung der AAMP (*American Association of Medical Physics*) Task Group 101 (Benedict et al. 2010) evaluiert.

Vom Oktober 2011 bis Oktober 2012 wurde die Bestrahlung täglich, und ab Oktober 2012 alle zwei Tage, dreimal pro Woche appliziert. Vor jeder Bestrahlungssitzung wurde der Patient in das Dual-Vakuum-Matratzensystem gelagert und ein *Kilovoltage-Cone-Beam CT* (kV-CBCT) durchgeführt, um die Patientenlage und Tumorposition zu verifizieren. Das CBCT wurde dann mit dem Planungs-CT fusioniert, wobei ein *Weichteil-Matching* stattfand. Einstellungsunsicherheiten bis zu 3 mm in den Translationsrichtungen und bis 3 Grad in den Rotationsrichtungen wurden akzeptiert.

5.3 Endpunkte und Nachsorge

Im Rahmen der Nachsorge wurden die Patienten klinisch und radiologisch im Hinblick auf lokale, regionäre oder systematische Rezidive und auf auftretende Spätfolgen untersucht.

Die Tumorlokalkontrolle wurde nach den Empfehlungen der RTOG 2036 (*Radiation Therapy and Oncology Group*) (Timmermann et al. 2010) definiert, u.a. wenn sich bei den Kontrollaufnahmen eine Tumorremission bzw. ein *Status idem* zeigt. Ein Lokalrezidiv wurde als eine der folgenden Situationen definiert:

- a) Vergrößerung des Tumors um mehr als 20% im Vergleich zum GTV im Planungs-CT
- b) Zunahme des Metabolismus im PET-CT
- c) Auftreten einer neuen Läsion im gleichen Lungenlappen

Rezidive in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen, der Befall einer regionären Lymphknotenstation (z.B. hiläre und mediastinale und supraklavikuläre Lymphknoten) wurden als regionäre Rezidive definiert. Radiologische Zeichen eines pleuralen Befalls oder Perikardergusses, Pleuraknötchen, neue Läsionen in der kontralateralen Lunge, oder eine Verstreuung in den extrapulmonalen Organen (z.B. Hirn und Knochen) wurden als Fernmetastasierung definiert. In den Fällen, in denen die Unterscheidung zwischen einem Tumorrezidiv und einer radiogenen Lungenfibrose schwer fiel, wurde ein PET-CT oder eine Biopsie veranlasst.

Die auftretenden Nebenwirkungen bzw. die Veränderung der vorbestehenden Symptomatik (Verbesserung, Verschlechterung oder Stabilisierung) wurden in den Patientenakten erfasst und für diese Arbeit nach der CTCAE Version 04 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) eingestuft. Bis zu 90 Tage nach der Beendigung der Strahlentherapie auftretende Nebenwirkungen wurden als akut definiert. Manifestierten sich die Nebenwirkungen frühestens 90 Tage nach Abschluss der Bestrahlung, wurden sie als Spätfolgen dokumentiert.

In den Fällen, in denen der Patient seine Kontrolltermine an der Klinik für Strahlentherapie in Homburg nicht wahrgenommen hatte, wurde der Kontakt mit den weiterbehandelten Ärzten aufgenommen, und ihre Berichte zur Datenerfassung herangezogen. Zur Ergänzung der Datenbank war es manchmal nötig, die zuständigen Lungenfachärzte zu kontaktieren und sie um Auskunft über den aktuellen Zustand des Patienten einschließlich des Tumorremissionsstatus, der Nebenwirkungen und des letzten Kontaktdatums (Kontaktverlust bzw. Tod) zu bitten. Die Datenbank wurde Ende Februar 2015 komplettiert.

5.4. Statistische Datenanalyse

Zur statischen Analyse wurden alle erhobenen Daten kodiert und in Excel-Tabellen erfasst. Die Zeit bis zum Ereignis (*Time-to-Event*) wurde vom ersten Bestrahlungstag bis zum Auftreten des Ereignisses definiert. Die Dauer der Nachsorge wurde entsprechend vom ersten Bestrahlungstag bis zum Tag der letzten Nachsorgeuntersuchung bei überlebenden Patienten bzw. bis zum Todestag bei verstorbenen Patienten berechnet. Daten von Patienten, die lebend aus der Nachsorge ausschieden und weder einen lokalen noch systemischen Tumorprogress erlitten, wurden zensiert.

Zum Zwischengruppenvergleich wurden der *Pearson-Chi-Square-Test* für kategoriale und der *Mann-Whitney-U-Test* für kontinuierliche Variablen angewendet. Zur Bestimmung der Lokalrezidiv-Rate, des progressionsfreien Überlebens, Gesamtüberlebens und des Gesamtüberlebens nach dem Erstrezidiv post-SBRT wurden Überlebenskurven mittels *Kaplan-Meier-Methode* erstellt. Der Unterschied zwischen den Untergruppen wurde mit dem *Log-Rank-Test* auf statistische Signifikanz überprüft.

Zur Identifizierung von prädiktiven Faktoren für die zu untersuchenden Endpunkte wurde das uni- und multivariate *Cox-Proportional-Regression-Modell* eingesetzt. Der Einfluss von tumor- und behandlungsbezogenen Faktoren auf die Lokalkontrolle und auf das progressionsfreie Überleben (Analyse pro Läsion) und von patientenbezogenen Faktoren auf das Gesamtüberleben und das Überleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT wurde mittels *Cox-Regression* und *Kaplan-Meier-Kurven* auf statistische Signifikanz überprüft. Bei der multivariaten Analyse wurde eine schrittweise Selektion der Kovarianzen getroffen. Alle Prädiktoren mit einem *P*-Wert < 0,10 wurden in das finale Modell eingeschlossen.

Kontinuierliche Variable wurden beim Mittelwert dichotomisiert und in kategoriale Variable umgewandelt. Die *Hazard-Ratio* (HR) und das 95% Konfidenz-Intervall (CI, *Confidence Intervall*) wurden zur besseren Dokumentation der statistischen Analyse ebenfalls dokumentiert. Alle statistischen Untersuchungen wurden zweiseitig durchgeführt. *P*-Werte $\leq 0,05$ galten als statistisch signifikant. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS V. 17.0 (SPSS Inc., IL, USA).

Kapitel 6

Ergebnisse

6.1 Patientencharakteristika

6.1.1 Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

Tabelle 1 zeigt zusammenfassend die Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs sowie der beiden Subgruppen. Unter den 57 Patienten waren 35 Männer (61%) und 22 Frauen (39%). Das mediane Alter lag bei 69 Jahren (Spannweite 44–86 Jahre). Etwa die Hälfte der Patienten war älter als 70 Jahre. Zu Behandlungsbeginn lag der Karnofsky-Index bei 37 Patienten (65%) über 70% und bei 20 Patienten (35%) bei oder unter 70%.

Bei 52 Patienten (91%) standen Daten zur Lungenfunktion zur Verfügung. Bei fünf Patienten (8%) wurden keine Untersuchungen zur Lungenfunktion vor der Strahlentherapie durchgeführt. Das mediane FEV1 lag bei 57,5 % des Solls (Spannweite 18–128% des Solls). Die Mehrheit der Patienten (39 von 52 Patienten, 75%) hatten vor der Bestrahlung mit einem FEV1 > 40% des Solls eine relativ gute Lungenfunktion. Nur bei 13 Patienten (25%) konnte mit < 40% des Solls eine schlechte Lungenfunktion nachgewiesen werden. Daten zur Diffusionskapazität standen lediglich bei 32 von 57 Patienten (56%) zur Verfügung. Bei 25 Patienten (44%) lagen keine Werte zur Diffusionskapazität vor, obwohl bei 20 von diesen Patienten (80%) eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt wurde. Bei 19 von 32 Patienten (57%) betrug die DLCO > 40% des Solls, und bei 13 Patienten (43%) < 40% des Solls. Die mediane DLCO lag bei 48% des Solls (Spannweite 14–137% des Solls). Zu Behandlungsbeginn waren 13 von 57 Patienten (23%) an eine Dauertherapie mit Sauerstoff angeschlossen.

Als Komorbiditäten wurde bei 25 Patienten (44%) eine CAD und bei 32 Patienten (66%) eine COPD als Nebendiagnosen festgestellt. Jeweils 13 Patienten (23%) litten parallel unter einer COPD und CVD oder an keine der beiden Erkrankungen. 31 Patienten (64%) hatten entweder eine COPD oder CVD.

Tabelle 1. Patientencharakteristika

Variable	Gesamt n= 57 (%)	PLLs-Gruppe n=40 (%)	MLLs-Gruppe n=17 (%)	P-Wert*
Alter (Jahre)				
Median	69	68,1	71	
Spannweite	44-86	55-84	44-86	
Mittelwert	67,8	68,1	66,9	0,83
Alter dichotomisiert				
≥70 Jahre	28 (49)	18 (45)	10 (58,8)	
<70 Jahre	29 (51)	22 (55)	7 (41,2)	0,34
Geschlecht				
Männlich	35 (61)	25	10 (58,8)	
Weiblich	22 (39)	15	7 (41,2)	0,79
Performanz Status KPS				
>70%	37 (65)	22 (55)	15 (88,2)	
≤ 70%	20 (35)	18 (45)	2 (11,8)	0,01
Lungenfunktion				
FEV1 in (% des Solls)				
verfügbar	52 (91)	39 (97,5)	13 (76,4)	
K.A	5 (8)	1(2,5)	4 (23,6)	0,01
Median	57,5	49	90	
Spannweite	18-128	18-128	40-116	
Mittelwert	62,8	54,2	88,6	0,0001
FEV1 dichotomisiert				
<40%	13 (25)	12 (30)	1 (5,8)	
>40%	39 (75)	27 (70)	12 (94,2)	0,09
DLCO (% des Solls)				
verfügbar	32 (56)	26 (65)	6 (35,3)	
K.A	25 (44)	14 (35)	11 (64,7)	0,039
Median	48	41	68	
Spanweite	14-137	14-84	57-137	
Mittelwert	47,8	40,5	79,3	0,002
DLCO dichotomisiert				
>40%	19 (57)	13 (50)	6 (100)	
≤40%	13 (43)	13 (50)	0 (0)	0,025
O2- Bedarf				
Ja	13 (23)	13 (32,5)	0 (0)	
Nein	44 (77)	27 (67,5)	17 (100)	0,007
Komorbiditäten				
CAD				
Ja	25 (44)	20 (50)	5 (29,4)	
Nein	32 (66)	20 (50)	12 (70,6)	0,15
COPD				
Ja	32 (66)	30 (75)	2 (11,7)	
Nein	25 (44)	10 (25)	15 (88,3)	0,0001

Lungenherzdysfunktion				
Beide CVD+COVD	13 (23)	12 (30)	1 (5,8)	
CVD oder COVD	31 (64)	26 (65)	5 (29,4)	
Keine	13 (23)	2 (59)	11 (64,8)	0,0001
Systemtherapie				
Prä-SBRT Chemotherapie				
Ja	24 (42)	12 (30)	12 (70,6)	
Nein	33 (68)	28 (70)	5 (29,4)	0,005
Post-SBRT Chemotherapie				
Ja	21 (37)	13 (32,5)	8 (47)	
Nein	36 (63)	27 (67,5)	9 (53)	0,29
Prä- und post-SBRT				
Beide prä- & post-SBRT	13 (23)	7 (17,5)	6 (35,3)	
Prä oder post-SBRT	19 (33)	11 (27,5)	8 (47)	
Keine	25 (44)	22 (55)	3 (17,7)	0,03
Lungenlokaltherapie				
Lungenvoroperation				
Ja	14 (25)	8 (20)	6 (35,3)	
Nein	43 (75)	32 (80)	11 (64,7)	0,22
Lungenvorbestrahlung				
Ja	5 (9)	5 (12,5)	0 (0)	
Nein	52 (91)	35 (87,5)	17 (100)	0,12
Prä-SBRT Lungenlokaltherapie				
Beide (Op+RT)	2 (4)	2 (5)	0 (0)	
OP oder RT	15 (26)	9 (22,5)	6 (35,5)	
Keine	40 (70)	29 (72,5)	11 (64,7)	0,42
Post-SBRT Lungenoperation				
Ja	3 (5)	2 (5)	1 (5,8)	
Nein	54 (95)	38 (95)	16 (94,2)	0,81
Post-SBRT Lungenbestrahlung				
Ja	5 (9)	2 (5)	3 (17,6)	
Nein	52 (91)	38 (95)	14 (82,4)	0,12
Post-SBRT Lungenlokaltherapie				
Beide (OP+RT)	1 (2)	0 (0)	1 (5,8)	
OP oder RT	6 (10)	4 (10)	2 (11,6)	
Keine	50 (88)	36 (90)	14 (82,6)	0,29
Behandelte Läsionen				
Anzahl pro Patient	1.4	1.2	1.7	0,012
Anzahl der Läsionen				
Eine Läsion	40 (70)	32 (80)	8 (47)	
Mehr als eine Läsion	17 (30)	8 (20)	9 (53)	0,013

* Pearson Chi-Square-Test für kategoriale und Mann-Whitney-U -Test für kontinuierliche Variable

Im Hinblick auf vorausgegangene Systemtherapie hatten 24 Patienten (42%) vor der SBRT eine Chemotherapie erhalten; 33 Patienten (68%) waren zu Bestrahlungsbeginn Chemotherapie-naiv. Nach Abschluss der Bestrahlung erhielten 21 Patienten (37%) eine Chemotherapie, während bei 36 (63%) keine Chemotherapie zum Einsatz kam. 25 Patienten (44%) bekamen weder vor noch nach der Bestrahlung eine Chemotherapie. Dagegen erhielten 13 Patienten (23%) sowohl vor als auch nach der Bestrahlung eine Chemotherapie. 19 Patienten (33%) erhielten eine Chemotherapie entweder vor oder nach der SBRT.

Hinsichtlich der Lokalbehandlung waren 14 Patienten (25%) voroperiert und fünf Patienten (9%) vorbestrahlt. Zwei Patienten (4%) waren im Vorfeld sowohl operiert als auch bestrahlt worden. Bei insgesamt 15 Patienten (30%) war eine Lokalbehandlung (Chirurgie oder Bestrahlung) vorgenommen worden. Nach erfolgter SBRT wurde bei drei Patienten (5%) eine Lungenchirurgie und bei fünf Patienten (9%) eine Lungenbestrahlung in Form einer Zweit-SBRT durchgeführt. Ein Patient erhielt sowohl eine Lungenoperation als auch eine Zweit-SBRT.

Die mediane Anzahl der Metastasen pro Patient lag bei 1,4 (Spannweite 1–3 Läsionen). Die Mehrheit der Patienten (70%) hatte eine Lungenläsion. 17 Patienten (30%) hatten zwei oder drei Läsionen.

6.1.2. Komparative Analyse pro Patient

Insgesamt wurden 17 Patienten mit 28 MLLs und 40 Patienten mit PLLs verglichen. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Alters ($P=0,83$), des Geschlechts ($P=0,79$), des Auftretens einer CAD als Komorbidität ($P=0,15$) sowie der Durchführung einer post-SBRT-Chemotherapie ($P=0,29$) oder einer prä- sowie post-SBRT-Lokalbehandlung der Lunge ($P=0,42$ bzw. $P=0,29$).

Dagegen bestand beim *Performance*-Status (Karnofsky-Index) ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Der Allgemeinzustand der Patienten mit MLLs war signifikant besser als der der Patienten mit PLLs ($P=0,01$).

Darüber hinaus unterschieden sich die prätherapeutischen Lungenfunktionsparameter einschließlich des FEV1, der DLCO und des Bedarfs an Sauerstoff signifikant. Ein signifikant höheres FEV1 ($P=0,0001$) und höherer DLCO ($P=0,002$), sowie ein signifikant höherer Anteil

an Patienten mit FEV1- und DLCO-Werten $> 40\%$ des Solls ($P=0,025$ bzw. $P=0,09$) belegten die bessere Lungenfunktion der Patienten der MLLs-Gruppe. Hinsichtlich der Verfügbarkeit der Lungenfunktionsparameter gab es einen signifikanten Unterschied zugunsten der Patienten mit PLLs ($P=0,01$ für FEV1 und $P=0,039$ für DLCO).

Keiner der Patienten mit MLLs zeigte einen Sauerstoffbedarf im Vergleich zu einem Drittel der Patienten mit PLLs ($P=0,007$). Der Anteil der Patienten mit COPD in der PLLs-Gruppe war signifikant größer als in der MLLs-Gruppe (75% vs. 12%, $P=0,0001$). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen blieb signifikant, wenn die kombinierte Morbidität aus COPD + CVD betrachtet wurde ($P=0,0001$).

Darüber hinaus gab es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine prä-SBRT Chemotherapie erhielten (MLLs-Gruppe: 70% vs. PLLs-Gruppe: 30%, $P=0,005$). Auch der Anteil der Patienten mit prä- und post-SBRT Chemotherapie war signifikant verschieden ($P=0,03$). Zudem war die relative und absolute Anzahl der behandelten Läsionen pro Patient signifikant unterschiedlich. Patienten mit MLLs hatten eine größere Anzahl an behandelten Läsionen pro Patient ($P=0,012$) und in der MLLs-Gruppe gab es einen größeren Anteil an Patienten mit mehr als einer Läsion ($P=0,013$).

6.2. Tumorcharakteristika

6.2.1. Tumorcharakteristika des Gesamtkollektivs

Tabelle 2 zeigt zusammenfassend die Tumorcharakteristik des Gesamtkollektivs sowie der Subgruppen.

Von den insgesamt 77 Läsionen wurden 36 (47%) Läsionen mittels Biopsie, 14 (18%) mittels PET-CT und 27 (35%) mittels CT diagnostiziert. Histologisch waren die meisten Läsionen Adenokarzinome (48%) und Plattenepithelkarzinome (31%). 50 Läsionen (64,9%) lagen in der rechten, und 17 (22%) in der linken Lunge. Zehn Läsionen (14%) betrafen hiläre Lymphknoten. Lediglich 13 Läsionen (17%) lagen nach dieser Definition zentral, während 64 Läsionen (83%) nicht-zentral waren.

Tabelle 2. Tumorcharakteristika

Variable	Total n=77 (%)	PLLs n= 49 (%)	MLLs n= 28 (%)	P- Wert*
Diagnostische Methode				
Biopsie	36 (47)	33 (67,3)	3 (10,7)	0,0001
PET-CT	14 (18)	12 (24,5)	2 (7%)	
CT	27 (35)	4 (8,2)	23 (66,3)	
Histologie				
Plattenepithelkarzinom	24 (31)	21 (42,9)	3 (10,7)	0,004
Adenokarzinom	37 (48)	17 (34,7)	20 (71,4)	
Andere	16 (21)	11 (22,4)	5 (17,9)	
Anatomische Lage				
Linker Oberlappen	11 (14)	11 (22,5)	0 (0)	0,003
Linker Unterlappen	6 (8)	2 (4)	4 (14,4)	
Rechter Oberlappen	27 (35)	18 (36,8)	9 (32,1)	
Rechter Mittellappen	7 (9)	1 (2)	6 (21,4)	
Rechte Unterlappen	16 (20)	12 (24,5)	4 (14,4)	
Linker Lungenhilus	4 (6)	1 (2)	3 (10,7)	
Rechte Lungenhilus	6 (8)	4 (8,2)	2 (7)	
Risikoorganbezogene Lage				
Peripher	40 (51)	33 (67,3)	7 (25)	0,002
Parenchymal	24 (32)	11 (22,4)	13 (46,4)	
Zentral	13 (17)	5 (10,3)	8 (28,6)	
Gross tumor volume				
Median	8.1	9.9	5.7	0,13
Spannweite	0,5-55.6	0,5-55,6	0,8-47,8	
Mittelwert	11,6	12,7	9,7	
GTV dichotomisiert				
≥14 ml	25 (32)	19 (38,8)	6 (21,4)	0,11
<14 ml	52 (68)	30 (61,2)	22 (78,6)	
Prä-SBRT PET-CT				
verfügbar	48 (82)	43 (87,8)	5 (17,8)	0,0001
K.A	29 (38)	6 (12,2)	23 (66,2)	
Prä-SBRT SUVmax				
Median	6.9	7.2	5.4	0,51
Spannweite	0-23	0-23	2.5-13.7	
Mittelwert	8,5	8,7	8,7	
SUVmax dichotomisiert				
<6,9	24 (50)	20 (46,5)	4 (80)	0,15
>6,9	24 (50)	23 (53,5)	1 (20)	

* Pearson Chi-Square-Test für kategoriale und Mann-Whitney-U -Test für kontinuierliche Variable

Das mediane GTV lag bei 8,1 ml (Spannweite von 0,5–55,6 ml). Zwei Drittel der Läsionen (52 von 77) waren < 14 ml und damit kleiner als eine Kugel mit einem Durchmesser von 3 cm. PET-CT-Daten standen bei 82% der Läsionen zur Verfügung. Das mediane SUVmax (*Maximal Standardized Uptake Volume*) lag bei 6,9 mit (Spannweite 0–23). Die Hälfte der Läsionen hatte ein SUVmax < 6,9.

6.2.2. Komparative Analyse pro Läsion

Insgesamt wurden 28 MLLs mit 49 PLLs verglichen. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen MLLs und PLLs bezüglich der verwendeten diagnostischen Methoden (Biopsie vs. PET vs. CT, $P=0,0001$), der Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom vs. andere Histologie, $P=0,004$), der anatomischen Lage im Lungenlappen (links/rechts; oben/unten/Mitte/Hilus $P=0,003$) und der risikobezogenen Lage (peripher vs. parenchymal vs. zentral, $P=0,002$).

Das PET-CT wurde bei signifikant seltener bei Patienten mit MLLs durchgeführt (18% vs. 88%, $P=0,0001$). Das SUVmax (absolut/dichotomisiert) und das GTV (sowohl als kontinuierliche als auch als kategoriale Variable) waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.

6.3. Behandlungscharakteristika

6.3.1. Behandlungscharakteristika des Gesamtkollektivs

Tabelle 3 zeigt zusammenfassend die Behandlungscharakteristika des Gesamtkollektivs sowie der Subgruppen.

Das Zeitfenster zwischen der Erstdiagnose und dem Beginn der SBRT lag im Durchschnitt bei 48 Tagen mit einer Spannweite von 14–170 Tagen. Die Strahlentherapie dauerte durchschnittlich etwa neun Tage (Spannweite 5–23 Tage). Die mediane Anzahl der Fraktionen betrug fünf (Spannweite 3–10 Fraktionen) und die mediane Dosis pro Fraktion 12 Gy (Spannweite 3,6–18 Gy).

Tabelle 3. Behandlungscharakteristika

Variable	Total n=77 (%)	PLTs n= 49 (%)	MLTs n= 28 (%)	P-Wert*
Zeitintervall[§]				
Median	48	48	52	
Range	14-170	14-170	20-141	
Mittelwert	57.2	57.9	56	0,79
Zeitintervall dichotomisiert				
≤48 Tage	39 (50,6)	26 (53)	13 (46,4)	
>48 Tage	38 (49,4)	23 (47)	15 (53,6)	0,57
SBRT-Dauer (in Tagen)				
Median	9	9	7	
Range	5-23	5-23	5-19	
Mittelwert	9.6	10	8.9	0,12
SBRT-Dauer dichotomisiert				
< 9 Tage	37 (48)	23 (47)	14 (50)	
≥ 9 Tage	40 (52)	26 (53)	14 (50)	0,79
Anzahl der Fraktionen				
Median	5	5	5	
Range	3-10	3-10	3-8	
Mittelwert	5	5.4	4.3	0,026
Anzahl der Fraktionen dichotomisiert				
< 5 Fraktionen	35 (45,5)	22 (44,9)	13 (46,4)	
≥ 5 Fraktionen	42 (54,5)	27 (55,1)	15 (53,6)	0,89
Dosis pro Fraktion (in Gy)				
Median	12	12	12	
Range	3.6-18	3.6-18	5-12.5	
Mittelwert	10.2	10.4	9.9	0,86
Dosis pro Fraktion dichotomisiert				
≥ 12 Gy	46 (59,8)	30 (61,2)	16 (57,1)	
< 12 Gy	31 (40,2)	19 (38,8)	12 (42,9)	0,72
Gesamtdosis (in Gy)				
Median	48	48	36	
Range	25-60	30-60	25-60	
Mittelwert	47,9	52	40,5	0,001
Gesamtdosis dichotomisiert				
≤ 48 Gy	49 (63,6)	26 (33,8)	23 (82,1)	
> 48 Gy	28 (36,4)	23 (66,2)	5 (17,9)	0,011
Isodose der Dosisverschreibung				
80-95%	60 (77,9)	48 (97,9)	12 (42,8)	
60-65%	17 (22,1)	1 (2,1)	16 (57,2)	0,0001
BED₁₀ (am Tumorrand) in Gy				
Median	105	105	79	
Range	37-151	48-151	37-132	
Mittelwert	97,2	105,8	82	0,0001

BED₁₀ dichotomisiert				
≥ 105 Gy	48 (62,3)	41 (53,2)	7 (25)	0,0001
< 105 Gy	29 (37,7)	8 (46,8)	21 (75)	
Bestrahlungsplanungstechnik				
3 D Konformal	50 (64,9)	33 (67,3)	17 (60,7)	0,557
IMRT	27 (35,1)	16 (32,7)	11 (39,3)	
PTV Volumen (in ml)				
Median	27	29	20	0,12
Range	4-147	5-147	4-98	
Mittelwert	33,8	37	28	

* Pearson Chi-Square-Test für kategoriale und Mann-Whitney-U -Test für kontinuierliche Variable

§ Zeitintervall wurde vom Datum der Erstdiagnose bis zum Datum des ersten Bestrahlungstages berechnet.

Die verabreichte Gesamtdosis lag im Median bei 48 Gy, wobei 49 Läsionen (63,6%) eine Gesamtdosis ≥ 48 Gy erhielten. Bei der Mehrheit der Patienten (77,9%) wurde die Dosis auf die umschließende 80%-Isodose verschrieben. Die mediane BED lag bei 105 Gy, wobei etwa zwei Drittel der Läsionen eine hochdosierte Bestrahlung mit BED-Werten ≥ 105 Gy erhielten. Die Bestrahlungsplanung von zwei Dritteln der Läsionen erfolgte 3D-konformal. Im Median lag das PTV bei 27 ml (Spannweite 4–147 ml).

6.3.1. Komparative Analyse der Behandlungsparameter

Das Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zum ersten Bestrahlungstag, die Behandlungsdauer, die Anzahl der Fraktionen sowie die Bestrahlungsplanungstechnik zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auch das behandelte PTV war nicht signifikant verschieden ($P=0,12$). Dagegen gab es signifikante Unterschiede bei der Dosisverschreibung sowie bei der Gesamtdosis und bei der BED.

MLLs-Läsionen wurden häufiger mit konservativen Gesamtdosen ($P=0,0001$) behandelt. Die mediane BED lag in dieser Gruppe signifikant niedriger ($P=0,0001$). Darüber hinaus kamen Dosisverschreibungen auf die umschließende 60–65% Isodose ($P=0,0001$) und eine geringere Anzahl an Fraktionen ($P=0,026$) in der MLLs-Gruppe signifikant häufiger vor.

6.4. Komparative Nachsorgenanalyse

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse im März 2015 waren 36 Patienten (63%) noch am Leben. Zwischen der PLLs-Gruppe (23 Patienten entspricht 57% der PLLs-Gruppe) und der MLLs-Gruppe (13 Patienten entspricht 77% der MLLs-Gruppe) bestand kein signifikanter Unterschied ($P=0,17$).

Die mediane Nachsorgedauer betrug 13 Monate (Spannweite 4–40 Monate) für die noch lebenden Patienten und 14 Monate (Spannweite 4–40 Monate) für das Gesamtkollektiv. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der PLLs-Gruppe mit einer medianen Nachsorgedauer von 13 Monaten (Spannweite 4–40 Monate) und der MLLs-Gruppe mit elf Monaten (Spannweite 4–39 Monate) für die noch lebenden Patienten ($P=0,9$). Auch für das Gesamtkollektiv war die mediane Nachsorgedauer (14 Monate für PLLs-Gruppe vs. 13 Monate für MLLs-Gruppe, $P=0,8$) nicht signifikant verschieden.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse kam es bei 25 Patienten (44%) zu einem Progress (lokal oder systematisch) der Erkrankungen. Von dem Fortschreiten der Erkrankung waren 16 Patienten mit PLLs (40%), und neun Patienten mit MLLs (53%) betroffen. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ($P=0,36$). Die mediane Nachsorgedauer nach dem Erstrezidiv post-SBRT lag bei fünf Monaten (Spannweite 0–23 Monate) für das Gesamtkollektiv. Zwischen der PLLs-Gruppe mit einer medianen Nachsorgedauer nach dem Erstrezidiv von fünf Monaten (Spannweite von 0–12 Monate) und der MLLs-Gruppe mit sechs Monaten (Spannweite von 1–23 Monate) bestand kein signifikanter Unterschied ($P=0,35$). Zwei Patienten in der PLLs-Gruppe starben direkt nach der Diagnose der Tumorprogression.

6.5. Das zeitliche und örtliche Muster des Erstrezidivs post-SBRT

Tabelle 4 zeigt zusammenfassend das Progressionsmuster der Tumoren der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu den Daten ausgewählter Studien.

Der Remissionsstatus der einzelnen Läsionen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der MLLs- und PLLs-Gruppe (Progress geschah bei 22 von 49 PLLs (45%) vs. 18 von 28 MLLs

(64%), $P=0,1$). Jedoch gab es einen signifikanten Unterschied bezüglich des Zeitpunkts des Progresses ($P=0,003$). Im Median kam es in der PLLs-Gruppe nach acht Monaten (Spannweite 6–24 Monate) und in der MLLs-Gruppe nach 4,5 Monaten (Spannweite 1–26 Monate) zu einem Progress.

Ein Lokalrezidiv trat in elf PLLs (22,4%) und sechs MLLs (21,4%) auf, ohne dass es dabei einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab ($P=0,9$). Mit einem medianen Eintritt nach neun Monaten (Spannweite 6–24 Monate) in der PLLs-Gruppe und drei Monaten (Spannweite 3–26 Monate) in der MLLs-Gruppe war der Zeitpunkt des Auftretens lokaler Rezidive ebenfalls nicht signifikant verschieden ($P=0,22$). Die Diagnose eines Lokalrezidivs wurde bei einem Patienten mit PLLs über eine Biopsie, bei drei Patienten mit PLLs und bei zwei Patienten mit MLLs über eine PET-CT sowie bei sieben Patienten mit PLLs und vier Patienten mit MLLs ausschließlich über eine CT festgestellt.

Die lokale Verteilung der Progressionsereignisse war zwischen den beiden Gruppen signifikant verschieden ($P=0,013$). Während in der PLLs-Gruppe alle Lokalisationen vorkamen, traten die Ereignisse in der MLLs-Gruppe hauptsächlich als Fernmetastasierungen mit oder ohne Lokalrezidiv auf. Das Lungenparenchym war in beiden Gruppen die am häufigsten betroffene Stelle einer Fernmetastasierung.

Bei den oben erwähnten zwei Patienten der MLLs-Gruppe mit extrapulmonalen Metastasen, die simultan stereotaktisch bestrahlt wurden, entwickelten sich bei der Brustkrebspatientin zusätzliche Metastasen im Hirn und bei dem Darmkrebspatient in der Leber. In der PLLs-Gruppe traten isolierte extrapulmonale Fernmetastasen bei vier Patienten (Leber ($n=1$), Knochen ($n=2$), Nebenniere ($n=1$)).

Die Progressionsraten unterschieden sich weder bei der MLLs-Histologie (Kolorektalkarzinom vs. Nicht-Kolorektalkarzinom, $P=0,2$) noch bei der PLLs-Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom, $P=0,29$). Auch waren die Progressionsraten bei Rezidiven und *de novo* PLLs nicht signifikant verschieden ($P=0,06$).

Die *Salvage*-Behandlung nach dem Erstrezidiv post-SBRT bestand bei sieben von neun Patienten mit MLLs (77%) in einer Chemotherapie und bei zwei Patienten in einer Zweit-SBRT. In der PLLs-Gruppe erhielten dagegen sieben von 16 Patienten (43,7%) eine *Salvage*-Chemotherapie nach dem Erstrezidiv post-SBRT. Weiteren neun Patienten erhielten keine weiteren Therapien, sondern wurden nach dem *Best Supportive Care*-Prinzip behandelt.

Der Einsatz der *Salvage*-Maßnahmen nach dem Erstrezidiv post-SBRT war zwischen beiden Gruppen signifikant verschieden (P=0,005). Darüber hinaus war der Anteil der Patienten, die nach dem Erstrezidiv post-SBRT verstarben in der PLLs-Gruppe signifikant höher als in der MLLs-Gruppe (75% vs. 34%, P=0,041).

Tabelle 4. Progressionsmuster in der vorliegenden Arbeit

Studie (Jahr)	Anzahl n # (%)	LF	RF	DF	LF+ RF	LF+ DF	RF+ DF	LF+ RF+ DF
Baumann et al. 2006	44	4 (9)	3 (7)	22 (50)	2 (4)	9 (20)	3 (7)	1 (2)
Guckenberger et al. 2009 a	18	1 (2)	4 (10)	11	0	0	2 (5)	0
Bradely et al. 2010	21	3 (14)	1 (5)	10 (47)	2 (10)	1 (5)	3 (14)	1 (5)
Olsen et al. 2011	25	4 (16)	7 (28)	6 (24)	3 (12)	0	4 (16)	1 (4)
Haasbeck et al. 2011	17	1 (6)	0	10 (59)	1 (6)	1 (6)	3 (17)	1 (6)
Taremi et al 2012	31	7 (22)	6 (19)	12 (39)	1 (3)	1 (3)	3 (9)	1 (3)
Lee et al. 2013	21	4 (19)	1 (5)	8 (38)	1 (5)	3 (14)	3 (14)	1 (5)
Diese Arbeit	40	6 (15)	6 (15)	12 (30)	1 (2.5)	5 (12.5)	5 (12.5)	5 (12.5)
PLLs	22	4 (18)	3 (13)	3 (13)	1 (5)	1 (5)	5 (23)	5 (23)
MLLs	18	2 (11)	3 (17)	9 (50)	0	4 (22)	0	0

LF=Local Failure; RF=Regional Failure; DF=Distant Failure

6.6 Lokalkontrolle

Die aktuariellen Ein- und Zwei-Jahres-Lokalkontrollraten lagen für Patienten mit PLLs bei 79,3 % (95% CI: 66,–92%) und 52,6% (95% CI: 20,3–85%) und für Patienten mit MLLs bei 85,7% (CI: 72,8–98,7%) und 64,3% (95% CI: 26,7–85,4%). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($P=0,25$ bzw. $P=0,47$). Darüber hinaus bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des medianen Lokalrezidiv-freien Überlebens (Log-Rank-Test, $P=0,98$) (siehe Abbildung 2).

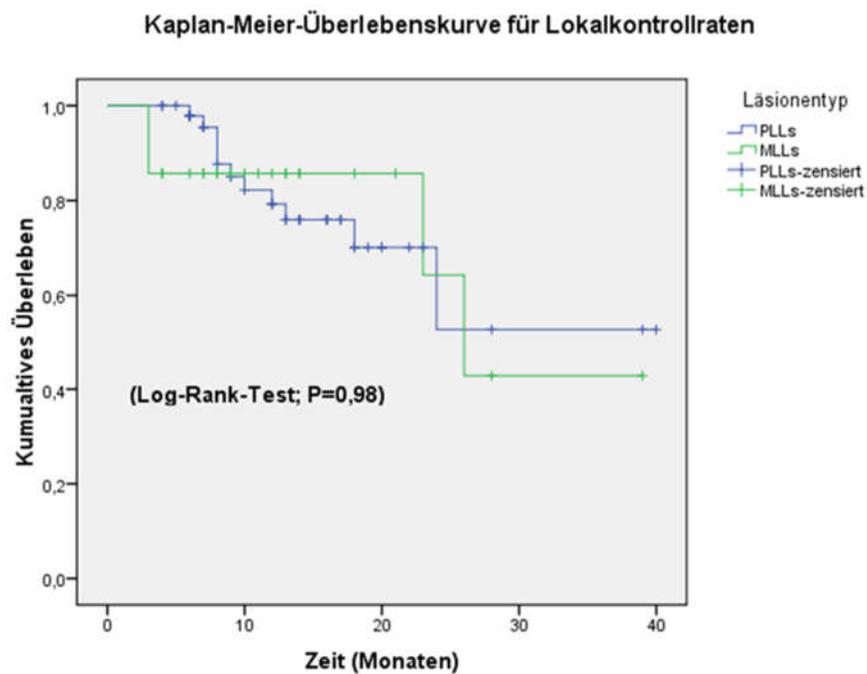


Abbildung 2: Lokalkontrolle nach Kaplan-Meier

Tabelle 5. Uni- und multivariate Analyse beim Gesamtkollektiv hinsichtlich der Tumorlokalkontrolle

Variable	Tumorlokalkontrolle			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Läsionen PLL MLL	0,99 (0,6-2,70)	0,98		
SUV_{max} < 6.9 ≥ 6.9	0,41 (0,10-1,62)	0,20		
SUV_{max} (kontinuierlich)	1,05 (0,96-1,16)	0,24		
GTV < 14 ml ≥ 14 ml	1,30 (0,48-3,47)	0,6		
GTV (kontinuierlich)	1,03 (0,99-1,07)	0,13		
SBRT- Dauer < 9 Tage ≥ 9 Tage	0,48 (0,18-1,3)	0,15		
SBRT-Dauer (kontinuierlich)	0,95 (0,83-1,09)	0,53		
Zeitintervall § < 60 Tage ≥ 60 Tage	0,42 (0,15-1,16)	0,09	0,45 (0,16-1,2)	0,13
Zeitintervall § (kontinuierlich)	1 (0,98-1,01)	0,85		
Fraktionen (Anzahl) < 5 Fraktionen ≥ 5 Fraktionen	1,26 (0,46-3,47)	0,65		
Fraktionen (Anzahl) (kontinuierlich)	1,06 (0,82-1,39)	0,62		
Dosis pro Fraktion < 12 Gy ≥ 12 Gy	0,31 (0,11-0,85)	0,02	0,09 (0,01-0,76)	0,02
Dosis pro Fraktion (kontinuierlich)	0,85 (0,72-1,02)	0,083	1,4 (0,93-2,11)	0,10
Gesamtdosis < 48 Gy ≥ 48 Gy	0,68 (0,25-1,88)	0,46		

Gesamtdosis (kontinuierlich)	0,97 (0,93-1,02)	0,38		
Isodose 80 % 60 %	0,3 (0,04-2,33)	0,25		
Planungstechnik 3 D IMRT	1,72 (0,62-4,74)	0,29		
BED₁₀ < 105 Gy ₁₀ ≥ 105 Gy ₁₀	0.49 (0.18-1.3)	0.15		
BED₁₀ (kontinuierlich)	0,98 (0,96-1,00)	0,09	0,98 (0,96-1,01)	0,31

§ Zeitintervall wurde vom Datum des Erstdiagnose bis zum Datum des ersten Bestrahlungstages berechnet.

Bei der multivariaten Analyse war lediglich die Dosis pro Fraktion (≥ 12 Gy vs. < 12 Gy) ein unabhängiger prädiktiver Faktor für die Lokalkontrolle mit einem HR=0,09 (95% CI: 0,01–0,76, $P=0,02$) beim Gesamtkollektiv (siehe Tabelle 5 und Abbildung 3 und 4). Bei Subgruppenanalyse wurden keine prognostischen Faktoren für Lokalrezidiv gefunden (S. Tabelle 6 und 7).

Cox Regression Kurve für Tumorlokalkontrolle stratifiziert nach Dosis Pro Fraktion

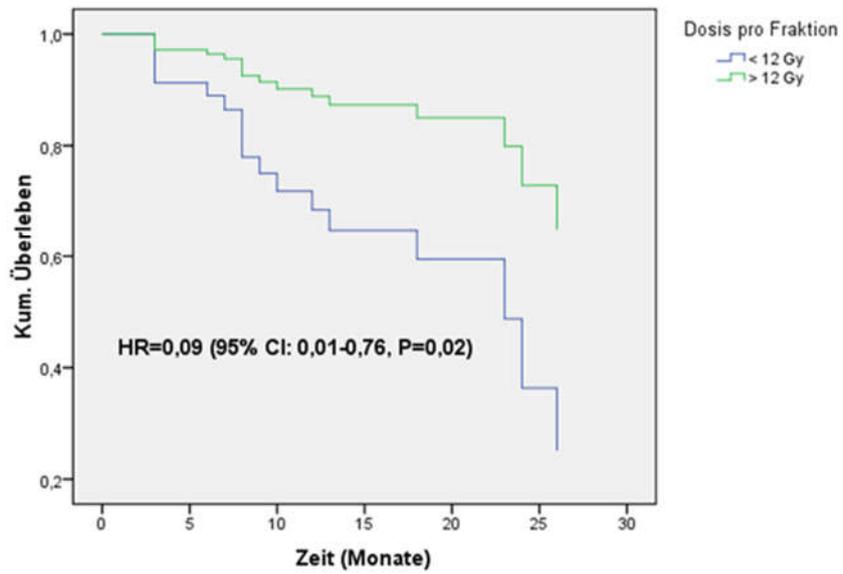


Abbildung 2 Multivariate Analyse für Lokalkontrolle stratifiziert nach Dosis pro Fraktion beim Gesamtkollektiv

Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Tumorlokalkontrolle stratifiziert nach Dosis pro Fraktion

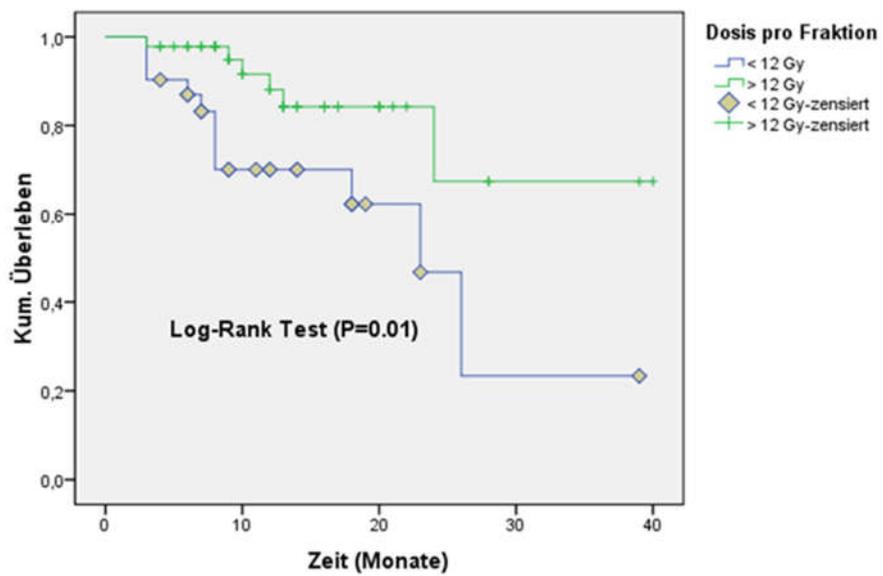


Abbildung 3: Univariate Analyse für Lokalkontrolle stratifiziert nach Dosis pro Fraktion beim Gesamtkollektiv

Tabelle 6. Uni- und multivariate Analyse bei PLLs-Gruppe hinsichtlich der Tumorlokalkontrolle

Variable	Tumorlokalkontrolle			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Primarius <i>De novo</i> Rezidiv	2,97 (0,86-10,23)	0,08	1,65 (0,41-6,56)	0,47
Histologie Plattenepithel Nicht-Plattenepithel	0,38 (0,09-1,51)	0,17		
SUV_{max} < 6.9 ≥ 6.9	0,31 (0,05-1,67)	0,17		
SUV_{max} (kontinuierlich)	1,07 (0,96-1,19)	0,17		
GTV < 14 ml ≥ 14 ml	0,79 (0,22-2,78)	0,71		
GTV (kontinuierlich)	0,99 (0,93-1,06)	0,88		
SBRT- Dauer < 9 Tage ≥ 9 Tage	0,31 (0,09-1,08)	0,06	0,16 (0,02-1,45)	0,10
SBRT-Dauer (kontinuierlich)	0,84 (0,67-1,04)	0,12		
Zeitintervall § < 60 Tage ≥ 60 Tage	0,27 (0,07-1,05)	0,05	0,33 (0,07-1,52)	0,15
Zeitintervall § (kontinuierlich)	0,98 (0,96-1,00)	0,19		
Fraktionen (Anzahl) < 5 Fraktionen ≥ 5 Fraktionen	0,52 (0,15-1,76)	0,29		
Fraktionen (Anzahl) (kontinuierlich)	0,86 (0,59-1,26)	0,46		
Dosis pro Fraktion < 12 Gy ≥ 12 Gy	0,42 (0,12-1,41)	0,16		
Dosis pro Fraktion (kontinuierlich)	0,95 (0,76-1,18)	0,67		
Gesamtdosis < 48 Gy	0,42 (0,12-1,47)	0,17		

≥ 48 Gy				
Gesamtdosis (kontinuierlich)	0,93 (0,86-1,01)	0,08	1,06 (0,86-1,30)	0,57
Isodose 80 % 60 %	3,14 (0,39-25,30)	0,82		
Planungstechnik 3 D IMRT	0,65 (0,14-3,05)	0,58		
BED₁₀ < 105 Gy ₁₀ \geq 105 Gy ₁₀	0,18 (0,05-0,68)	0,01	0,63 (0,04-8,89)	0,73
BED₁₀ (kontinuierlich)	0,97 (0,95-1,00)	0,09	0,96 (0,87-1)	0,42

§ Zeitintervall wurde vom Datum des Erstdiagnose bis zum Datum des ersten Bestrahlungstages berechnet.

Tabelle 7. Uni- und multivariate Analyse bei MLLs-Gruppe hinsichtlich der Tumorlokalkontrolle

Variable	Tumorlokalkontrolle			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
GTV < 14 ml ≥ 14 ml	3,21 (0,64-16,05)	0,15		
GTV (kontinuierlich)	1,07 (1,01-1,13)	0,01	0,98 (0,87-1,10)	0,75
SBRT- Dauer < 9 Tage ≥ 9 Tage	0,74 (0,14-3,83)	0,72		
SBRT-Dauer (kontinuierlich)	1,06 (0,88-1,27)	0,51		
Zeitintervall § < 60 Tage ≥ 60 Tage	1,01 (0,20-5,12)	0,98		
Zeitintervall § (kontinuierlich)	1,01 (0,99-1,03)	0,06	1,01 (0,99-1,04)	0,22
Fraktionen (Anzahl) (kontinuierlich)	2,15 (1,20-3,85)	0,01	5,2 (0,63-43,70)	0,12
Dosis pro Fraktion < 12 Gy ≥ 12 Gy	0,14 (0,01-1,25)	0,07	126 (0,05-∞)	0,22
Dosis pro Fraktion (kontinuierlich)	0,66 (0,44-0,97)	0,03	0,42 (0,11-1,59)	0,20
Gesamtdosis < 48 Gy ≥ 48 Gy	1,83 (0,32-10,24)	0,48		
Gesamtdosis (kontinuierlich)	1 (0,92-1,09)	0,96		
BED₁₀ < 105 Gy ₁₀ ≥ 105 Gy ₁₀	0,87 (0,14-5,29)	0,88		
BED₁₀ (kontinuierlich)	0,98 (0,94-1,01)	0,29		

§ Zeitintervall wurde vom Datum des Erstdiagnose bis zum Datum des ersten Bestrahlungstages berechnet.

6.7 Progressionsfreies Überleben

Die aktuariellen Ein- und Zwei-Jahres-progressionsfreien Überlebensraten lagen für Patienten mit PLLs bei 53,6% (95% CI: 37,5–69,6%) und 30,5% (95% CI: 9–52,4%) und für Patienten mit MLLs bei 40% (95% CI: 20,9–59,3%) und 30% (95% CI: 8–52,4%). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($P=0,37$ bzw. $P=0,48$). Es gab auch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des medianen progressionsfreien Überlebens (Log-Rank-Test, $P=0,06$) (siehe Abbildung 5).

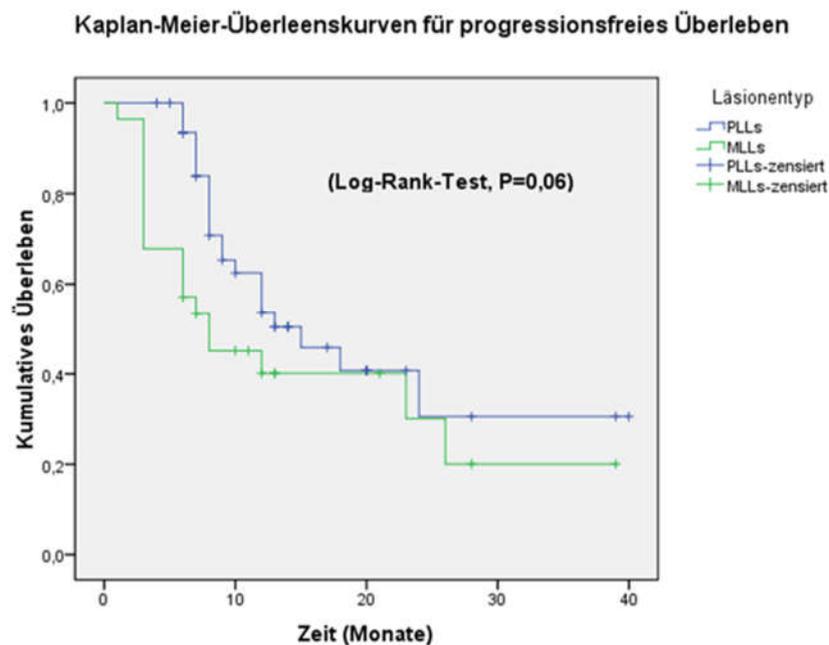


Abbildung 4: Das progressionsfreie Überleben nach Kaplan-Meier

Bei der multivariaten Analyse war lediglich die Dosis pro Fraktion (≥ 12 Gy vs. < 12 Gy) ein unabhängiger prädiktiver Faktor für das progressionsfreie Überleben mit einem HR=0,12 (95% CI: 0,02–0,61, $P=0,01$) beim Gesamtkollektiv mit einem HR=0,14 (95% CI: 0,02–0,8, $P=0,02$) in der PLLs-Gruppe. Bei der MLLs-Gruppe war die Dosis pro Fraktion zwar bei der univariaten Analyse ein prädiktiver Faktor für das progressionsfreie Überleben (Log-Rank-Test, $P=0,04$), jedoch nicht bei der multivariaten Analyse. (siehe Tabelle 8, 9 und 10 sowie Abbildung 6, 7, 8, 9 und 10).

Tabelle 8. Uni- und multivariate Analyse beim Gesamtkollektiv hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens

Variable	Progressionsfreies Überleben			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Läsionen PLL MLL	1,74 (0,93-3,26)	0,08	1,44 (0,59-3,51)	0,41
Tumorlage Parenchymal Nicht-Parenchymal	2,15 (0,99-4,68)	0,05	2,25 (0,92-5,5)	0,07
SUV_{max} < 6,9 ≥ 6,9	0,52 (0,21-1,29)	0,16		
SUV_{max} (kontinuierlich)	1,01 (0,94-1,08)	0,68		
GTV < 14 ml ≥ 14 ml	0,76 (0,38-1,5)	0,43		
GTV (kontinuierlich)	1 (0,97-1,03)	0,99		
SBRT- Dauer < 9 Tage ≥ 9 Tage	1,14 (0,68-2,14)	0,67		
SBRT-Dauer (kontinuierlich)	1 (0,92-1,08)	0,96		
Zeitintervall § < 60 Tage ≥ 60 Tage	1,03 (0,55-1,93)	0,94		
Zeitintervall § (kontinuierlich)	1 (0,99-1,01)	0,09	1 (1-1,01)	0,04
Fraktionen (Anzahl) < 5 Fraktionen ≥ 5 Fraktionen	0,96 (0,51-1,81)	0,92		
Fraktionen (Anzahl) (kontinuierlich)	1,03 (0,86-1,23)	0,72		
Dosis pro Fraktion < 12 Gy ≥ 12 Gy	0,36 (0,19-0,68)	0,002	0,12 (0,02-0,61)	0,01
Dosis pro Fraktion (kontinuierlich)	0,86 (0,77-0,96)	0,007	1,08 (0,75-1,54)	0,67

Gesamtdosis < 48 Gy ≥ 48 Gy	0,66 (0,34-1,29)	0,22		
Gesamtdosis (kontinuierlich)	0,95 (0,92-0,97)	0,007	0,91 (0,82-1,02)	0,11
Isodose 80 % 60 %	2,27 (1,14-4,54)	0,02	4,22 (1,36-13,09)	0,01
Planungstechnik 3 D IMRT	1,72 (0,89-3,32)	0,10		
BED₁₀ < 105 Gy ₁₀ ≥ 105 Gy ₁₀	0,43 (0,23-0,81)	0,01	4,21 (0,84-20,97)	0,07
BED₁₀ (kontinuierlich)	0,98 (0,96-0,99)	0,001	1,01 (0,95-1,08)	0,57

§ Zeitintervall wurde vom Datum des Erstdiagnose bis zum Datum des ersten Bestrahlungstages berechnet.

Cox Regression Kurve für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Dosis pro Fraktion

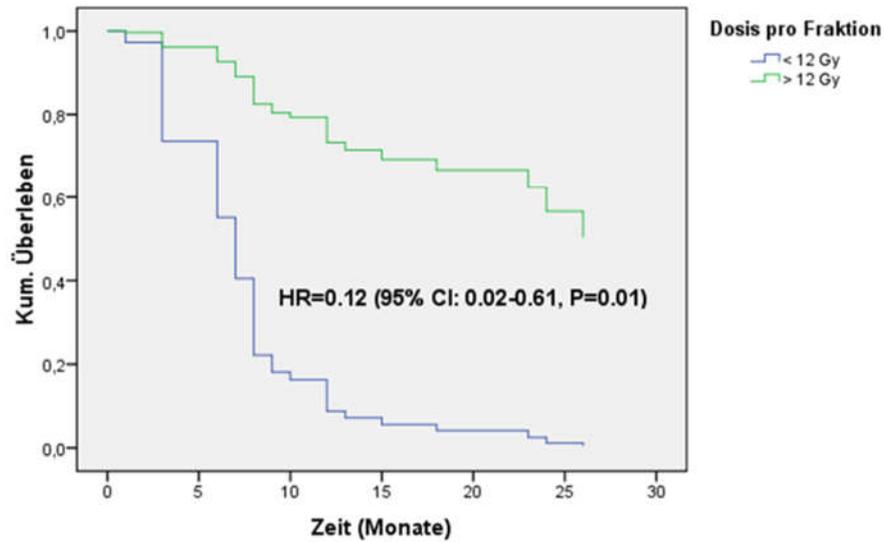


Abbildung 5: Multivariate Analyse für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Dosis pro Fraktion beim Gesamtkollektiv

Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Dosis pro Fraktion

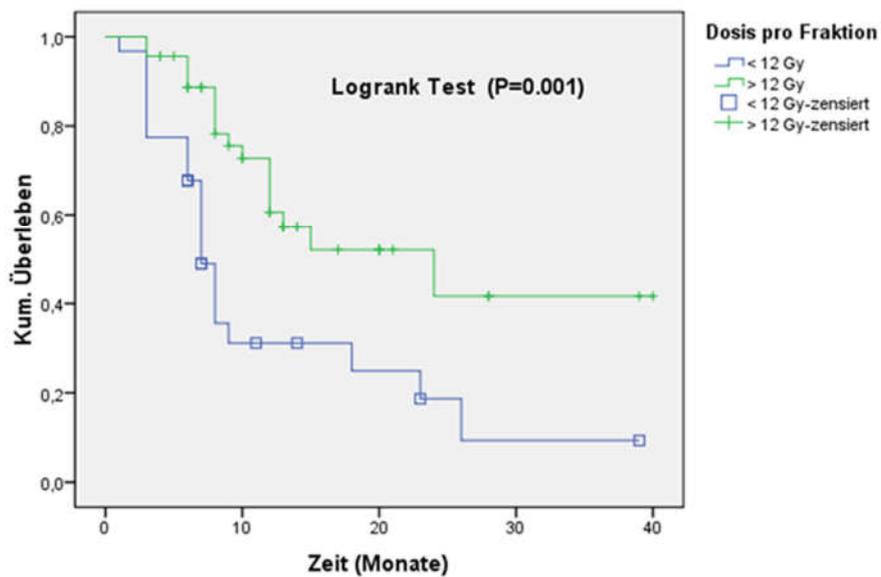


Abbildung 6: Univariate Analyse für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Dosis pro Fraktion beim Gesamtkollektiv

Tabelle 9. Uni- und multivariate Analyse bei PLLs-Gruppe hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens

Variable	Progressionsfreies Überleben			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Primarius De novo Rezidiv	2,09 (0,90-4,85)	0,08	1,17 (0,45-3,04)	0,73
Histologie Plattenepithel Nicht-Plattenepithel	0,19 (0,39-2,15)	0,84		
SUV_{max} < 6.9 ≥ 6.9	0,57 (0,22-1,5)	0,25		
SUV_{max} (kontinuierlich)	1 (0,93-1,08)	0,81		
GTV < 14 ml ≥ 14 ml	0,71 (0,29-1,71)	0,44		
GTV (kontinuierlich)	0,99 (0,95-1,03)	0,70		
SBRT- Dauer < 9 Tage ≥ 9 Tage	1,06 (0,45-2,49)	0,89		
SBRT-Dauer (kontinuierlich)	1,03 (0,93-1,16)	0,49		
Zeitintervall § < 60 Tage ≥ 60 Tage	0,57 (0,24-1,34)	0,19		
Zeitintervall § (kontinuierlich)	1 (0,99-1,01)	0,15		
Fraktionen (Anzahl) < 5 Fraktionen ≥ 5 Fraktionen	0,92 (0,39-2,15)	0,84		
Fraktionen (Anzahl) (kontinuierlich)	1,14 (0,92-1,42)	0,20		
Dosis pro Fraktion < 12 Gy ≥ 12 Gy	0,30 (0,12-0,71)	0,006	0,14 (0,02-0,80)	0,02
Dosis pro Fraktion (kontinuierlich)	0,87 (0,76-1,00)	0,06	1,19 (0,88-1,62)	0,25

Gesamtdosis < 48 Gy ≥ 48 Gy	0,94 (0,40-2,2)	0,9		
Gesamtdosis (kontinuierlich)	0,99 (0,94-1,05)	0,94		
Isodose 80 % 60 %	1,19 (0,15-9,00)	0,86		
Planungstechnik 3 D IMRT	1,72 (0,62-4,74)	0,29		
BED₁₀ < 105 Gy ₁₀ ≥ 105 Gy ₁₀	0,49 (0,18-1,3)	0,15		
BED₁₀ (kontinuierlich)	0,98 (0,96-1,00)	0,09	0,98 (0,96-1,01)	0,31

§ Zeitintervall wurde vom Datum des Erstdiagnose bis zum Datum des ersten Bestrahlungstages berechnet.

Cox Regression Kurve für das progressionsfreie Überleben bei PLLs-Patienten stratifiziert nach Dosis pro Fraktion

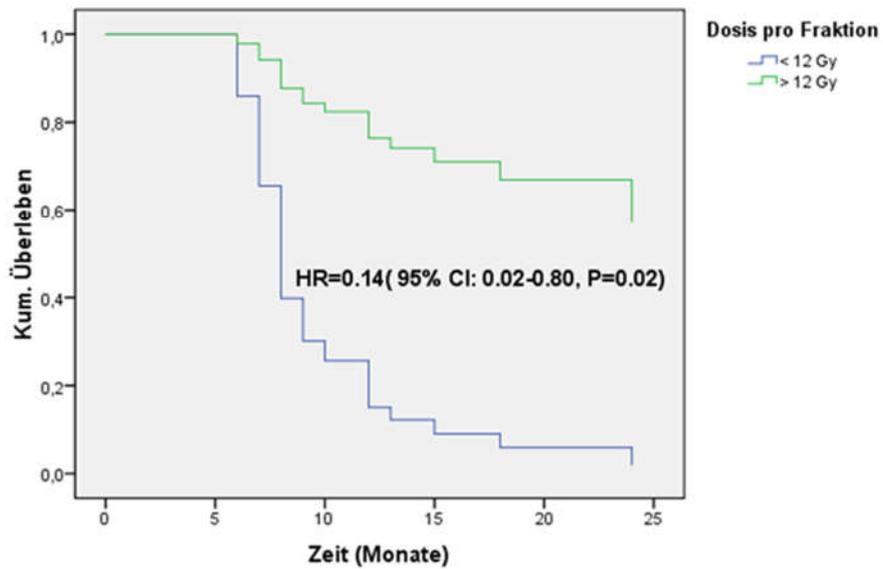


Abbildung 7: Multivariate Analyse für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Dosis pro Fraktion bei PLLs-Gruppe

Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei PLLs-Patienten stratifiziert nach Dosis pro Fraktion

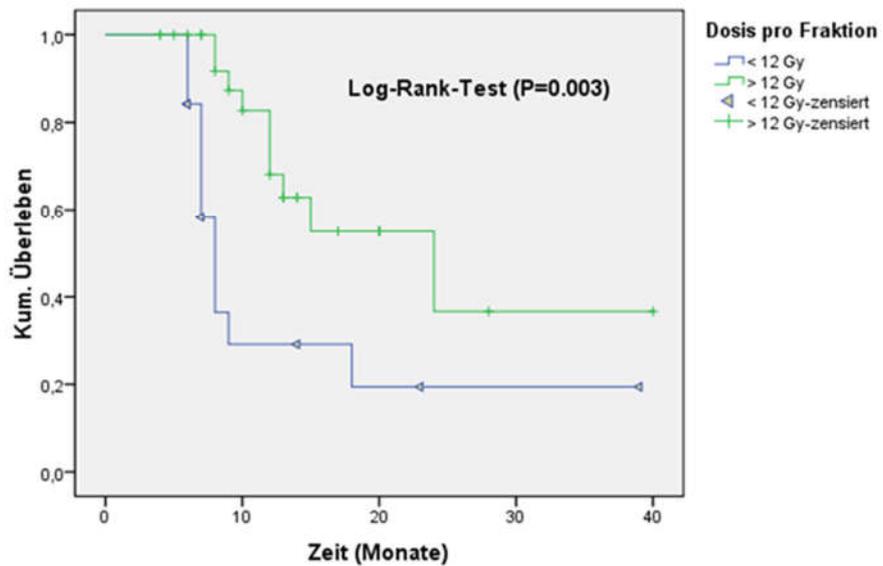


Abbildung 8: Univariate Analyse für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Dosis pro Fraktion bei PLLs-Gruppe

Tabelle 10. Uni- und multivariate Analyse bei MLLs-Gruppe hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens

Variable	Progressionsfreies Überleben			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Histologie Kolorektal Nicht-Kolorektal	0,56 (0,19-1,63)	0,29		
GTV < 14 ml ≥ 14 ml	1,19 (0,39-3,65)	0,75		
GTV (kontinuierlich)	1,02 (0,98-1,06)	0,31		
SBRT- Dauer < 9 Tage ≥ 9 Tage	1,26 (0,49-3,24)	0,62		
SBRT-Dauer (kontinuierlich)	0,99 (0,88-1,11)	0,91		
Zeitintervall § < 60 Tage ≥ 60 Tage	2,04 (0,76-5,51)	0,15		
Zeitintervall § (kontinuierlich)	1 (0,99-1,02)	0,26		
Fraktionen (Anzahl) < 5 Fraktionen ≥ 5 Fraktionen	1,15 (0,45-2,95)	0,76		
Fraktionen (Anzahl) (kontinuierlich)	1,03 (0,70-2,95)	0,86		
Dosis pro Fraktion < 12 Gy ≥ 12 Gy	0,42 (0,16-1,08)	0,07	0,05 (0,00-2,28)	0,12
Dosis pro Fraktion (kontinuierlich)	0,83 (0,70-1,00)	0,05	1,92 (0,94-3,92)	0,07
Gesamtdosis < 48 Gy ≥ 48 Gy	0,47 (0,10-2,08)	0,32		
Gesamtdosis (kontinuierlich)	0,93 (0,88-0,99)	0,03	0,96 (0,83-1,12)	0,68
Isodose 80 % 60 %	1,86 (0,64-5,40)	0,25		

Planungstechnik 3 D IMRT	2,49 (0,91-6,82)	0,07	10,6 (2,23-50,48)	0,003
BED₁₀ < 105 Gy ₁₀ ≥ 105 Gy ₁₀	0,25 (0,05-1,15)	0,07	0,43 (0,02-6,77)	0,55
BED₁₀ (kontinuierlich)	0,97 (0,94-0,99)	0,02	0,97 (0,89-1,06)	0,61

§ Zeitintervall wurde vom Datum des Erstdiagnose bis zum Datum des ersten Bestrahlungstages berechnet.

Darüber hinaus wurde die Verschreibungsweise der Dosis (80% vs. 60%) als ein unabhängiger prädiktiver Faktor für das progressionsfreie Überleben identifiziert (siehe Tabelle 8 und Abbildung 11 und 12), wobei Patienten mit einer Dosisverschreibung auf die umschließende 60%-Isodose im Vergleich zu denen mit einer Dosisverschreibung auf eine 80%-Isodose schlechter abschnitten (HR=4,2, 95% CI:1,3–13, $P=0,01$). Zudem sank das progressionsfreie Überleben bei einem verlängerten Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose und dem ersten Bestrahlungstag (HR=1, 95% CI: 1–1,01, $P=0,042$).

In der Subgruppenanalyse zeigte sich die Bestrahlungstechnik als ein unabhängiger prädiktiver Faktor für das progressionsfreie Überleben der Patienten mit MLLs (siehe Tabelle 10 und Abbildung 13 und 14), wobei die IMRT-Pläne schlechter abschnitten als die 3D-Pläne (HR=10,6, 95% CI: 2,2–50,4, $P=0,003$).

Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfrei Überleben bei MLLs-Patienten stratifiziert nach Dosis pro Fraktion

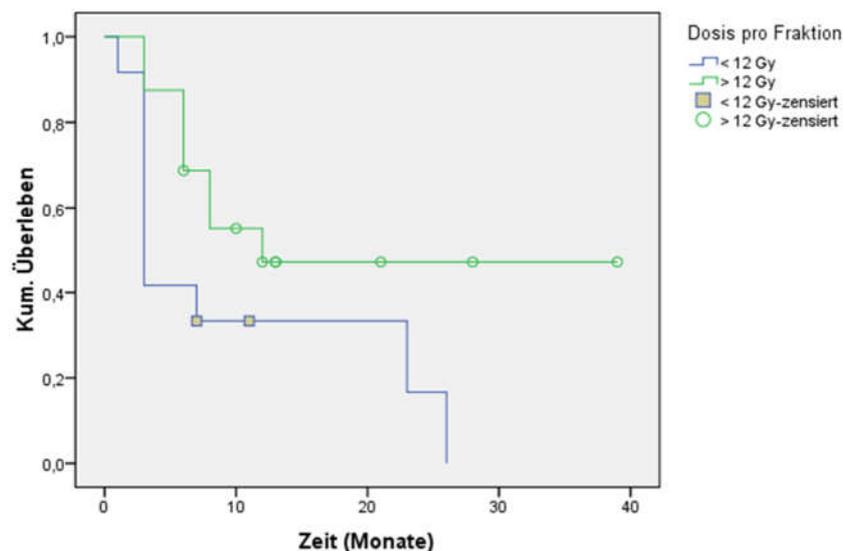


Abbildung 9: Univariate Analyse für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Dosis pro Fraktion bei MLLs-Gruppe

Cox Regression Kurve für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Verschreibungsisdose

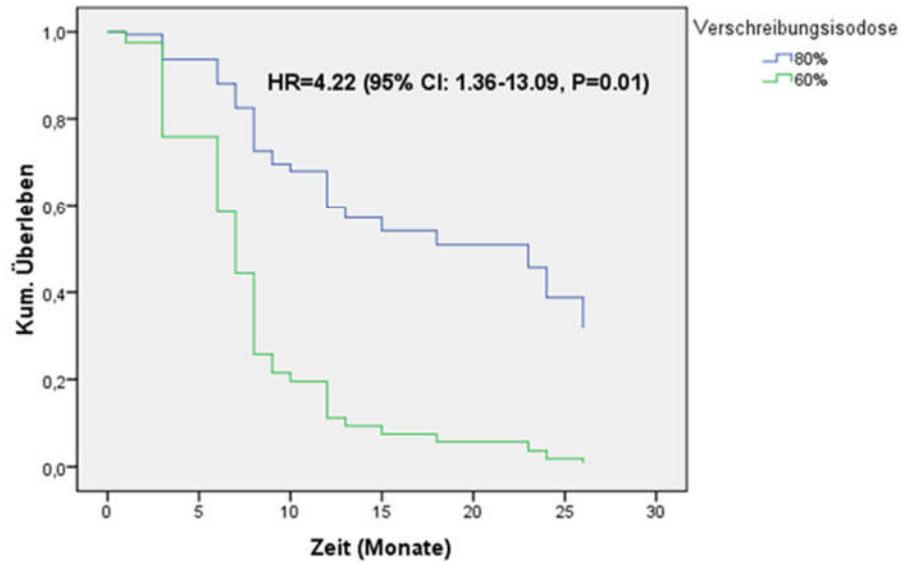


Abbildung 10: Multivariate für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Verschreibungsisdose beim Gesamtkollektiv

Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Verschreibungsisdose

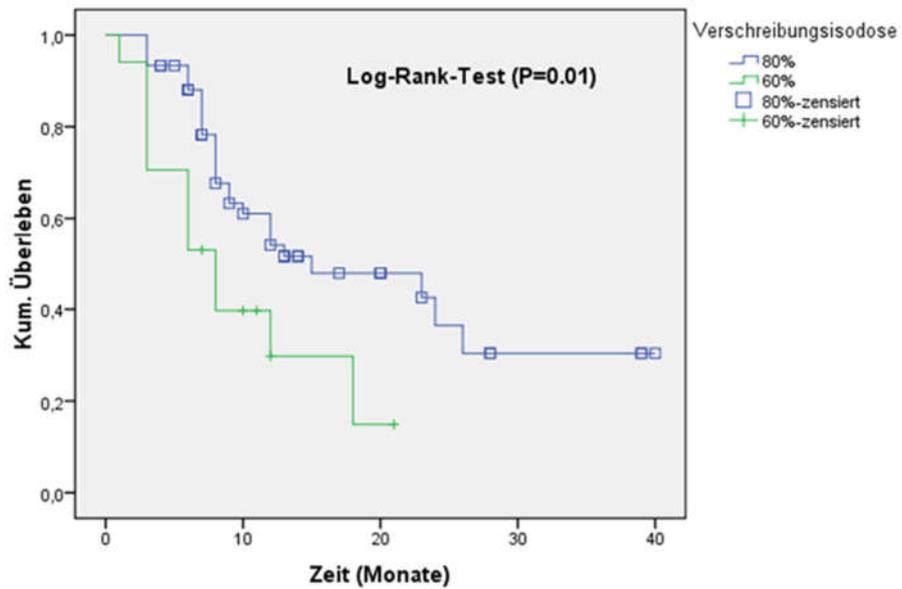


Abbildung 11: Univariate für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Verschreibungsisdose beim Gesamtkollektiv

Cox Regression Kurve für das progressionsfreie Überleben bei MLLs-Gruppe stratifiziert nach Bestrahlungsplanungstechnik

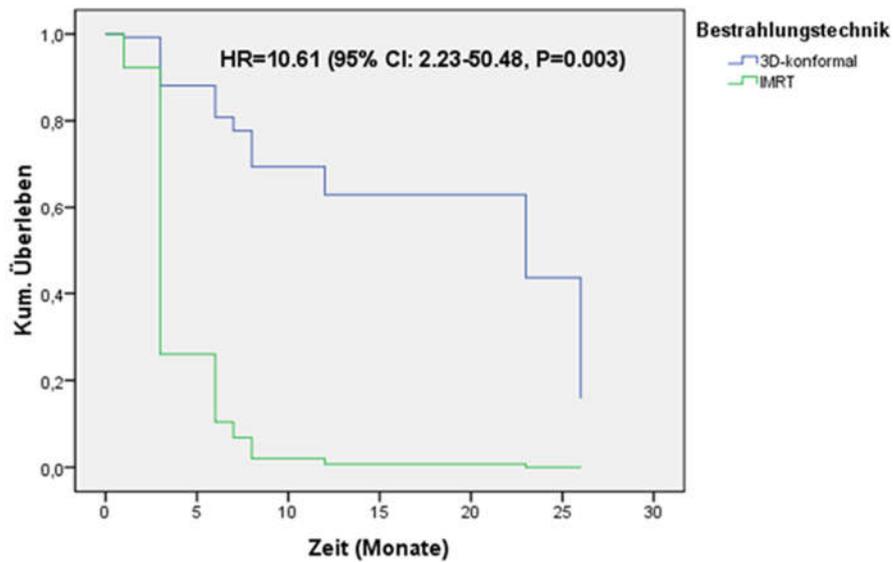


Abbildung 12: Multivariate Analyse für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Bestrahlungstechnik bei MLLs-Gruppe

Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei MLLs-Patienten stratifiziert nach Bestrahlungsplanungstechnik

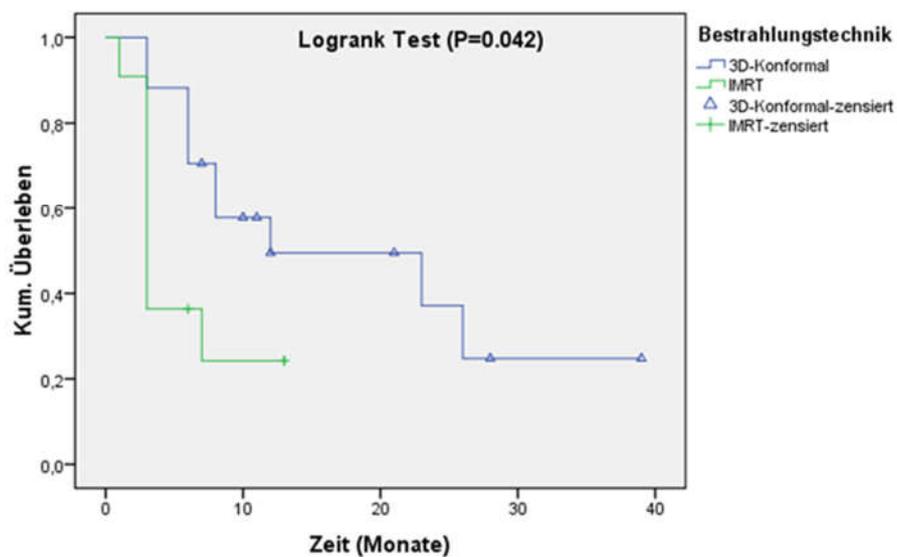


Abbildung 13: Univariate Analyse für das progressionsfreie Überleben stratifiziert nach Bestrahlungstechnik bei MLLs-Gruppe

6.8 Gesamtüberleben nach Erstrezidiv post-SBRT

Patienten mit MLLs hatten ein signifikant besseres Überleben nach einem Erstrezidiv post-SBRT (Log-Rank-Test, $P=0,01$) (siehe Abbildung 14). Die aktuariellen sechsmonatigen Überlebensraten nach einem Erstrezidiv post-SBRT lagen bei 45% (95% CI: 17,3–73%) in der PLLs-Gruppe im Vergleich zu 85,7% (95% CI 59,8–100%) in der MLLs-Gruppe. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($P=0,37$). Ein Jahr nach dem Erstrezidiv post-SBRT waren alle betroffenen Patienten in der PLLs-Gruppe tot, während in der MLLs-Gruppe noch 85,7% dieser Patienten am Leben waren.

Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Überleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT

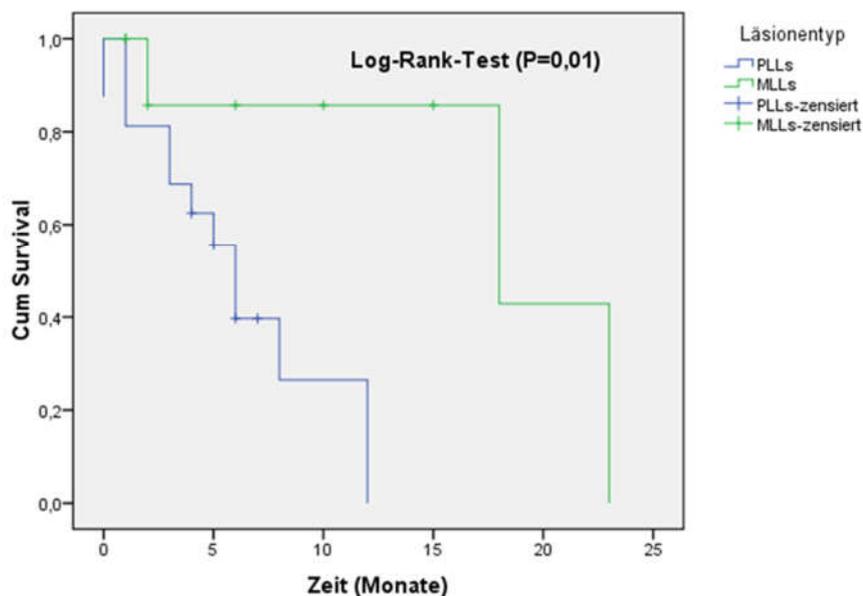


Abbildung 14: Das Überleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT nach Kaplan-Meier

Bei der multivariaten Analyse war lediglich das Geschlecht ein unabhängiger prädiktiver Faktor für das Überleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT (siehe Abbildung 15, 16 und Tabelle 11), wobei Frauen eine besser Prognose als die Männer hatten ($HR=0,16$, 95% CI: 0,02–0,89, $P=0,036$). Bei der Subgruppenanalyse wurden keine Prädiktoren gefunden (siehe Tabelle 12, 13).

Tabelle 11. Uni- und multivariate Analyse bei dem Gesamtkollektiv hinsichtlich des Überlebens nach dem Erstrezidiv post-SBRT

Variable	Gesamtüberleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Alter (kontinuierlich)	1,02 (0,97-1,08)	0,34		
Alter < 70 Jahre ≥ 70 Jahre	1,40 (0,47-2,21)	0,54		
Geschlecht Männlich Weiblich	0,33 (0,10-1,10)	0,07	0,15 (0,02-0,88)	0,03
FEV1 (kontinuierlich)	0,99 (0,97-1,02)	0,85		
FEV1 < 40% des Solls ≥ 40% des Solls	0,38 (0,07-1,93)	0,42		
DLCO (kontinuierlich)	0,98 (0,95-1,01)	0,31		
DLCO < 40% des Solls ≥ 40% des Solls	0,88 (0,16-4,85)	0,88		
Bedarf an Sauerstoff Ja Nein	1,68 (0,46-6,18)	0,43		
KPS ≤ 70 % > 70 %	0,33 (0,09-1,22)	0,09	0,16 (0,02-1,27)	0,08
CVD Ja Nein	0,76 (0,26-2,19)	0,62		
COPD Ja Nein	1,97 (0,66- 5,91)	0,22		
Komorbidität Einer oder mehr Keiner	2,18 (0,47-9,95)	0,31		
Prä-Chemotherapie Ja Nein	0,70 (0,24-2,05)	0,51		

Post-Chemotherapie Ja Nein	0,37 (0,11-1,17)	0,09	0,47 (0,09-2,39)	0,36
Chemotherapie Prä- oder post-SBRT Keine	0,48 (0,14-1,67)	0,25		
Lungenvorbestrahlung Ja Nein	0,96 (0,21-4,37)	0,96		
Lungenvoroperation Ja Nein	0,24 (0,05-1,15)	0,07	0,63 (0,05-7,71)	0,71
Lungenvorbehandlung Op oder RT Keine	0,33 (0,08-1,29)	0,11		
Post-SBRT Lungen-OP Ja Nein	0,52 (0,06-4,13)	0,53		
Anzahl der Läsionen Eine Mehr als eine	0,22 (0,05-0,86)	0,03	1,30 (0,09-18,9)	0,84
Salvage Behandlung Ja Nein	0,47 (0,14-1,57)	0,22		

Cox Regression Kurve für das Überleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT stratifiziert nach dem Geschlecht

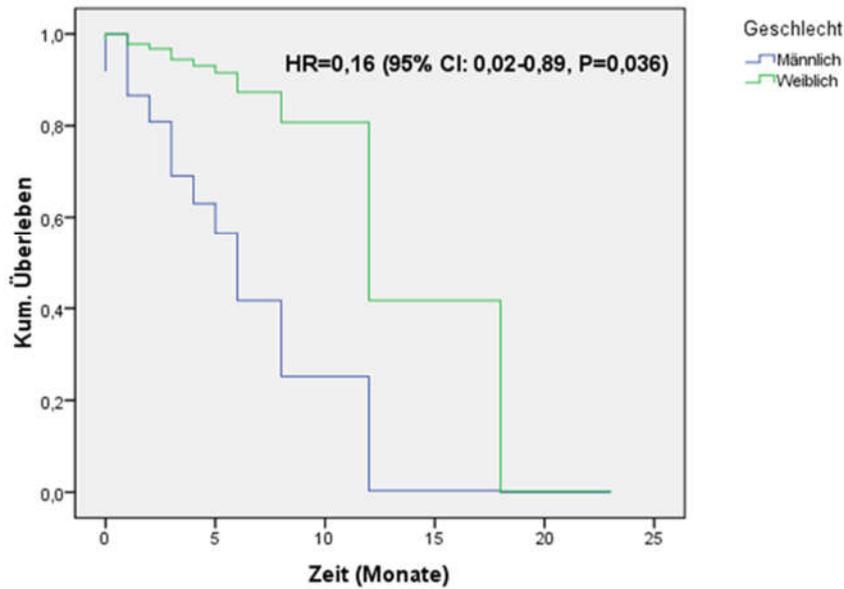


Abbildung 15: Multivariate Analyse für das Überleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT stratifiziert nach Geschlecht beim Gesamtkollektiv

Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Überleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT stratifiziert nach dem Geschlecht des Patienten

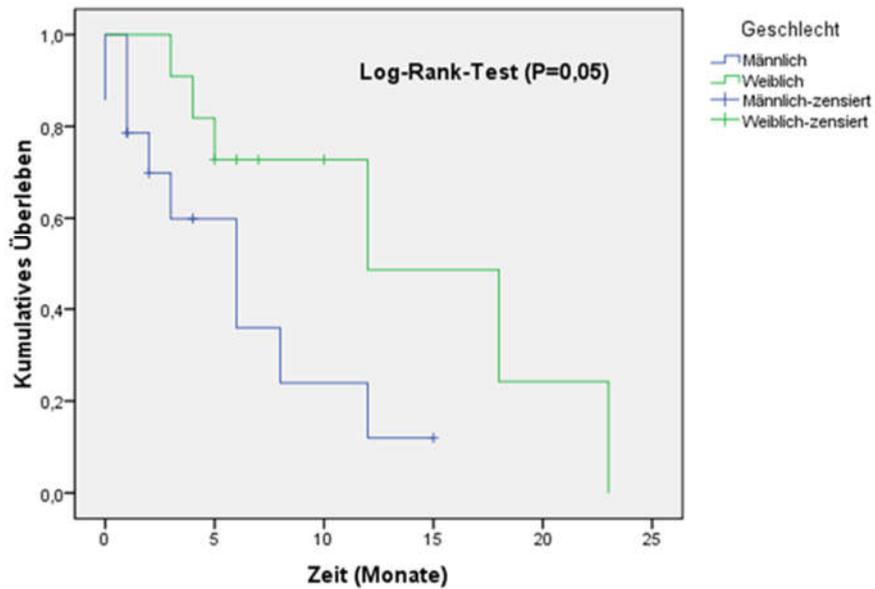


Abbildung 16: Univariate Analyse für das Überleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT stratifiziert nach Geschlecht beim Gesamtkollektiv

Tabelle 12. Uni- und multivariate Analyse bei PLLs-Gruppe hinsichtlich des Überlebens nach dem Erstrezidiv post-SBRT

Variable	Gesamtüberleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Alter (kontinuierlich)	1,01 (0,93-1,08)	0,8		
Alter < 70 Jahre ≥ 70 Jahre	1,37 (0,43-4,3)	0,59		
Geschlecht Männlich Weiblich	0,54 (0,16-1,80)	0,31		
FEV1 (kontinuierlich)	1,00 (0,98-1,03)	0,42		
FEV1 < 40% des Solls ≥ 40% des Solls	0,46 (0,08-2,41)	0,35		
DLCO (Kontinuierlich)	1,01 (0,96-1,07)	0,53		
DLCO < 40% des Solls ≥ 40% des Solls	1,45 (0,26-8,03)	0,67		
Bedarf an Sauerstoff Ja Nein	0,87 (0,22-3,37)	0,84		
KPS ≤ 70 % > 70 %	0,68 (0,16-2,78)	0,59		
CVD Ja Nein	0,51 (0,16-2,78)	0,25		
COPD Ja Nein	0,71 (0,20-2,46)	0,59		
Komorbidität Einer oder mehr Keiner	0,14 (0,01-1,54)	0,10		
Prä-Chemotherapie Ja Nein	0,79 (0,23-2,76)	0,72		

Post-Chemotherapie Ja Nein	0,91 (0,28-2,93)	0,88		
Chemotherapie Prä- oder post-SBRT Keine	0,82 (0,23-2,92)	0,75		
Lungenvorbestrahlung Ja Nein	0,47 (0,10-2,25)	0,35		
Lungenvoroperation Ja Nein	0,31 (0,06-1,49)	0,14		
Lungenvorbehandlung Op oder RT Keine	0,38 (0,09-1,51)	0,17		
Post-SBRT Lungen-OP Ja Nein	1,2 (0,14-10,07)	0,86		
Salvage Behandlung Ja Nein	0,21 (0,02-1,74)	0,15		

Tabelle 13. Uni- und multivariate Analyse bei MLLs-Gruppe hinsichtlich des Überlebens nach dem Erstrezidiv post-SBRT

Variable	Gesamtüberleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Alter (kontinuierlich)	1,27 (0,58-2,77)	0,54		
CVD Ja Nein	1,58 (0,09-27,19)	0,75		
Prä-Chemotherapie Ja Nein	0,40 (0,01-8,66)	0,56		

6.9 Gesamtüberleben

Im Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Log-Rank-Test, $P=0,14$) (siehe Abbildung 17). Das mediane Gesamtüberleben für das Gesamtkollektiv lag bei 21 Monaten (95% CI: 14–28 Monate) und für Patienten mit PLLs bei 18 Monaten (95% CI: 15–21). Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit MLLs konnte nicht bestimmt werden, da mehr als 50% der Patienten zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren. Die aktuariellen ein- und zweijährigen Gesamtüberlebensraten lagen für die PLLs-Gruppe bei 85,5% (95% CI: 73,8–97,3%) und 39,6% (95% CI: 20,2–59%) und für die MLLs-Gruppe bei 92,3% (95% CI: 77,8–100%) und 70% (95% CI: 41–99%). Diese Unterschiede waren nicht signifikant ($P=0,5$ bzw. $P=0,09$).

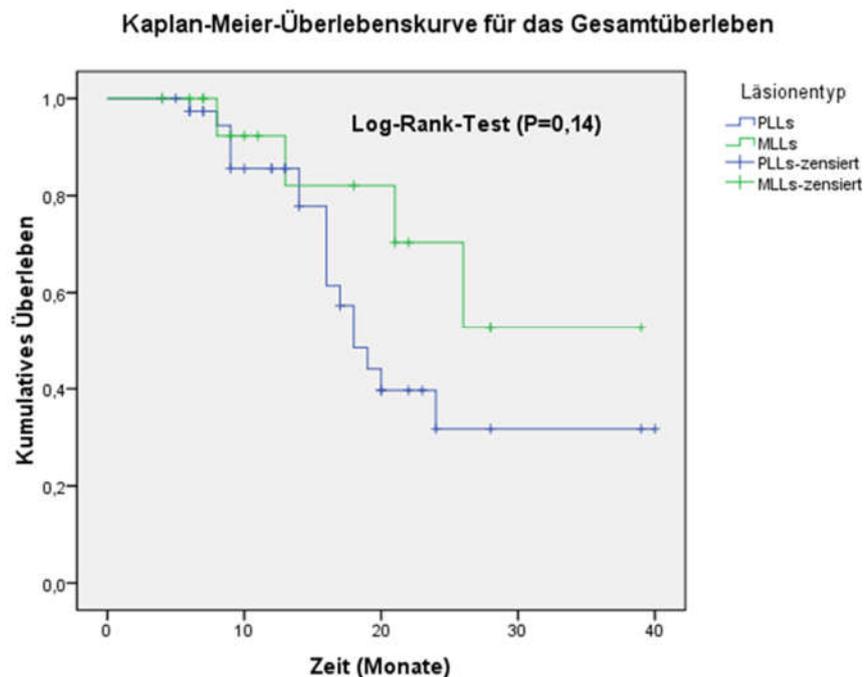


Abbildung 17: Das Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier

Beim Gesamtkollektiv war der Bedarf an Sauerstoff ein unabhängiger prädiktiver Faktor für schlechtere Gesamtüberlebenschancen ($HR=3,4$, 95% CI: 1,26–9,5, $P=0,016$) (siehe Tabelle 14, Abbildung 18, 19). Bei den Subgruppen wurden keine Prädiktoren gefunden (siehe Tabelle 15, 16).

Tabelle 14. Uni- und multivariate Analyse bei dem Gesamtkollektiv hinsichtlich des Gesamtüberlebens

Variable	Gesamtüberleben			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Alter (kontinuierlich)	1 (0,95-1,05)	0,89		
Alter < 70 Jahre ≥ 70 Jahre	0,86 (0,36-2,05)	0,74		
Geschlecht Männlich Weiblich	0,78 (0,31-1,97)	0,60		
FEV1 (kontinuierlich)	0,99 (0,97-1,01)	0,46		
FEV1 < 40% des Solls ≥ 40% des Solls	0,47 (0,17-1,26)	0,13		
DLCO (kontinuierlich)	0,98 (0,95-1,00)	0,15		
DLCO < 40% des Solls ≥ 40% des Solls	0,98 (0,95-1,00)	0,16		
Bedarf an Sauerstoff Ja Nein	3,49 (1,52-10,25)	0,005	3,4 (1,25-9,22)	0,01
KPS ≤ 70 % > 70 %	0,42(0,17-1,01)	0,05	0,51 (0,20-1,32)	0,16
CVD Ja Nein	1,27 (0,53-3,05)	0,58		
COPD Ja Nein	1,43 (0,59-3,48)	0,60		
Komorbidität Einer oder mehr Keiner	1,46 (0,42-5,06)	0,54		
Prä-Chemotherapie Ja Nein	0,79 (0,33-1,89)	0,60		

Post-Chemotherapie Ja Nein	0,85 (0,35-2,07)	0,73		
Chemotherapie Prä- oder post-SBRT Keine	0,80 (0,32-1,98)	0,63		
Lungenvorbestrahlung Ja Nein	0,86 (0,20-3,71)	0,84		
Lungenvoroperation Ja Nein	0,78 (0,30-2,03)	0,62		
Lungenvorbehandlung Op oder RT Keine	0,71 (0,28-1,78)	0,47		
Post- SBRT Lungen-RT Ja Nein	0,68 (0,16-2,95)	0,61		
Post-SBRT Lungen-OP Ja Nein	1,06 (0,14-7,98)	0,95		
Post-SBRT Lungenbehandlung OP oder RT Keine	0,72 (0,16-3,12)	0,66		
Lungenbehandlung Prä- oder post-SBRT Keine	0,64 (0,26-1,53)	0,32		
Anzahl der Läsionen Eine Mehr als eine	1,83 (0,77-4,36)	0,17		
Salvage Behandlung Ja Nein	1,28 (0,45-3,67)	0,63		

Cox Regression Kurve für das Gesamtüberleben stratifiziert nach prä-SBRT Bedarf an Sauerstoff

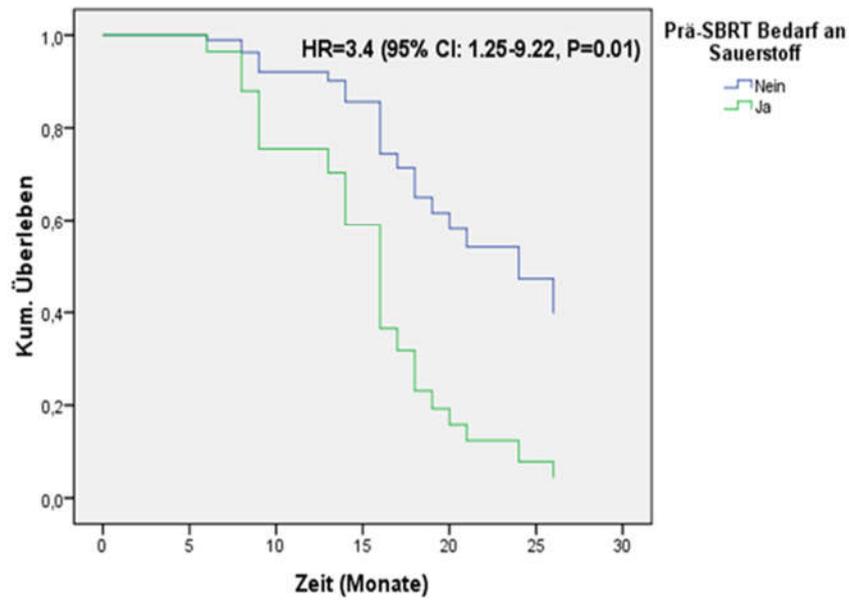


Abbildung 18: Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben stratifiziert nach Bedarf an Sauerstoff beim Gesamtkollektiv

Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben stratifiziert nach prä-SBRT Bedarf an Sauerstoff

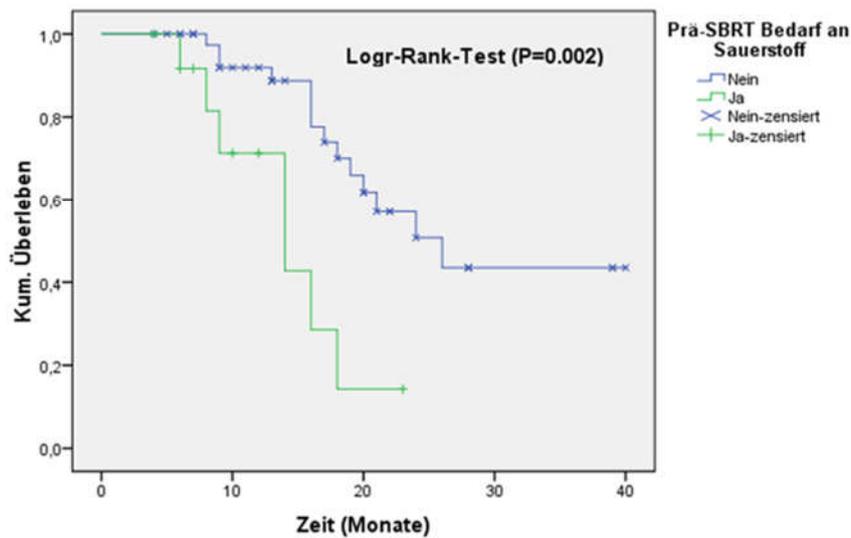


Abbildung 19: Univariate Analyse das Gesamtüberleben stratifiziert nach Bedarf an Sauerstoff beim Gesamtkollektiv

Tabelle 15. Uni- und multivariate Analyse bei PLLs-Gruppe hinsichtlich des Gesamtüberlebens

Variable	Gesamtüberleben			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Alter (kontinuierlich)	0,99 (0,94-1,04)	0,79		
Alter < 70 Jahre ≥ 70 Jahre	0,89 (0,34-2,31)	0,81		
Geschlecht Männlich Weiblich	0,68 (0,23-1,94)	0,47		
FEV1 (kontinuierlich)	0,99 (0,98-1,01)	0,85		
FEV1 < 40% des Solls ≥ 40% des Solls	0,63 (0,21-1,85)	0,40		
DLCO (Kontinuierlich)	0,96 (0,93-1,00)	0,08	0,98 (0,49-1,02)	0,43
DLCO < 40% des Solls ≥ 40% des Solls	0,54 (0,14-2,03)	0,36		
Bedarf an Sauerstoff Ja Nein	3,43 (1,25-0,43)	0,01	4,02 (0,52-30,5)	0,17
KPS ≤ 70 % > 70 %	0,61 (0,23-1,62)	0,32		
CVD Ja Nein	0,95 (0,36-2,48)	0,92		
COPD Ja Nein	0,85 (0,30-2,45)	0,77		
Komorbidität Einer oder mehr Keiner	0,14 (0,01-1,31)	0,08		
Prä-Chemotherapie Ja Nein	1,27 (0,48-3,35)	0,62		

Post-Chemotherapie Ja Nein	1,07 (0,39-2,90)	0,89		
Chemotherapie Prä- oder post-SBRT Keine	1,09 (0,42-2,84)	0,85		
Lungenvorbestrahlung Ja Nein	0,71(0,16-3,13)	0,65		
Lungenvoroperation Ja Nein	0,84 (0,27-2,60)	0,53		
Lungenvorbehandlung Op oder RT Keine	0,70 (0,24-2,02)	0,51		
Post-SBRT Lungen-OP Ja Nein	1,59 (0,36-7,07)	0,53		
Anzahl der Läsionen Eine Mehr als eine	4,21 (0,50-35,27)	0,18		
Primariustyp <i>De Novo</i> Rezidiv	1,88 (0,42-8,32)	0,40		
Histologie Plattenepithel Nicht-Plattenepithel	0,90 (0,34-2,38)	0,83		
Salvage Behandlung Ja Nein	2,86 (0,97-8,39)	0,05	2,00 (0,36-11)	0,42

Tabelle 16. Uni- und multivariate Analyse bei MLLs-Gruppe hinsichtlich des Gesamtüberlebens

Variable	Gesamtüberleben			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Alter (kontinuierlich)	1,03 (0,91-1,15)	0,61		
Alter < 70 Jahre ≥ 70 Jahre	1,00 (0,13-7,81)	0,99		
Geschlecht Männlich Weiblich	1,59 (0,20-12,09)	0,65		
FEV1 (kontinuierlich)	0,97 (0,92-1,03)	0,41		
FEV1 < 40% des Solls ≥ 40% des Solls	0,15 (0,01-2,57)	0,19		
KPS ≤ 70 % > 70 %	0,87 (0,65-1,16)	0,34		
CVD Ja Nein	1,96 (0,26-14,39)	0,50		
COPD Ja Nein	2,41 (0,21-27,03)	0,47		
Komorbidität Einer oder mehr Keiner	1,38 (0,18-10,36)	0,75		
Prä-Chemotherapie Ja Nein	0,37 (0,03-4,30)	0,43		
Post-Chemotherapie Ja Nein	0,91(0,12-6,54)	0,92		
Chemotherapie Prä- oder post-SBRT Keine	0,6 (0,01-3,68)	0,87		
Lungenvoroperation Ja Nein	1,18 (0,16-8,40)	0,86		

Histologie				
Kolorektal	0,31 (0,02-3,63)	0,35		
Nicht-Kolorektal				

6.10 Spättoxizität

Unerwünschte Ereignisse, die nach 90 Tagen post-SBRT auftraten, wurden bei sechs Patienten (10%) beobachtet. Die mediane Zeit des Auftretens lag bei 6,5 Monaten (Spannweite von 3 Monate bis 2 Jahre). Die Patienten stammten alle aus der PLLs-Gruppe. In der MLLs-Gruppe wurde keine langzeitige schwerwiegende Toxizität beobachtet.

Die Spättoxizität umfasste Brustwandschmerzen (n=1, G2), sowie radiogene Bronchialnekrose mit anschließender Bronchialstenose und sekundär Atelektase (n=1, G3) und Dyspnoe (n=1, G4; n=3, G3). Bei drei Patienten mit Rippenfraktur, Bronchialnekrose und radiogener Pneumonitis gab es eine plausible Korrelation zwischen der klinischen Symptomatik und den makroskopischen Schäden. Bei drei weiteren Patienten war die Dyspnoe eher auf der Exzerbation der bekannten schweren COPD zurückzuführen.

Eine retrospektive Re-Evaluation der Dosis-Volumen-Histogramme zeigte *Hotspots*, die zu der Rippenfraktur und der Bronchialnekrose korrespondierten (siehe Abbildung 20). Auf Grund der niedrigen Inzidenzraten der radiogenen Pneumonitis war eine Dosis-Volumen-Analyse wenig sinnvoll.

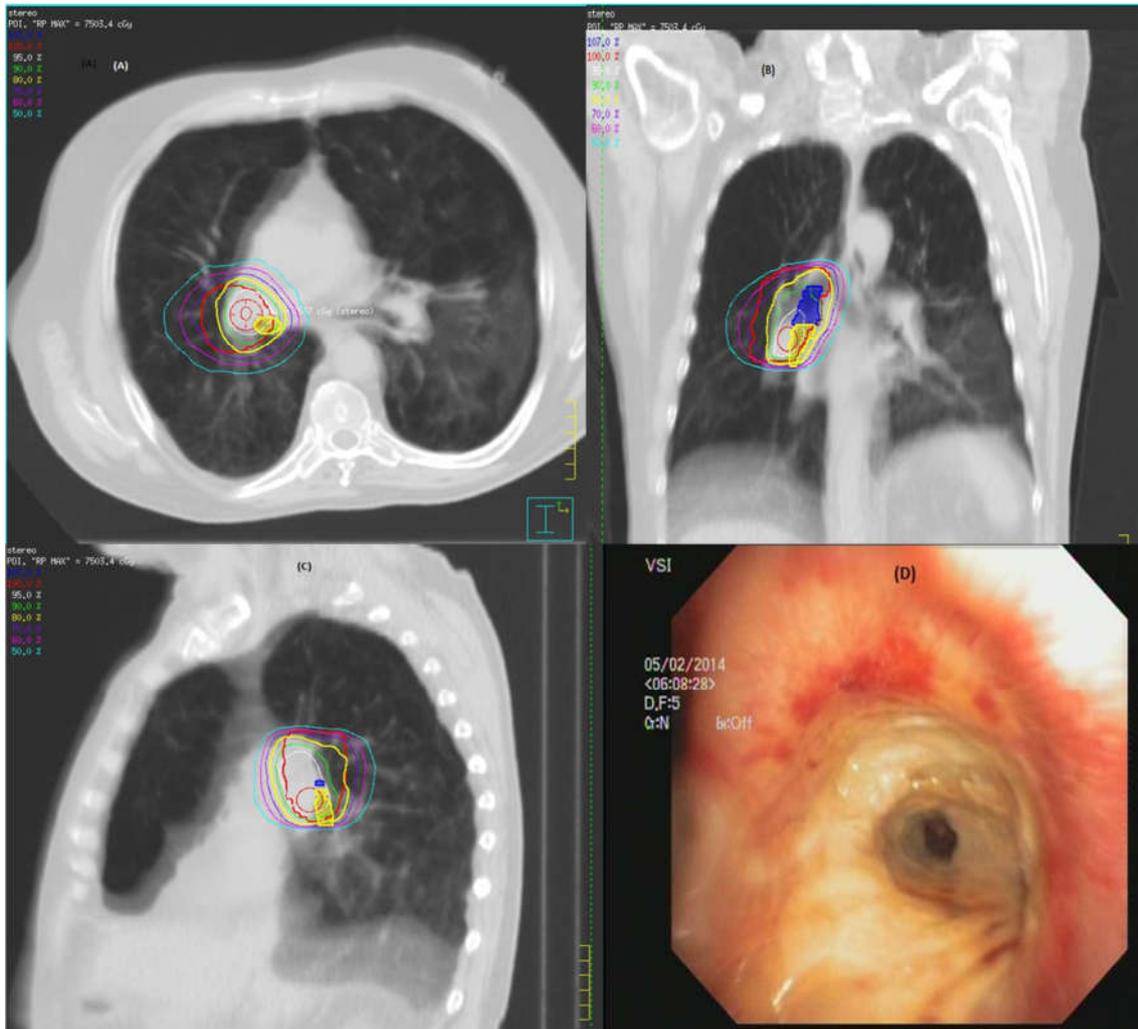


Abbildung 20: (A)-Transversale, (B)- Koronare, (C)-Sagittale Schichten der Bestrahlungsplanungs-CT zeigen, dass signifikante Subvolumina des rechten Hauptbronchus (Blau) und des rechten Zwischenbronchus (Gelb) innerhalb des Planungszielvolumens (Rot) waren, und ein Dosismaximum von mehr als 70 Gy erhielten. (D)- Im distalen Hauptbronchus ließ sich bronchoskopisch eine hypervaskulierte Areal oberhalb eines zirkulären Gebiets einer Nekrose im Zwischenbronchus mit einer Lemon-gelblichen Farbe zeigen.

Kapitel 7

Diskussion

7.1 Theorie der Oligometastasierung

Basierend auf den konzeptuellen Theorien zum Wachstum und zur Verbreitung des Mammakarzinoms gingen Hellmann und Weichselbaum (1995) von der Existenz eines klinisch und biologisch unterscheidbaren, oligometastatischen Zustands aus, während dessen eine aggressive Lokalthherapie das Überleben verlängert und damit zu einem kurativen Behandlungsansatz werden kann. Das Rationale für die Anwendung der SBRT bei Patienten mit MLLs beruht auf den vielversprechenden Ergebnissen hinsichtlich der Überlebensrate nach ablativer Lokalthherapie von Patienten mit einer begrenzten Anzahl von Lungenmetastasen solider Tumoren (Corbin et al. 2013 Pastorino et al. 1997).

Jedoch ist aktuell die zeitliche und lokale Tumorlastgrenze für einen oligometastatischen Zustand nicht klar definiert. Daher gibt es bis jetzt keine eindeutigen Richtlinien für die Selektion von Patienten, die aus einer ablativen Lokalthherapie einen Vorteil ziehen könnten. Bei dieser Population ist das progressionsfreie Überleben ein kritischer Punkt. Einige Befunde deuten darauf hin, dass die Metastasen selbst als Ursprung für eine weitere Metastasierung (Pungila et al. 2007) dienen. Theoretisch wäre eine SBRT bei Patienten mit MLLs vorteilhaft, die ein sehr geringes Risiko für eine weitere Metastasierung aufweisen (Wulf et al. 2004). Bei einem moderaten oder gar hohen Risiko ist eine Lokalthherapie wenig nutzbringend. In dieser Situation ist eine *Salvage*-Systemtherapie eher in der Lage, die Metastasierungskaskade zu hemmen.

7.2 Extrapolation aus der Erfahrung mit NSCLC

In den vergangenen Jahrzehnten etablierte sich die SBRT als Standardoption für medizinisch inoperable Patienten mit einem NSCLC im Frühstadium. Der Nutzeffekt der SBRT bei Patienten mit MLLs wurde dagegen aus der Erfahrung mit Bronchialkarzinomen im Frühstadium abgeleitet. Patienten mit Lungenmetastasen wurden häufig in Studien zur SBRT

bei primären Lungentumoren eingeschlossen. Die Interpretation des Nettoeinfluss der SBRT auf die klinischen Ergebnisse dieser Subpopulation ist schwierig.

Umgekehrt wurden Patienten mit einem multiplen primären bzw. rezidivierenden Lungenkrebs in SBRT-Studien für MLLs eingeschlossen. In einer Literaturübersicht (Siva et al. 2010) betrug der mediane Anteil der Läsionen mit einer histologisch pulmonalen Entstehung in Studien zu radiochirurgischen Therapien 34% (5 Studien; Spannweite 6-51%) und in elf von 13 Studien zur SBRT 22% (Spannweite von 8–62%).

Im Vergleich zu Patienten mit PLLs stellen Patienten mit MLLs eine heterogene Population im Hinblick auf die klinischen Patientencharakteristika und auf die Biologie des bereits disseminierten Tumors dar. Die Annahme, dass die Sicherheit und Wirksamkeit der SBRT für Patienten mit MLLs- und PLLs identisch ist, ist daher unzulässig.

7.3 Vergleichbarkeit von MLLs mit PLLs im Frühstadium

Aktuell existieren nur wenige Studien, die die Frage der Vergleichbarkeit der Effektivität einer SBRT bei Patienten mit MLLs und PLLs explizit adressieren. Wulf et al. (2004) verglichen die Ergebnisse der SBRT bei 51 Patienten mit MLLs und 20 Patienten mit PLLs und fanden keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Tumorlokkontrolle, die systematische Progressionsfreiheit und auf das Gesamtüberleben. In einer anderen Arbeit aus derselben Klinik (Guckenberger 2009a) mit 114 MLLs und 41 PLLs trat nach SBRT kein signifikanter Unterschied in der Tumorlokkontrolle und im Gesamtüberleben nach drei Jahren auf.

Takeda et al. (2011) fanden bei einem Vergleich von 44 MLLs kolorektaler und nicht-kolorektaler Genese und 115 PLLs nach einer SBRT signifikant schlechtere Tumorlokkontrollraten bei MLLs ($P=0.001$). Eine Subgruppenanalyse ergab darüber hinaus signifikant schlechtere Tumorlokkontrollraten bei kolorektalen MLLs im Vergleich zu nicht-kolorektalen MLLs. In einer weiteren Studie aus Japan (Yamamoto et al. 2014) war die Tumorlokkontrolle zwischen PLLs und MLLs ebenfalls signifikant verschieden ($P=0,01$). Auch zeigte die SBRT bei kolorektalen MLLs die schlechteste Tumorlokkontrolle ($P=0,022$).

Im Gegensatz zu den japanischen Studien, aber im Einklang mit den deutschen Daten gab es in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Lokalkontrolle, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zwischen Patienten mit MLLs

und PLLs. Die Patienten mit MLLs zeigten jedoch ein besseres Gesamtüberleben nach dem Erstrezidiv post-SBRT. Dies konnte auf *Salvage*-Behandlungen post-SBRT zurückgeführt werden. In der vorliegenden Arbeit traten Lokalrezidive bei Lungenmetastasen von Ovarialkarzinomen (n=2), Sarkomen (n=2) und Kopf-Hals-Tumoren (n=2) auf. Rezidive kolorektaler Karzinome kamen nicht vor.

7.4 Temporale und örtliche Progressionsmuster

Das Therapieversagen wurde über das posttherapeutische Auftreten lokaler, regionärer ferner Läsionen analysiert. Die erhobenen Daten wurden mit den Befunden in der Literatur verglichen (siehe Tabelle 4). In der vorliegenden Arbeit war das Lungenparenchym das am häufigsten von einer post-SBRT fortschreitenden Metastasierung betroffene Organ. In einer Studie zum Rezidivmuster nach kurativ-intendierter SBRT bei einer Oligometastasierung eines einzelnen Organs fanden Milano et al. (2010) die ersten posttherapeutischen Metastasen bei Patienten mit MLLs bevorzugt im Lungenparenchym (40% im Vergleich zu 27% in anderen Fernorganen). Der mediane Metastasierungsbeginn lag bei sechs Monaten (Spannweite 3–69 Monate). In der vorliegenden Arbeit traten Fernmetastasen im Median nach 4,5 Monaten (Spannweite 1–26 Monate) auf. Der Ort der Progression war in 75% der Fälle die Lunge.

7.5 Dosis-Wirkung-Beziehung

Zur Lokalkontrolle eines NSCLC im Frühstadium ist eine BED ≥ 100 Gy üblich (Guckenberger et al. 2009 a, Guckenberger et al. 2009b; Zhang et al. 2011; Guckenberger et al. 2013), obwohl dieses Konzept in der Literatur kontrovers diskutiert wird (Duncker-Rohr et al. 2013). Basierend auf dieser Erfahrung wurde dieses Konzept auch zur Lokalkontrolle bei Lungenmetastasen verwendet (Yamamoto et al. 2014; Park et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit war eine BED ≥ 105 Gy kein unabhängiger prädiktiver Faktor für die Lokalkontrolle und das progressionsfreie Überleben. Andere Studien belegen dagegen, dass die Lokalkontrolle durch eine höhere Dosis pro Fraktion (McCammon et al. 2009) verbessert werden kann. In der vorliegenden Arbeit war eine Dosis pro Fraktion ≥ 12 Gy ein unabhängiger prädiktiver Faktor für die Lokalkontrolle und das progressionsfreie Überleben. Dosen pro

Fraktion ≥ 10 Gy können vaskuläre Schäden hervorrufen und somit zu einem indirekten Zelltod führen (Park et al. 2012).

7.6 Spättoxizität

In der vorliegenden Arbeit wurde keine Spättoxizität bei MLLs-Patienten beobachtet im Vergleich zu 6 Fällen (10%) in der PLLs-Gruppen. Das Toxizitätsergebnis steht im Einklang mit dem, was man in der Literatur berichtete wurde (Nuytten et al. 2015). Die kritische Spättoxizität war jedoch die Bronchialnekrose mit anschließender Bronchialstenose und sekundärer Atelektase. Insgesamt wurden in der Literatur 3 Fälle mit endoskopisch nachgewiesener Bronchialnekrose berichtet, die sich in fatalen Hämoptysen (Corradetti et al. 2012), Atelektase (Rowe et al. 2012) bzw. Formation einer Bronchialfistel (Unger et al. 2010) entwickelten. Im Hinblick auf die Schwierigkeit, zwischen den Folgen der SBRT und der Exazerbation der kardiopulmonalen Dysfunktion unterscheiden zu können, wurde diese bereits ausführlich diskutiert (Oskan 2014 a, b, c und Oskan 2015).

7.7 Methodologische Selbstkritik

Die Methodik der vorliegenden Arbeit unterliegt den üblichen Einschränkungen. Dazu zählen das inhärente Risiko der Verzerrung bei Studien retrospektiver Natur und die kleine Stichprobengröße, die auf eine lang dauernde Patientenrekrutierung bei sehr seltener Indikation und geringer Fallzahl zurückzuführen ist. Dazu kommen unterschiedliche Behandlungsprotokolle, da aktuell ein weltweit anerkanntes Dosis-Fraktionierungsschema fehlt, sowie Unterschiede bei der Dosisverschreibung und Normierung. Darüber hinaus wurden Lokalrezidive in den meisten Fällen basierend auf CT-Kriterien definiert, was zur Überschätzung der Rezidivraten führen könnte (Takeda et al. 2008; Dunlap et al. 2012).

7.8. Abschließende Bewertung und Ausblick

Insgesamt war das *Outcome* der SBRT bezüglich der Lokalkontrolle, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit MLLs und PLLs vergleichbar. Jedoch handelte es sich bei den Patienten mit MLLs um eine heterogene Gruppe mit verschiedenen Patienten- sowie Tumor- und Behandlungscharakteristika. Das verlängerte Überleben nach dem Erstrezidiv bei Patienten mit MLLs könnte sowohl auf die *Salvage*-Behandlung als auch auf den natürlichen Krankheitsverlauf zurückzuführen sein. Zur Tumorkontrolle und unabhängig von der Histologie empfehlen wir eine Dosis pro Fraktion von 10-12 Gy und 4-5 Fraktionen. Der Nettoeinfluss der SBRT auf den Krankheitsverlauf von Patienten mit MLLs sollte an größeren und homogeneren Stichproben weiter analysiert werden.

Literaturverzeichnis

1. Ambrose JA, Barua RS (2004) The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* **43**:1731-1737.
2. Baumann P, Nyman J, Lax et al (2006) 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 oncologica* **45**:787-795.
3. Bradley J, El Naqa I, Drzymala R, et al (2010) Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: the pattern of failure is distant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **77**:1146-1150.
4. Benedict SH, Yenice KM, Followill D et al (2010) Stereotactic body radiation therapy: the report of AAMP Task Group 101. *Med Phys* **37**:4087-4101.
5. Cardinal RM, Wu X, Benedict SH et al (1999) Determining the optimal block margin on the planning target volume for extracranial stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **45**:515-520.
6. Chadha AS, Ganti AK, Sohi JS et al (2005) Survival in untreated early stage non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* **25**:3517–3520.
7. Chang JY, Roth JA (2007) Stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin* **17**:251-259.
8. Corradetti MN, Haas AR, Rengan R (2012) Central-airway necrosis after stereotactic body radiation therapy. *N Eng J Med* **366**:2327-2329
9. Corbin KS, Hellmann S, Weichselbaum RR (2013) Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol* **31**:1348-1390.
10. Davidson RS, Nwugo CE, Brenjens MJ et al (2001) The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol* **10**:35-42.
11. Devereux G (2006) ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Definition, epidemiology, and risk factors. *BMJ* **332**:1142-1144
12. Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH (1993) Local Control in medical inoperable lung cancer: an analysis of its importance in outcome and factors determining the ability of tumor eradication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **27**:507-516.
13. Duncker-Rohr V, Nestle U, Momm F et al (2013) Stereotactic ablative radiotherapy for small lung tumors with a moderate dose: favorable results and low toxicity. *Strahlenther Onkol* **189**:33–40.

14. Dunlap N, Yang W, McIntosh A, et al (2012) Computed Tomography-based anatomic assessment overestimates local tumor recurrence in patients with mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **84**:1071-1077.
15. Dzierma Y, Nuesken F, Fleckenstein F et al (2013) Visualisation of respiratory tumor motion and co-moving isodose lines in the context of respiratory gating, IMRT and flattening-filter-free beams. *PloS One* **8**:e53799.
16. Ezer N, Veluswamy RR, Mhango G et al (2015) Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy versus Limited Resection in Older Patients with Early-Stage Lung Cancer. *J Thorac Oncol* **10**:1201-1206.
17. Ezhil M, Vedam S, Balter P (2009) Determination of patient-specific internal gross tumor volume for lung cancer using four-dimensional computed tomography. *Radiat Oncol* **14**:4.
18. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT et al (2009) Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **75**:677-682.
19. Falcoz PE, Conti M, Broucher L (2007) The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* **133**:325-332.
20. Grills IS, Mangona VS, Welsh R et al (2011) Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* **28**:928-935.
21. Grines CL, Bonw RO, Caesy DE et al (2007) Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from The American Heart Association , American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* **49**:734-739.
22. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G et al (2009 a) Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **74**:47-54.
23. Guckenberger M, Krieger T, Richter A et al (2009 b) Potential of image guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* **9**:288-295.

24. Guckenberger M, Kestin LL, Hope AJ et al (2012) Is there a lower limit of pretreatment pulmonary function for safe and effective stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol* **7**:542-451.
25. Guckenberger M, Allgauer M, Apold S et al (2013) Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol* **8**:1050–1058.
26. Haasbeck CJ, Slotman BJ, Senan S (2009) Radiotherapy for lung cancer: clinical impact of recent technical advances. *Lung Cancer* **64**:1-8.
27. Haasbeck C, Lagerwaard F, Ben Slotman J et al (2011) Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* **6**:2036-2043.
28. Hara R, Itami J, Kondo T et al (2006) Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer* **106**:1347-1352.
29. Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *J Clin Oncol* **13**:8-10.
30. Herrmann T de L, Gabrisch H, Hermann TS et al (2010) Impact of tissue heterogeneity corrections in stereotactic body radiation therapy treatment plans for lung cancer. *J Med Phys* **35**:170-173.
31. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* **293**:2126-2130.
32. Jemal A, Murray T, Samuels A et al (2008) Annual Report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* **100**:1672-1649.
33. Kaskowitz L, Graham MV, Emami B et al (1993) Radiation therapy alone for stage I lung non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **27**:5017-523.
34. Kazula GL, Joseph J, Lee JR (2000) Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* **35**:1288-1294.
35. Krebs in Deutschland 2009 – 2010. Häufigkeiten und Trends. 9 überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2013.
36. Lagerwaard FJ, Haasbeck CJ, Smit FF et al (2008) Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **70**:685-692

37. Lax I, Panettieri V, Wennberg B et al (2006) Dose distributions in SBRT of lung tumors: comparison between two different treatment planning algorithms and Monte Carlo simulation including breathing motions. *Acta Oncol* **45**:978-988.
38. Liu do H, Yi BY, Mirmiran A et al (2005) Assessing respiration-induced tumor motion and margin for internal target volume for image guided radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **63** (suppl 1): S30.
39. Liu R, Wagner TH, Buatti JM et al (2004) Geometrically based optimization for extracranial radiosurgery. *Phys Med Biol* **49**:987-996.
40. Louie AV, Rodrigues G, Hannouf M et al (2011) Withholding stereotactic radiotherapy in elderly patients with stage I non-small cell lung cancer and co-existing COPD is not justified: outcomes of a Markov model analysis. *Radiother Oncol* **99**:161-165.
41. McCammon R, Schefter TE, Gaspar LE, et al (2009) Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **73**:112-118.
42. McGarry RC, Song G., des Rosiers P et al (2002) Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: Poor outcome. *Chest* **121**:1155-1158.
43. Milano MT, Katz AW, Shell MC et al (2008a) Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int J radiat Oncol Biol Phys* **72**:1516-1522.
44. Milano MT, Katz AW, Mus Ag et al (2008b) A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* **112**:1516-1522.
45. Milano M, Katz AW, Okunieff P (2010) Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *Am J Clin Oncol* **33**:157-163.
46. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T et al (2010) A Phase II Trial of stereotactic body radiation therapy for operable T1N0M0 non-small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **78**: S27.
47. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama et al (2008) Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **72**:398-403.
48. Nuyttens JJ, van der Voort van Zyp et al (2015) Stereotactic body radiation therapy for oligometastases to the lung: a phase 2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **91**:337-343.
49. Okunieff P, Peteresen AL, Philip A et al (2006) Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol* **45**:808-817.

50. Olsen J, Robinson C, El Naqa I et al (2011) Dose-response for stereotactic body radiotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **81**:e299-e303.
51. Onishi H, Shirato H, Nagata Y et al (2007) Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small- cell lung cancer: update results of 527 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* **2** (7 Suppl 3): S94-S100.
52. Oskan F, Kornhuber C, Krause G et al (2013) Simultaneous stereotactic body radiation therapy of a primary non-small cell lung cancer and synchronous carcinoma in situ in a medically inoperable patient: case report. *Radiat Oncol* **8**:213.
53. Oskan F (2014 a) Does reluctance to deliver stereotactic body radiation therapy to the central chest result from meaningful inference? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **88**:975-977.
54. Oskan F (2014 b) Stereotactic ablative therapy and the central chest: in replay to Lo et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **89**:1143-1142.
55. Oskan F (2014 c) Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located recurrences of non-small cell lung cancer: in regard to Chang et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **89**:1141-1142
56. Oskan F (2015) The quality of toxicity reporting and the story of the lung SBRT “No-Fly” zone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **92**:514-515.
57. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G et al (2012) Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82**:1149-1156.
58. Pan H, Simpson DR, Mell K et al (2011) A survey of stereotactic body radiotherapy use in the united States. *Cancer* **117**:4566-4572.
59. Papiez L, Timmerman R, DesRosiers C et al (2003) extracraniell stereotactic radioablation: physical principles. *Acta Oncol* **42**:882-894.
60. Park HI, Griffin RJ, Hui S et al (2012) Radiation-induced vascular damage in tumors: Implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res* **177**:311–327.
61. Park S, Urm S, Heunglae Ch et al (2014) Analysis of biologically equivalent dose of stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic lung tumors. *Cancer Res Treat* **46**:403-410.

62. Pastorino O, Buse M, Friedel G et al (1997) Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analysis based on 5206 cases- the International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* **113**:37-49.
63. Pell JP, Haw S, Cobbe S et al (2008) Smoke-free legalization and hospitalisations for acute coronary syndrome. *N Eng J Med* **359**:482-491.
64. Pungila RS, Morrow M, Winer EP et al (2007) Local therapy and survival in breast cancer. *N Eng J Med* **356**:2399-2399.
65. Purdie TG, Bissonnette P, Franks K et al (2007) Cone beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic body radiotherapy: localization, verification and intrafraction tumor position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68**:243-252.
66. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A et al (2009) Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of prospective trial. *Lung cancer* **68**:72-77.
67. Rowe BP, Boffa DJ, Wilson LD, et al (2012) Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *J Thorac Oncol* **7**:1349-1399.
68. Rowell NP, Williams CJ et al (2001) Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev* **2**:CD002935.
69. Rusthoven KE, Kavanagh DB, Burri SH et al (2009a) Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation for lung metastases. *J Clin Oncol* **27**:1579-1584.
70. Rusthoven KE, Hammermann SF, Kavanagh BD et al (2009b) Is there a role of consolidative stereotactic body radiation therapy following first line systemic therapy for metastatic lung cancer? A patterns-of-failure Analyse. *Acta Oncol* **48**:578-583.
71. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM (2004) Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* **63**:141-145.
72. Siva S, MacManus M, Ball D (2010) Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J Thorac Oncol* **5**:1091-1099.
73. Takeda A, Kunieda E, Toshiaki T, et al (2008) Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans a tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **70**:1057-1065.
74. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T et al (2011) Stereotactic radiotherapy for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother Oncol* **101**:255-259.

75. Taremi M, Hope A, Dahle M, et al (2012) Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-cancer study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82**:967-973.
76. Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H (1992) Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease. A position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical care, American Heart Association. *Circulation* **86**:699-702.
77. Timmerman RD, Kavanagh BD (2005) Stereotactic Body Radiation Therapy. *Curr Probl Cancer* **29**:120-157.
78. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al (2010) Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung. *JAMA* **303**:1070-1076.
79. Umestau M, Shioda A, Sud A et al (2001) Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **51**:666-670.
80. Unger K, Ju A, Oermann E et al (2010) CyberKnife for hilar lung tumors: report of clinical response and toxicity. *J Hematol Oncol* **3**:39.
81. Vanderstraeten B, Reynaert N, Paelinck L et al (2006) Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT: A comparisons of Monte Carlo, convolution/superposition, and pencil beam computation. *Med Phys* **33**:3149-3158.
82. Wang L, Hayes S, Paskalev K et al (2009) Dosimetric comparison of stereotactic body radiotherapy of stereotactic body radiotherapy using 4D CT and multiphase CT images for treatment planning of lung cancer: evaluation of the impact on daily dose coverage. *Radiother Oncol* **91**:314-324.
83. Wang Z, Wu QJ, Marks LB et al (2007) Cone-beam CT localization of internal target volumes for stereotactic body radiotherapy of lung lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **69**:1618-1624.
84. Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C et al (2005) Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest* **128**:1461-1467.
85. Wolthaus JW, Sonke JJ van Herk M et al (2008) Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol* **70**:1229-1238.
86. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, et al (2004) Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a non-invasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **60**:186-196.

87. Xia T, LI H, Sun Q et al (2006) Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66**:117-125.
88. Yamamoto T, Jingu K, Shirata Y et al (2014) Outcomes after stereotactic body radiotherapy for lung tumors, with emphasis on comparison of primary lung cancer and metastatic lung tumor. *BMC Cancer* **14**:464.
89. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T et al (2009) COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* **34**:380-386.
90. Zhang J, Yang F, Li B et al (2011) 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* **81**:e305–e316.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Christian Rube, Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität des Saarlandes, danke ich sehr herzlich für die Ermöglichung der Dissertation und die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Oberarzt Dr.med Jochen Fleckenstein für seine fachlich hervorragende Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil für seine Hilfsbereitschaft und Beratung bei biostatistischen Themen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir für diese Arbeit den nötigen Rückhalt gaben. Insbesondere danke ich meiner Frau Hanin für ihre stetige Motivation und Unterstützung.

Publikationen

1. **Oskan F**, Dzierma Y, Wagenpfel S, Rube C, Fleckenstein J. Retrospective analysis of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for metastatic lung lesions (MLLs) in comparison with a contemporaneous cohort of primary lung lesions (PLLs). *J Thorac Dis* 2017; 9(3): 742–756.
2. **Oskan F**, Becker G, Bleif M (2016) Specific toxicity after stereotactic radiation therapy for central chest: a comprehensive review. *Strahlenther Onkol* 2017; 193: 173–184.
3. **Oskan F**. The quality of toxicity reporting and the story of the lung SBRT “No-Fly” zone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:514-515
4. **Oskan F**. Information science ontologies and metaphysics: In regard to an umbrella protocol for standardized data collection in rectal cancer by Meldolesi et al. *Radiotherapy and Oncology* 2015; 114:131
5. **Oskan F**. Oral toxicity: the unsought/unthought in the treatment of head and neck cancer with Cetuximab plus radiotherapy. *Otolaryngol (Sunnyvale)* 2014; 4:178. doi: 10.4172/2161-119X.1000178
6. Li, M., Andrä, C., Niyazi, M., Issels, R. D., Abdel-Rahman, S., **Oskan, F.**, & Manapov, F. Concomitant trimodality therapy of re-irradiation, chemotherapy and regional hyperthermia for a pretreated inoperable sarcoma recurrence. *Tumori*, 0-0.
7. **Oskan F**. Stereotactic ablative therapy and the central chest: In Reply to Lo et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(5):1143-1144.

8. **Oskan F.** Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located recurrences of non-small cell lung cancer: in regard to Chang et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(5):1141-1142.
9. **Oskan F,** Ganswindt U, Belka C, Manapov F. Primary non-small cell lung cancer in a transplanted lung treated with stereotactic body radiation therapy. A case study. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(4):411-415.
10. **Oskan F.** Does reluctance to deliver stereotactic body radiation therapy to the central chest result from meaningful inference? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(4):975-977.
11. **Oskan F,** Kornhuber C, Krause G, Vordermark D. Simultaneous stereotactic body radiation therapy of a primary non-small cell lung cancer and synchronous carcinoma in situ in a medically inoperable patient: case report. *Radiat Oncol* 2013; 8(1):213.
12. **Oskan F,** Ganswindt U, Schwarz SB, Manapov F, Belka C, Niyazi M. Hippocampus sparing in whole-brain radiotherapy. A review. *Strahlenther Onkol* 2014;190(4):337-41.
13. Manapov, F., Niyazi, M., **Oskan, F.,** Hildebrandt, G., Klautke, G., Fietkau, R., & Belka, C. Investigating a correlation between chemoradiotherapy schedule and survival in limited disease SCLC. *Radiother Oncol* 2013; 106: S177.
14. **Oskan F,** Belka C, Manapov F. Is cetuximab-induced rash conclusion really a remnant of the skin erythema dose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(3):462-463.
15. Manapov F, Klöcking S, Niyazi M, **Oskan F,** Niemöller OM, Belka C, Hildebrandt G, Fietkau R, Klautke G. Timing of failure in limited disease (stage I-III) small-cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy: a retrospective analysis. *Tumori* 2013; 99(6):656-660.
16. **Oskan F,** Vordermark D. [Quality of life after prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer]. *Strahlenther Onkol* 2012 188(4):363-364.

Peer-Reviewer/Referee

- 1) Journal of Oral Hygiene and Health
- 2) Clinical Medicine Insights: Oncology
- 3) Otolaryngology
- 4) Radiation Oncology (Ro-Journal)
- 5) OncoTargets and Therapy

