

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Christian Rube

**Langzeitergebnisse radikal behandelter
synchron vs. metachron
oligometastasierter NSCLC**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von

Alev Petroff

Geboren am 28.02.1967 in Istanbul

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
2	Abstract	5
3	Abkürzungsverzeichnis	6
4	Einleitung	7
5	Material und Methode	
	5.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	12
	5.2. Bestrahlungsplanung	13
	5.3. Therapie	13
	5.4. Nachsorge	13
	5.5. Endpunkte	14
	5.6. Statistik	14
6	Ergebnisse	
	6.1. Patientenkollektiv und Patientencharakteristika	16
	6.2. Vergleich synchrone vs. metachrone Metastasierung	17
	6.3. Analyse der Überlebenszeiten und Prognosefaktoren	19
7	Diskussion	23
	Literaturverzeichnis	33
	Publikation	46
	Danksagung	47

1. Zusammenfassung

Ziel der Studie: Für ausgewählte Patienten mit einem oligometastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom haben radikale Therapieansätze ein kuratives Potential. Es ist jedoch unklar, ob synchrone und metachrone Manifestierung der oligometastasierten Erkrankung gleichermaßen für die ablativ Behandlung geeignet sind und was dieser Faktor für die klinische Entscheidungsfindung bedeutet. Aus diesem Grund wurde eine vergleichende Analyse der Überlebenszeiten zweier Patientengruppen mit oligometastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (synchron vs. metachron) durchgeführt.

Material und Methoden: Fünfundsiebzig Patienten mit radikal behandeltem oligometastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom wurden identifiziert, davon hatten 39 eine synchrone und 36 eine metachrone Manifestation der Oligometastasierung. Für Patienten mit synchroner Metastasierung war die zusätzliche kurativ intendierte Behandlung der lokoregionalen Erkrankung (Chirurgie, Radiochemotherapie oder definitive stereotaktische Radiotherapie) Voraussetzung. Alle Patienten mit metachroner Metastasierung hatten eine anhaltende Remission des Primärtumors. Die ablativ Therapie der kompletten oligometastatischen Ausdehnung bestand entweder aus kompletter Resektion mit oder ohne adjuvante Radiotherapie oder definitiver Radiotherapie mit einer biologisch effektiven Dosis von 60 Gy. Die Endpunkte der Analyse waren das mediane Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben.

Ergebnisse: Von 75 Patienten hatten 57 Patienten eine solitäre Metastase, nur 7 Patienten hatten Metastasen in ≥ 2 Organen und 66 Patienten hatten einen Karnofsky-Index von 80 % oder 90 %. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 54 Monate (95 % CI 28-81), das mediane Gesamtüberleben 21.8 Monate (16.1-27.6) und das mediane progressionsfreie Überleben 13.7 Monate ((9.7-17.6). In der univariaten Cox-Regressions-Analyse war kein Faktor signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Mit dem progressionsfreien Überleben waren der 'metastatische Befall von ≥ 2 Organen vs. 1 Organ' (hazard ratio 0.43, 0.23-0.83, $p=0.012$) und der 'Karnofsky-Index 90 % vs. 70 % - 80 %' (hazard ratio 4.32, 1.73-10.89, $p=0.02$) als signifikante Faktoren in der multivariaten Analyse assoziiert. Zwischen den beiden Gruppen mit synchroner ($n = 39$) und metachroner ($n = 36$) Oligometastasierung gab es keinen Unterschied bezüglich des medianen Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens. Beide Kohortengruppen waren gut balanciert, bis auf den Karnofsky-Index, dieser war in der Gruppe mit der synchronen Metastasierung signifikant besser.

Schlussfolgerung: Die radikale Behandlung des oligometastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms war bei Patienten mit einem guten Karnofsky-Index mit akzeptablen Langzeitüberlebensraten assoziiert und für synchrone und metachrone Manifestationen gleichermaßen effektiv.

2. Abstract

Background: Radical treatment for oligometastatic non-small-cell lung cancer has a curative potential for selected patients. It is yet unclear whether synchronous and metachronous manifestations of oligometastatic disease are equally suitable for ablative treatments and what this factor means for clinical decision making. Therefore, a comparative survival analysis of two groups of patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer (synchronous vs. metachronous) was performed.

Methods and Materials: Seventy-five patients with radically treated oligometastatic non-small-cell lung cancer were identified, of whom 39 presented with synchronous and 36 with metachronous metastatic manifestations. For patients with synchronous metastases, an additional therapy of the thoracic locoregional disease with a curative intent (surgery, radiochemotherapy or definitive stereotactic radiotherapy) was required. All patients with metachronous metastases had a documented remission of the primary tumor. Ablative treatment of the complete extent of oligometastatic disease consisted of either complete surgical resection \pm adjuvant radiotherapy or definitive radiotherapy with a biologically effective dose of 60 Gy. Endpoints of the analysis were median overall and progression-free survival.

Results: Of the 75 patients, 57 presented with a solitary metastasis, in only 7 patients metastatic lesions were present in ≥ 2 organs and 66 patients had a Karnofsky performance score of 80 % or 90 %. The median follow-up was 54.0 months (95 % CI 28-81), the median overall survival 21.8 months (16.1-27.6) and the median progression-free survival 13.7 months ((9.7-17.6). In univariable Cox regression analysis, no single clinical factor was significantly associated with overall survival. For progression-free survival both ‘metastatic involvement of ≥ 2 organs vs. 1 organ’ (hazard ratio 0.43, 0.23-0.83, $p=0.012$) and a ‘Karnofsky performance score of 90 % vs. 70 % - 80 %’ (hazard ratio 4.32, 1.73-10.89, $p=0.02$) were significant prognostic factors as calculated by multivariable analysis. Comparing the cohorts with synchronous ($n=39$) vs. metachronous oligometastases ($n=36$), no differences in median overall and progression-free survival were found. Both cohorts were well-balanced except for the Karnofsky performance score, which was significantly superior in patients with synchronous oligometastases.

Conclusions: Radical treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer was associated with acceptable long-term survival rates in patients with good Karnofsky performance score and it was equally effective for synchronous and metachronous manifestations.

3. Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BED	biologisch effektive Dosis
CI	confidence interval (= Konfidenzintervall)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (= > Index zur Lebensqualität)
FDG-PET	Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluoro-Desoxyglukose
HR	hazard ratio
Gy	Gray
KI	Karnofsky-Index
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National Center for Tumor Diseases
NSCLC	non-small cell lung cancer (= nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
N-Stadium	Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen
SD	standard deviation (= Standardabweichung)
SBRT	stereotactic body radiotherapy (= Körperstereotaxie)
TNM	tumor, nodes, metastases (= Tumorgöße und -ausdehnung, Lymphknoten, Metastasen)
T-Stadium	Größe und Ausdehnung des Primärtumors
UICC	Union for International Cancer Control (= internationale Organisation, die sich mit der Prävention, Therapie und Erforschung von Krebserkrankungen beschäftigt)

4. Einleitung

Oligometastasierte Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) zeigen nach radikaler Behandlung sämtlicher befallener Regionen einschließlich des Primarius und der Metastasen ein – im historischen Kontext – häufig günstiges Langzeitüberleben (1-3). Das Überleben dieser Patienten ist vergleichbar mit den Überlebenszeiten der radiochemotherapeutisch behandelten NSCLC-Patienten im Stadium III und ihnen in einigen Studien überlegen (4-7).

Hellman und Weichselbaum postulierten 1995 die Existenz von prognostisch intermediären Tumorstadien, die zwischen der alleinig lokal begrenzten Erkrankung und der diffus metastasierten Erkrankung liegen (8). Metastasen seien eine Funktion der Tumorgröße und Tumorprogression. Die Dynamik der Progression der Tumorerkrankung korreliert mit dem pathologischen Grading und der Tumorgröße (9, 10). Der Primärtumor infiltriert zunächst seinen Ursprungsort und kann im weiteren Verlauf Lymph- oder Blutgefäße infiltrieren. Die metastatische Progression solider Tumoren kann unterschiedliche klinische Verläufe aufweisen. In Zelllinien wurden Unterschiede in Bezug auf die Metastasierungsneigung nachgewiesen (11, 12). Wuttig et al. untersuchten pulmonale Metastasen von Patienten mit Nierenzellkarzinom und konnten genetische Unterschiede zwischen den Proben der Patienten mit diffuser und limitierter Metastasierung nachweisen (13).

Etwa fünfunddreißig bis vierzig Prozent der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnostiziert (14-16). Dreißig bis fünfzig Prozent der initial nicht metastasierten Patienten entwickeln im weiteren Verlauf Hirnmetastasen (17). Prädilektionsorgane für Metastasen sind Gehirn, Knochen, Nebennieren, Lunge und Leber. In Abhängigkeit von Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen werden die Patienten im

metastasierten Stadium in der Regel mittels palliativer systemischer Therapien oder Supportivtherapie behandelt. Das mediane Überleben der mit alleiniger Chemotherapie behandelten Patienten liegt unter einem Jahr (18-21). Eine Heilungschance besteht mit dem alleinigen systemischen Behandlungsansatz nicht. Lokale Behandlungsmethoden kommen – abgesehen von oligometastasierten Stadien- in der Regel nur in palliativer Intention für symptomträchtige makroskopische Läsionen zum Einsatz.

Eine oligometastasierte Tumorerkrankung ist durch die geringe Anzahl an Metastasen charakterisiert. Sie ist durch die bessere Prognose von einer diffusen systemischen Metastasierung zu unterscheiden (19). Das Konzept der Oligometastasierung geht von der Möglichkeit aus, dass die metastasierte Erkrankung mit einer auf die Metastasen und den Primärtumor gerichteten ablativen Therapie geheilt oder langfristig kontrolliert werden kann. Die meisten Studien definieren ‚Oligometastasierung‘ mit Nachweis von maximal 5 Metastasen und einem Vorkommen der Metastasen in nicht mehr als zwei Organsystemen. Der Umfang der Oligometastasierung nach dieser Definition kann vom Vorhandensein einer solitären Metastase in einem Organ bis zur Existenz von bis zu 5 Metastasen in unterschiedlichen Organen variieren. Entscheidend ist die geringe Tumorbelastung insgesamt sowie die Zugänglichkeit der einzelnen Metastasen zu ablativen Therapieformen.

Die Oligometastasierung zeigt zwei unterschiedliche zeitliche Verläufe. Man unterscheidet zwischen der ‚synchronen‘ und ‚metachronen‘ Oligometastasierung. Im ersten Fall (bei der ‚synchronen Oligometastasierung‘) werden die Metastasen simultan zur Erstdiagnose festgestellt und der Primärtumor sowie ggf. der befallene primäre Lymphabfluss sind noch nicht kontrolliert. Im zweiten Fall (bei der ‚metachronen Oligometastasierung‘) wurde die Primärtumorerkrankung bereits zu einem früheren Zeitpunkt behandelt und befindet sich weiterhin in Remission, erst im späteren Verlauf haben sich Metastasen entwickelt.

Aus der großen Anzahl retrospektiver Studien kann abgeleitet werden, dass wenigstens in spezialisierten Zentren radikale Behandlungsansätze bei Oligometastasen relativ häufig verfolgt werden. Oligometastasierte Patienten erhalten bei potentiell vorliegender Heilungschance in vielen Zentren eine definitive kurativ intendierte Behandlung des Primarius und der jeweiligen Metastasenlokalisationen. Der oligometastatische Status hat inzwischen in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation fürs NSCLC besondere Berücksichtigung gefunden (22, 23). Die lokal aggressive Behandlung bei limitierter oligometastasierter Erkrankung wird ebenfalls in der aktuellen Version der NCCN-Leitlinien empfohlen (24).

Lokal ablative Therapien bestehen in erster Linie aus Operation und stereotaktischer Radiotherapie. Die meisten metastatischen Läsionen sowohl innerhalb als auch außerhalb des Gehirns sind für ablative Therapieverfahren wie die Chirurgie und/oder die stereotaktische Radiotherapie zugänglich. Diese Methoden können eine anhaltende Eradikation der Tumorzellen und zudem eine Kuration oder wenigstens eine Verlängerung der Überlebenszeiten bei oligometastasierter Erkrankung erreichen. Im Vergleich zur Chirurgie zeichnet sich die stereotaktische Radiotherapie durch ihre Non-Invasivität und die insgesamt geringe Belastung für den Patienten aus. Diese Art der hochkonformalen Präzisionsbestrahlung macht eine Behandlung kleinerer Tumervolumina mit höheren Einzeldosen möglich. Mit der stereotaktischen Radiotherapie werden extrakraniell exzellente lokale Kontrollraten von 80-95 % erreicht (25-28). Bei intrakraniellen Lokalisationen werden mit der stereotaktischen Einzeitbestrahlung hohe lokale Tumorkontrollraten der Läsionen von > 70 % nach 1 Jahr erzielt (29-35). Eine randomisierte Phase-3-Studie, die aufgrund der geringen Rekrutierung (insgesamt 64 Patienten) vorzeitig beendet wurde, verglich die Behandlungsmodalitäten Chirurgie mit anschließender Ganzschädelbestrahlung und die stereotaktische Einzeitbestrahlung einer singulären Hirnmetastase (29). Es gab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die lokalen Kontrollraten und das Gesamtüberleben. In retrospektiven Vergleichsstudien sind die lokalen Kontrollraten bei der Behandlung der Hirnmetastasen mittels Chirurgie und stereotaktischer Einzeitbestrahlung vergleichbar (36).

Bei der stereotaktischen Bestrahlung wird es möglich, eine ablative Dosis, um den Tumor lokal zu kontrollieren, hoch konformal und mit geringer Toxizität zu applizieren (8, 37). Das Resultat ist ein günstiges therapeutisches Verhältnis von hoher lokaler Tumorkontrolle und niedriger Nebenwirkungsrate (38-41). Prädestiniert für diese Behandlungsmethode sind Lungen-, Leber- und Hirnmetastasen sowie Primärtumoren von limitiertem Ausmaß ohne Lymphknotenmetastasierung. Kennzeichnend für die Stereotaxie sind die extreme Hypofraktionierung und deren hohe biologische Effektivität. Die stereotaktische Dosisaufsättigung der Metastasenregion nach erfolgter Ganzschädelbestrahlung hat in einer Phase-3-Studie das Gesamtüberleben bei der Behandlung von singulären Hirnmetastasen im Vergleich zur alleinigen Ganzschädelbestrahlung um 1,6 Monate verbessert (42). Nahezu die Hälfte der Patienten mit Hirnmetastasen haben eine singuläre Läsion (43), diese und Patienten mit bis zu 4 Hirnmetastasen kommen für eine alleinige oder postoperative stereotaktische Behandlung in Frage.

In Bezug auf Primärtumoren in Frühstadien haben sich die Therapieergebnisse bei

medizinisch inoperablen Patienten in den letzten Jahren durch den Einsatz der Körperstereotaxie (SBRT) im Bereich des Primärtumors deutlich verbessert. Inoperable Patienten im Stadium I/II sollten bei N0-Befund und einer Tumorgröße < 5 cm mit einer SBRT behandelt werden. Die hierdurch mögliche Dosisescalation führt zu einer deutlich verbesserten Lokalkontrolle, womit die Stereotaxie der konventionell fraktionierten Radiotherapie deutlich überlegen ist und daher den Therapiestandard für medizinisch inoperable Patienten bildet (38, 41, 44, 45). Auch operable Patienten, vor allem solche mit einem hohen OP-Risiko oder Patienten, die eine OP ablehnen, können alternativ mittels SBRT behandelt werden (44, 46). Die lokale Tumorkontrolle stieg im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie von circa 60 % auf > 90 % (44), das Gesamtüberleben erhöhte sich von circa 50 % auf > 70 % nach zwei Jahren (47, 48). In einer retrospektiven Analyse von Lagerwaard et al. wurden Patienten ($n = 177$), die potentiell operabel waren, sich aber zugunsten der SBRT entschieden, untersucht. Die lokale Tumorkontrolle lag nach 3 Jahren bei 93 % und das Gesamtüberleben bei 84,7 % (49). Obwohl die durch SBRT behandelten Patienten teilweise ausgeprägte Komorbiditäten ausweisen und hohen Alters sind, kommen bei weniger als 10 Prozent Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 vor (44). Aufgrund der guten Verträglichkeit der Körperstereotaxie, vor allem der optimalen Schonung der Restlunge, kommen unter anderem auch ältere Patienten mit Komorbiditäten oder Patienten mit schwerer COPD, die sonst nur einer Supportivtherapie zugänglich wären, für eine Körperstereotaxie in Betracht (50). Viele Studien, darunter auch prospektive Studien (38, 41, 48, 51), untermauern diese Ergebnisse (52-56). In vielen retrospektiven Studien, die die SBRT der Chirurgie gegenüberstellen, erreichten die Patienten in Stadien I-II nach SBRT ein Gesamtüberleben ähnlich dem mit chirurgischen Ansätzen erzielbaren (57, 58). Eine retrospektive Analyse mit 110 Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren zeigte vergleichbare Überlebens- und lokale Kontrollraten nach pulmonaler Körperstereotaxie im Vergleich zur pulmonalen Metastasektomie (59).

Der erste Progress bei Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zeigt sich bei zwei Drittel der Patienten auch nach erfolgter Erstlinien-Systemtherapie als Lokalrezidiv (60). Den Primarius und die Oligometastasen ablativ zu behandeln, erscheint insofern bei hoher Lokalrezidivwahrscheinlichkeit onkologisch sinnvoll. Das Gesamtüberleben nach lokal-ablativer Therapie der oligometastatischen Erkrankung wird vorrangig durch den Progress der systemischen Metastasierung beeinflusst.

Patienten mit einer Oligometastasierung, die positive prognostische Faktoren aufweisen,

könnten von einer Therapie mit kurativem Ansatz, bei der der Primarius und die Metastasenorte definitiv-ablativ behandelt werden, profitieren (1, 25, 61, 62). Zur Entscheidung für eine definitive Therapie werden Patientenmerkmale wie Karnofsky-Index, Begleiterkrankungen und Symptome des Patienten herangezogen. Auch initialer Gewichtsverlust < 10 %, nicht plattenepitheliale Histologie, niedriger Nodalstatus und Alter sind Hinweise für ein besseres Überleben.

Bis jetzt ist es unklar, ob synchron und metachron oligometastasierte nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome gleichermaßen für radikale, kurativ intendierte Therapieansätze geeignet sind. Das Ziel der vorgestellten Analyse eines Kollektivs von 75 Patienten mit oligometastasiertem NSCLC besteht darin, Langzeit-Überlebensdaten mit ablativen Ansätzen therapierter Patienten zu analysieren und detailliert die synchrone der metachronen Metastasierung gegenüberzustellen. Unser Kollektiv ist das (im Vergleich zu den in der Metaanalyse integrierten Studien) zweitgrößte monoinstitutionell untersuchte Kollektiv (2) mit oligometastasiertem NSCLC, das mit aggressiven, ablativen Therapieschemata behandelt wurde.

5. Material und Methode

5.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Aus der Patientendatenbank der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes wurden alle Patienten mit einem histologisch nachgewiesenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom selektiert, die sich bereits bei der initialen Diagnosestellung (synchron) oder im Verlauf der Erkrankung (metachron) mit einer Oligometastasierung präsentierten.

Es wurden lediglich Patienten mit einer maximalen Anzahl von 5 Metastasen in die Studie eingeschlossen. Die radikale Therapie sämtlicher Metastasen war obligatorisch, sei es die komplette Resektion der metastatischen Läsion mit oder ohne adjuvante Radiotherapie oder die definitive Radiotherapie der metastatischen Läsion mit einer biologisch effektiven Dosis von mindestens 60 Gy für $\alpha/\beta=10$ Gy (BED10). Zusätzlich sollte der thorakale lokoregionale Tumor bei Patienten mit einer synchronen Manifestation durch ein kuratives Therapieschema gemäß den aktuellen Therapiestandards behandelt worden sein, d.h. entweder mittels kompletter Resektion mit oder ohne adjuvante oder neoadjuvante Radiatio und/ oder Chemotherapie, durch eine definitive simultane Radiochemotherapie mit einer Gesamtdosis von mindestens 60 Gy in konventioneller Fraktionierung und Platin-basierter Chemotherapie oder bei N0-Befund und einer Primärtumorgröße <5 cm mit einer definitiven stereotaktischen Radiotherapie. Für die Patientengruppe mit metachroner Metastasierung war die anhaltende Remission des Primärtumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Oligometastasierung Voraussetzung. Insgesamt wurden 75 Patienten identifiziert, die diese Kriterien erfüllten und zwischen März 2000 und April 2015 behandelt wurden. 55 dieser Patienten (73 %) wurden zwischen 2008 und 2015 behandelt.

Die Stadieneinteilung des Primärtumors erfolgte gemäß den AJCC-Kriterien (the American Joint Committee on Cancer) 7th edition.

5.2. Bestrahlungsplanung

Bei allen Patienten, die bestrahlt wurden, wurde eine CT-basierte, 3D-konformale oder inverse Bestrahlungsplanung durchgeführt. Im Falle einer Lungenstereotaxie wurde eine 4D-CT-Planung, bei der Hirnstereotaxie eine CT- und MRT-basierte Planung mit anatomischer Koregistrierung der Bilddatensätze durchgeführt.

Standardmäßig wurden die Patienten bei der Planung der Lungenstereotaxie in Vakuumkissen gelagert. Zur Berücksichtigung der Atembewegung der Tumoren wurde ein 4D-CT in mittlerer Atemlage gefahren. Die Patienten, bei denen eine Hirnstereotaxie durchgeführt wurde, hatten eine reproduzierbare Lagerung mit einer speziellen Stereotaxiemaske.

5.3. Therapie

Das Ziel der Therapie war alle Metastasenlokalisationen ablativ sowie den Primärtumor und ggf. den regionären Lymphabfluss in kurativer Absicht zu behandeln. Falls keine operative Resektion durchgeführt wurde, wurden die Primärtumoren mittels definitiver Radiochemotherapie oder -in frühen Stadien bei medizinischer Inoperabilität- stereotaktischer Strahlentherapie behandelt. Bei Hirnmetastasierung wurde eine initiale stereotaktische Bestrahlung der Hirnmetastasen durchgeführt und postoperativ die Resektionshöhle adjuvant bestrahlt. Lungenmetastasen wurden entweder reseziert oder stereotaktisch bestrahlt. Cervikale Lymphknotenmetastasen wurden ebenfalls reseziert und nachbestrahlt oder mit alleiniger Strahlentherapie in kurativer Dosierung behandelt. Metastasen im Bereich der Nebennieren wurden operativ entfernt oder mit ablativen Strahlendosen behandelt.

5.4. Nachsorge

Regelmäßig war die Nachsorge in den ersten beiden Jahren nach Therapie alle 3 Monate, danach alle 6 Monate und nach 5 Jahren jährlich vorgesehen (einschließlich Anamnese, klinischer Untersuchung und indikationsabhängiger CT- bzw. MRT-Bildgebung).

5.6. Endpunkte

Die primären Endpunkte dieser Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Für die Patienten mit synchroner Metastasierung wurde das Gesamtüberleben vom ersten Tag der Behandlung entweder des Primärtumors oder der Metastasen errechnet, für die Patienten mit metachroner Metastasierung wurden die Überlebensdaten ab dem ersten Tag der Behandlung der oligometastasierten Erkrankung ermittelt. Die Patienten, die bei der Erstellung der statistischen Auswertung noch am Leben waren, wurden zensiert. Das progressionsfreie Überleben wurde ab dem ersten Tag der ablativen Therapie der oligometastasierten Erkrankung bis zum Auftreten eines Progresses -lokal oder distant- berechnet. Der sekundäre Endpunkt war die Analyse der Prognosefaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Tumor- und Patientencharakteristika wurden als eventuelle Prognose beeinflussende Risikofaktoren differenziert untersucht.

5.6. Statistik

Basischarakteristika wurden in Gruppen (synchron vs. metachron) stratifiziert und für statistisch signifikante Unterschiede mit Chi-square Test oder Fishers exakter Test (für den Vergleich von 2x2 Tabellen) / Fisher-Freeman-Halton Test (für RxC Tabellen) geprüft. Für statistische Unterschiede bezüglich der kontinuierlichen Variablen wurde der Zweistichproben-t-Test auf Normalverteilung genutzt. Als prädiktive Variablen wurden Alter (> 60 vs. ≤ 60 Jahre); Geschlecht; Karnofsky-Index (KI) (90 % vs. 70 – 80 %); Gewichtsverlust (≤ 5 % vs. > 5 %); ‘metachrone’ vs. ‘synchrone’ Oligometastasen; Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom); T-Stadium (T3/T4 vs. T1/T2); N-Stadium (N2/N3 vs. N0/N1); thorakales UICC Stadium (I/II vs. III); Lokalisation der Metastasen (Hirn vs. andere); Anzahl der Metastasen (1 vs. ≥ 2); Anzahl der befallenen Organe (1 vs. ≥ 2); Behandlung des Primärtumors (chirurgisch vs. nicht chirurgisch); Behandlung der Oligometastasen (Radiotherapie vs. Chirurgie); FDG-PET (Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluoro-Desoxyglukose) basiertes Staging; zusätzliche Chemotherapie untersucht. Univariate Cox-proportionale Hazard-Modelle wurden, um die prädiktiven Faktoren, die mit dem Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben assoziiert sind, festzustellen, durchgeführt. Unterschiede wurden als signifikant gewertet, wenn der p-Wert $<$

0,05 war. Schließlich wurden die signifikanten prädiktiven Faktoren aus der univariaten Analyse für multivariate Analysen in Cox-proportionale Hazard-Modelle eingesetzt, um ein relatives Risiko hazard ratio (HR) für die Eintrittswahrscheinlichkeit eines vordefinierten Ereignisses zu erstellen. Kaplan-Meier-Schätzungen wurden für medianes Gesamtüberleben und medianes progressionsfreies Überleben für die Wahrscheinlichkeit des Nicht-Eintretens eines Ereignisses mit 95 % CI errechnet. Gruppenunterschiede wurden durch die Anwendung von log-rank test ermittelt. Sämtliche statistische Tests wurden mit SPSS statistics version 23 (IBM Corporation, Armonk, NY) durchgeführt.

6. Ergebnisse

6.1. Patientenkollektiv und Patientencharakteristika

Es wurden im Zeitraum zwischen März 2000 und April 2015 insgesamt 75 Patienten mit oligometastasiertem NSCLC mit zutreffenden Einschlusskriterien identifiziert und retrospektiv untersucht.

Die Patientencharakteristika sind in der Tabelle 1 dargestellt. Von den untersuchten 75 Patienten waren 43 Männer (57 %) und 32 Frauen (43 %). Das durchschnittliche Alter war $59.1 \pm 8,4$ Jahre (Spannweite 39 – 77). Die eingeschlossenen Patienten wiesen bezüglich verschiedener Prognosekriterien vorwiegend eine eher günstige Ausgangssituation auf. Eine wesentliche Mehrheit der Patienten (88 %) hatte einen Karnofsky-Index von 80 % oder 90 % und die meisten Patienten (87 %) hatten vor Beginn der analysierten Behandlung keinen Gewichtsverlust. Insgesamt zeigten 38 Patienten (51 %) einen Karnofsky-Index von 80 % und 28 Patienten (37 %) einen Karnofsky-Index von 90 %. Die oligometastasierte Erkrankung war in den meisten Fällen (91 %) auf ein Organ begrenzt und 76 % der Patienten hatten eine solitäre Metastase. Hirnmetastasen überwogen alle anderen Organbeteiligungen. Vierundzwanzig Patienten von 75 Patienten (32 %) hatten keine Hirnmetastasen. Insgesamt hatten 47 von 75 Patienten (62,6 %) eine solitäre Hirnmetastase. Drei Patienten mit Adenokarzinomen (n = 50) (67 %) zeigten eine Mutation des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) und erhielten eine zusätzliche Therapie mit Erlotinib. Siebenunddreißig Patienten (50 %) hatten ein T2-Tumorstadium und die meisten Patienten (95 %) hatten ein N0-2-Stadium. Neununddreißig Patienten (53 %) waren im lokalen Stadium III und 24 Patienten (33 %) waren im Stadium II. Die Primärtumorlokalisation wurde bei den meisten Patienten (n = 55) (73 %) operativ behandelt ggf. mit (neo)adjuvanter Radiotherapie und/oder

Chemotherapie, 18 Patienten (24 %) wurden radiochemotherapiert, zwei Patienten (3 %) stereotaktisch radiotherapiert. Die Oligometastasen wurden bei 49 Patienten (58 %) operativ und radiotherapeutisch behandelt, alleinig chirurgisch bei zwölf Patienten (14 %), durch stereotaktische Bestrahlung bei 19 Patienten (23 %), durch konventionelle Radiatio bei vier Patienten (5 %). Die Stadieneinteilung erfolgte bei 51 Patienten (68 %) auf Basis des FDG-PET. Eine zusätzliche Chemotherapie erhielten 48 Patienten (64 %). Der durchschnittliche prädiktive FEV1 Wert lag bei 76 ± 24 %. Die untersuchten Patienten erhielten eine Vielfalt an radikalen Therapieschemata für die oligometastasierte Erkrankung. Dreiundsechzig von 75 Patienten erhielten eine Strahlenbehandlung unterschiedlicher Art, bei nur 23 Patienten wurden lediglich die Metastasenlokalisationen radiotherapiert. Die Mehrheit mit 49 Patienten unterzogen sich einer Kombinationstherapie bestehend aus Chirurgie und Radiotherapie, von denen 37 Patienten entweder eine Ganzschädelradiatio oder eine stereotaktische Radiotherapie als adjuvante Behandlung nach der Resektion von Hirnmetastasen erhielten.

6.2. Vergleich synchrone vs. metachrone Metastasierung

Die Patienten wurden außerdem bezüglich der synchronen und metachronen Oligometastasierung in Gruppen stratifiziert. Beide Gruppen waren bezüglich der klinischen Parameter gut balanciert. Die alleinige Ausnahme war der Karnofsky-Index, dieser war bei Patienten mit einem synchronen Vorkommen der Metastasierung signifikant besser. Bei Patienten mit einer metachronen Metastasierung betrug das mediane Intervall zwischen der Erstdiagnose des NSCLC und der Diagnose der oligometastasierten Erkrankung 15.2 Monate (3 - 58 Monate).

Tabelle 1 Patientencharakteristik				
	alle	synchron	metachron	p
Anzahl Patienten	75	39	36	
Alter, Jahre				
Mittelwert \pm SD	59.1 \pm 8,4	59.5 \pm 9,1	58.5 \pm 7,6	0.63 ^a
Spannweite	39-77	39-77	42-77	
Geschlecht, n (%)				
männlich	43 (57)	23 (59)	20 (56)	0.76 ^b
weiblich	32 (43)	16 (41)	16 (44)	
Karnofsky-Index, n (%)				
70	9 (12)	3 (8)	6 (17)	0.002 ^c
80	38 (51)	14 (36)	24 (66)	
90	28 (37)	22 (56)	6 (17)	
Gewichtsverlust, n (%)				
\leq 5 %	65 (87)	36 (92)	29 (81)	0.18 ^d
> 5 %	10 (13)	3 (8)	7 (19)	
Histologie				
Adenokarzinom	50 (67)	26 (67)	24 (66)	1.0 ^e
PEC	17 (23)	9 (23)	8 (22)	
NOS	8 (10)	4 (10)	4 (11)	
T-Stadium*, n (%)				
T1	11 (15)	3 (8)	8 (22)	0.36 ^b
T2	37 (50)	21 (54)	17 (47)	
T3	12 (16)	7 (18)	5 (14)	
T4	14 (19)	8 (20)	6 (17)	
N-Stadium*, n (%)				
N0	28 (38)	10 (25)	19 (53)	0.06 ^c
N1	14 (19)	7 (18)	7 (19)	
N2	28 (38)	19 (49)	9 (25)	
N3	4 (5)	3 (8)	1 (3)	
UICC Stadium thorakal*, n (%)				
IA	4 (5)	1 (3)	3 (8)	0.08 ^c
IB	7 (9)	4 (10)	3 (8)	
IIA	14 (19)	6 (15)	9 (25)	
IIB	10 (14)	2 (5)	8 (22)	
IIIA	25 (34)	17 (44)	8 (22)	
IIIB	14 (19)	9 (23)	5 (14)	
Metastasierungsort, n (%)				
cerebral	51 (62)	26 (59)	25 (65)	0.16 ^c
ossär	7 (8)	5 (11)	2 (5)	
pulmonal	9 (11)	5 (11)	4 (11)	
lymphatisch	5 (6)	4 (9)	1 (3)	
Nebennieren	3 (4)	3 (7)	0	
Weich-/Bindegewebe	3 (4)	0	3 (8)	
andere	4 (5)	1 (2)	3 (8)	
Anzahl der Metastasen, n (%)				
1	57 (76)	29 (74)	28 (78)	1.0 ^e
2	11 (15)	6 (15)	5 (14)	
3-5	7 (10)	4 (10)	3 (8)	
Anzahl befallener Organe, n (%)				
1	68 (91)	34 (87)	34 (95)	0.43 ^d
\geq 2	7 (9)	5 (13)	2 (5)	

Table 1 (Fortsetzung)				
Behandlung des Primärtumors, n (%)				
chirurgisch ± (neo)adjuvant RT/CT	55 (73)	26 (66)	29 (80)	0.34 ^c
RCT	18 (24)	12 (31)	6 (17)	
SBRT	2 (3)	1 (3)	1 (3)	
Behandlung der Metastasen, n (%)				
chirurgisch	12 (14)	7 (16)	5 (13)	0.88 ^c
SRS/hSRT/SBRT	19 (23)	10 (22)	9 (23)	
Chirurgie/RT kombiniert	49 (58)	25 (56)	24 (61)	
RT (konventionell fraktioniert)	4 (5)	3 (7)	1 (3)	
FDG-PET basiertes Staging, n (%)	51 (68)	34 (87)	17 (47)	
Zusätzliche Chemotherapie, n (%)	48 (64)	27 (69)	21 (58)	
FEV1, % Soll				
Mittelwert ± SD	76 ± 24	77 ± 27	74 ± 20	0.20 ^a
*bezieht sich auf das initiale Stadium auch für Patienten mit metachroner Metastasierung; SD, Standardabweichung; PEC, Plattenepithelkarzinom; NOS, not otherwise specified (nicht anderweitig spezifiziert); RT, Radiotherapie; CT, Chemotherapie; RCT, Radiochemotherapie; SBRT, Körperstereotaxie; SRS, stereotaktische Radiochirurgie; hSRT, hypofraktionierte stereotaktische Radiochirurgie; FEV1, forciertes expiratorisches 1-Sekundenvolumen. ^a t-test für ungepaarte Proben, ^b chi-square test, ^c Fisher-Freeman-Halton test und ^d Fisher's exact test wurden angewendet.				

6.3. Analyse der Überlebenszeiten und Prognosefaktoren

Die primären Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Der sekundäre Endpunkt der Analyse war die Untersuchung von Prognosefaktoren, die einen Einfluss auf die Überlebenszeiten zeigten. Die Ergebnisse wurden stratifiziert nach dem Vorhandensein einer synchronen vs. metachronen Metastasierung analysiert.

Bezüglich der Überlebensanalysen war die mediane Nachbeobachtungszeit 54.0 Monate (95 % CI 28 - 81). Eine Anzahl von 10 Patienten überlebte länger als 5 Jahre und 47 Patienten starben während der Nachbeobachtungszeit. Das mediane Gesamtüberleben betrug 21.8 Monate (95 % CI 16.1 – 27.6) und das mediane progressionsfreie Überleben betrug 13.7 Monate (95 % CI 9.7 – 17.6) (Abb. 1). Die statistisch errechneten 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres- Überlebensraten betragen 78 % ± 5 % SD, 44 % ± 6 % SD und 27 % ± 6 % SD. Die entsprechenden 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres- progressionsfreien Überlebensraten betragen 50 % ± 5 % SD, 26 % ± 6 % SD und 11 % ± 6 % SD. Eine Cox-Regressions-Analyse wurde für eine Vielzahl von klinischen Faktoren durchgeführt (Tabelle 2). Hierbei

war der wesentliche Befund, dass die Variable ‘metachrones vs. synchrones Vorkommen von Oligometastasen’ –mit oder ohne Adjustierung nach Karnofsky-Index- keinen signifikanten prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben hatte (getrennt dargestellt in Abb. 1).

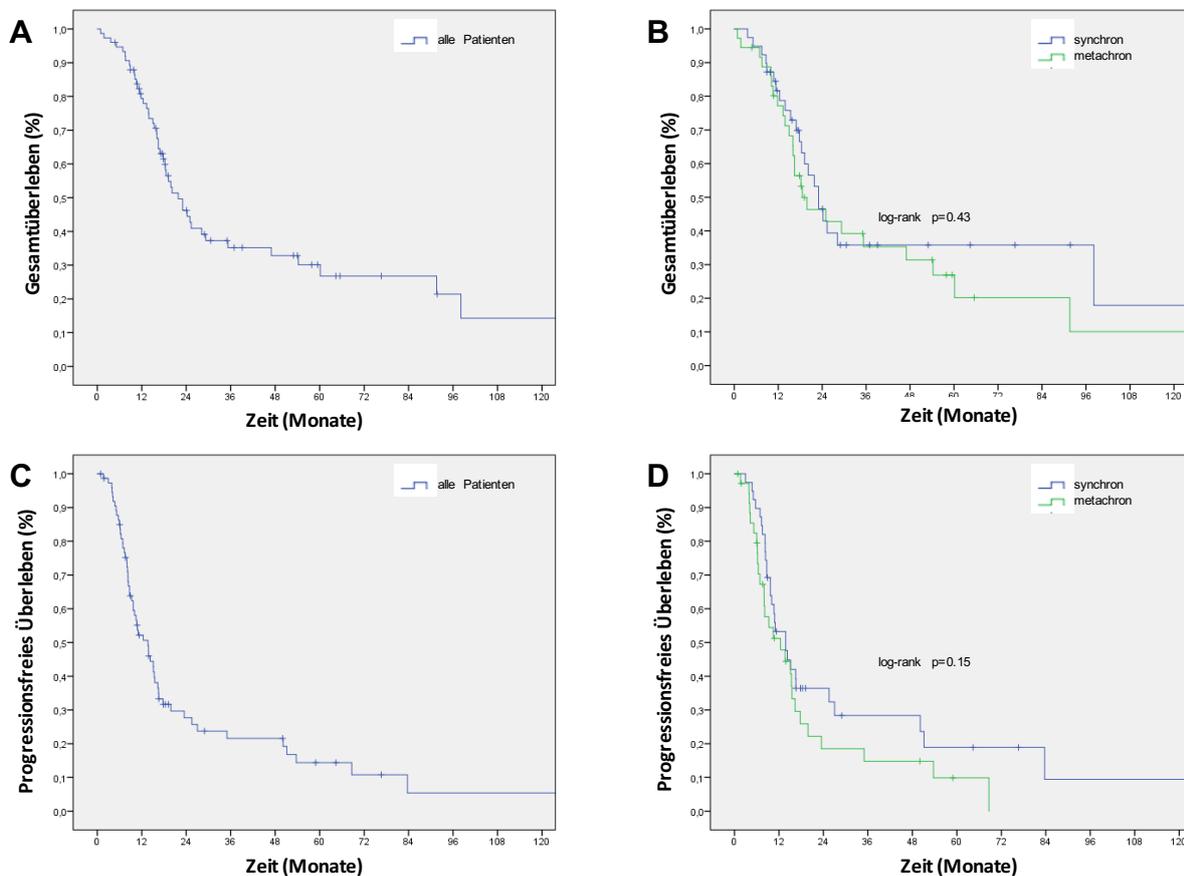


Abb. 1 Gesamtüberleben (A) und progressionsfreies Überleben (C) für alle Patienten und stratifiziert für synchrones vs. metachrones Vorkommen der oligometastatischen Erkrankung (B, D). Die vertikalen Markierungen zeigen die zensierten Patienten. Die x-Achse wurde in allen Graphiken bei 121 Monaten Nachbeobachtungszeit beendet, wobei in allen Gruppen einige Patienten diese Nachbeobachtungszeit überschritten.

Tabelle 2: Univariate Cox Regressions-Analyse klinischer Faktoren potentiell assoziiert mit dem Gesamtüberleben (OS) und dem progressionsfreien Überleben (PFS)				
	OS		PFS	
	Univariate HR (95 % CI)	p	Univariate HR (95 % CI)	p
Alter, Jahre > 60 vs. ≤ 60	1.25 (0,70-2,23)	0.44	1.10 (0,65-1,85)	0.72
Geschlecht weiblich vs. männlich	1.19 (0,66-2,13)	0.57	1.00 (0,59-1,69)	0.99
Karnofsky-Index 90 % vs. 70 % - 80 %	0.68 (0,37-1,24)	0.21	0.51 (0,29-0,89)	0.018
Gewichtsverlust ≤ 5 % vs. > 5 %	0.78 (0,31-1,99)	0.60	1.18 (0,53-2,63)	0.69
M1-Stadium – zeitliches Auftreten metachron vs. synchron	1.26 (0,71-2,24)	0.43	1.46 (0,87-2,48)	0.15
Histologie PEC vs. Adenokarzinom	0.64 (0,28-1,46)	0.29	0.75 (0,37-1,50)	0.42
T-Stadium* T3/T4 vs. T1/T2	0.79 (0,41-1,52)	0.29	1.02 (0,59-1,79)	0.94
N-Stadium* N2/N3 vs. N0/N1	1.27 (0,71-2,25)	0.43	1.26 (0,74-2,15)	0.40
UICC Stadium thorakal* II vs. I	2.28 (0,87-5,96)	0.09	3.80 (1,36-10,69)	0.011
III vs. I/II	0.85 (0,48-1,51)	0.59	0.84 (0,49-1,43)	0.53
Metastasierungsort andere vs. cerebral	0.80 (0,43-1,51)	0.50	0.48 (0,26-0,91)	0.024
Anzahl der Metastasen ≥ 2 vs. 1	1.10 (0,56-2,17)	0.79	1.26 (0,71-2,26)	0.43
Anzahl befallener Organe ≥ 2 vs. 1	1.03 (0,32-3,33)	0.96	2.90 (1,30-6,46)	0.009
Behandlung des Primärtumors ohne vs. mit Chirurgie	1.58 (0,74-3,40)	0.24	1.07 (0,58-1,96)	0.84
Behandlung der Metastasen SRS/hSRT/SBRT vs. Chirurgie	1.00 (0,36-2,84)	0.99	0.75 (0,29-1,95)	0.55
FDG-PET basiertes Staging PET vs. keine PET	1.00 (0,54-1,84)	1.00	0.84 (0,48-1,47)	0.54
Zusätzliche Chemotherapie CT vs. keine CT	0.69 (0,39-1,23)	0.21	0.84 (0,49-1,44)	0.52

Tabelle 2 (Fortsetzung)

*bezieht sich auf das initiale Stadium auch für Patienten mit metachroner Metastasierung; M-Stadium, Auftreten von Metastasen, M0 = keine Fernmetastasen, M1 = Nachweis von Fernmetastasen; SBRT, Körperstereotaxie; hSRT, hypofraktionierte stereotaktische Radiochirurgie; SRS, stereotaktische Radiochirurgie; CT, Chemotherapie

Außerdem war auch keiner der untersuchten Faktoren in der univariaten Analyse mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Dennoch hatten drei Variablen in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben:

Erstens der Karnofsky-Index, zweitens das Vorhandensein von Hirnmetastasen und drittens die Begrenzung der metastatischen Aussaat auf ein einzelnes Organ. Diese drei Faktoren wurden anschließend mittels multivariater Cox-Regressions-Analyse untersucht. Hierbei stellten sich ein KI von 90 % vs. 70 % - 80 % (HR 0.43, 0.23 – 0.83, p=0,012) und die metastatische Begrenzung auf ein Organ (HR 4.32, 1.73 – 10.89, p=0,02) als signifikante Faktoren dar, das Vorhandensein von Hirnmetastasen war hingegen nicht signifikant.

7. Diskussion

Die günstigen Überlebensdaten der 75 untersuchten Patienten mit einem medianen Gesamtüberleben von 21.8 Monaten bestärken die Annahme, dass das oligometastasierte nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom eine eigenständige Kategorie darstellt. In Übereinstimmung mit anderen retrospektiven Analysen über radikale Behandlungsmaßnahmen bei oligometastasiertem NSCLC (2) bestätigen die vorgelegten Daten, dass diese aggressive Herangehensweise bei Patienten mit einem guten Karnofsky-Index und in einem relativ jungen Alter (Patienten ca. 10 Jahre jünger als der durchschnittliche deutsche Patient) eine offenbar vielversprechende Option darstellt und somit auch praktiziert werden sollte (63). Interessanterweise war das mediane Überleben des hier vorgestellten Kollektivs vergleichbar mit den berichteten Überlebensdaten von Patienten im Stadium III aus Phase-3-Studien (4-6), die in kurativer Intention mit Therapiekonzepten, die eine Radiochemotherapie mit oder ohne eine chirurgische Resektion beinhalteten, behandelt wurden. In einer retrospektiven Studie von Cheruvu et al. (62) mit 146 Patienten (im NSCLC-Stadium III, synchronen Stadium IV und metachronen Stadium IV (initial I-II)), die 2000-2008 mit kurativer Absicht behandelt wurden, hatten Patienten im synchronen Stadium IV ein besseres 5-Jahres-Überleben als Patienten im Stadium III, die ebenfalls mit kurativer Intention behandelt wurden. Die Patienten im synchronen Stadium IV zeigten in dieser Studie auch ein besseres 5-Jahres-Überleben als die Patienten, die sich im metachronen Stadium IV befanden und mit kurativer Absicht behandelt wurden. 2-Jahres- und 5-Jahres-Überleben im Stadium III waren 43 % und 7 %, im synchronen Stadium IV 43 % und 14 % und bei Patienten mit metachroner limitierter Metastasierung 25 % und 0 %. In dieser Studie hatten die Patienten mit synchroner Metastasierung bessere Überlebenszeiten als die Patienten mit metachroner Metastasierung. Porte et al. berichteten in einer retrospektiven Studie über 43

oligometastasierte NSCLC-Patienten mit Nebennierenmetastasen, die radikal chirurgisch behandelt wurden. Das mediane Überleben lag bei 11 Monaten, es gab diesbezüglich keinen Unterschied zwischen der synchron und metachron metastasierten Gruppe (64).

Oligometastasierte Patienten mit NSCLC scheinen von ablativen Therapiemodalitäten im Sinne eines verbesserten Langzeitüberlebens zu profitieren (1-3). Es ist unwahrscheinlich, dass bei selektierten Patientenkollektiven in gutem Allgemeinzustand, mit einem prätherapeutischen Gewichtsverlust < 10 % und geringem intrapulmonalen Tumorlast - den Primarius und den Nodalstatus betreffend - auch mit einer Supportiv- oder einer palliativen Systemtherapie vergleichbare Gesamtüberlebenszeiten erreicht werden könnten.

Eine Vielzahl von einzelnen Faktoren können die Wirksamkeit des radikalen Behandlungskonzepts und das Überleben dieser Patienten beeinflussen. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse basierend auf Daten von 757 Patienten mit aggressiv behandeltem oligometastasierten NSCLC – (die Daten entstammten überwiegend nicht-randomisierten retrospektiven Studien) - stellte verschiedene prognostische Faktoren dar. Unter anderen Faktoren wurden synchrone Metastasen (vs. metachrone), ein N1- oder N2-Stadium (vs. N0-Stadium) und non-Adenokarzinome als prädiktiv für ein schlechteres Überleben (errechnet in der multivariaten Analyse) gezeigt (2). Demzufolge wurde die kurative Intention bei der synchronen Erkrankung in Frage gestellt, insbesondere bei gleichzeitigem N1/N2-Befall. Ebenfalls zeigten De Rose et al. in einer Beobachtungsstudie bei 60 Patienten mit Lungenmetastasen nach ablativer stereotaktischer Behandlung ein besseres Gesamtüberleben (55 Monate vs. 32.1 Monate) zugunsten der nodal negativen (vs. nodal positiven) oligometastasierten NSCLC-Patienten (65).

In einer Analyse von Griffeon et al. (66) mit 61 Patienten, bei denen alle befallenen Lokalisationen chirurgisch oder definitiv radiotherapeutisch behandelt wurden, wurden ein 1-Jahres- und 2-Jahres-Überleben von 54 % bzw. 38 % nachgewiesen. Die Merkmale ‚chirurgische Resektion des Primarius‘ und ‚kleineres radiotherapeutisches Planungszielvolumen‘ stellten sich für Patienten mit einer synchronen Metastasierung als prädiktiv für ein besseres Überleben heraus. Weiterhin werden die Abwesenheit einer nodalen mediastinalen Beteiligung, das Adenokarzinom als Histologie, eine Tumorgröße < 3 cm und ein Alter \leq 59 Jahre in der Studie von Mordant et al. mit einem besseren Überleben in Verbindung gebracht (67).

Das NSCLC im Stadium IV kann in Bezug auf die Erkrankungsausdehnung, die Tumorlast

(z.B. Bulk), den Karnofsky-Index und andere prognostische Faktoren wie die Anzahl der Metastasen und die Histologie sehr heterogen sein. Eine offizielle Definition des oligometastasierten Status beim NSCLC steht noch aus, ebenso unscharf sind die Parameter definiert, um Patienten klar zu identifizieren, die von einer ablativen Behandlung der Oligometastasen am ehesten profitieren würden. In einer retrospektiven Analyse der Southwest Oncology Group mit 2531 NSCLC-Patienten im Stadium IV (oligo- und nicht-oligometastasierte Tumorausdehnung) zeigte sich die Existenz einer solitären Metastase als prognostisch signifikanten Faktor für ein besseres Überleben (19). Die Stadieneinteilung dieser Patienten erfolgte vor der PET-Ära und es wurden 7 % der Patienten als solitär metastasiert diagnostiziert (17, 19, 20). Die oligometastasierten Patienten hatten ein besseres Gesamtüberleben (median 17 Monate vs. 14 Monate). Faktoren wie ‚nodaler Befall‘ und ‚Ausdehnung des nodalen Befalls‘, Pathologie und Karnofsky-Index sollten bei der Entscheidung zur ablativen Therapie berücksichtigt werden. Die Patienten mit den besseren Überlebensdaten in der zitierten Studie hatten einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) (19). Eine Phase-3-Studie (FLEX) von Pirker et al. untersuchte ebenfalls die Prognosefaktoren der NSCLC-Patienten im Stadium IV. In der multivariaten Analyse zeigten sich das Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), das Geschlecht, der Allgemeinzustand, der Raucherstatus, die geographische Region, die Histologie (zugunsten des Adenokarzinoms) und die Anzahl der befallenen Organe als signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben (68).

Parikh et al. fanden in einer retrospektiven Studie mit 186 Patienten eine bessere Prognose für oligometastasierte nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (max. Anzahl der Metastasen n= 5), die definitiv kurativ behandelt wurden als bei Patienten, die keine aggressive Therapie erhielten. Siebenunddreißig Patienten erhielten dabei eine aggressive Behandlung der Metastasen und des Primarius, 16 nur im Bereich des Primarius, 32 Patienten nur im Bereich der Metastasen und 101 Patienten erhielten keine aggressive Therapie. Die definitive Therapie des Primärtumors war mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Ein guter Allgemeinzustand, eine nicht-plattenepitheliale Histologie, ein limitierter Nodalstatus und eine geringe Anzahl der metastatisch befallenen Organe waren signifikante Faktoren in der multivariaten Analyse und zeigten sich als Indikatoren für ein besseres Überleben (69). Eine große Analyse mit 651 NSCLC-Patienten zeigte, dass der prätherapeutische Gewichtsverlust und der Allgemeinzustand das Überleben der NSCLC-Patienten beeinflussen (70). Walker et al. (71) untersuchten retrospektiv 53 Patienten mit NSCLC im Stadium IV, die in definitiv ablativer Weise behandelt wurden. Das mediane Überleben betrug 17 Monate und das 3-Jahres-Überleben lag bei 17 %. Die Patienten mit einem Adenokarzinom (n = 28) hatten ein

medianes Überleben von 25 Monaten, die mit non-Adenokarzinomen (n = 25) ein signifikant geringeres Überleben mit 14 Monaten.

Rossi et al. verglichen die Ergebnisse von Patienten, bei denen sowohl die Hirnmetastase als auch der Lungentumor operiert wurde, mit den Patienten, bei denen nur die Hirnmetastase und nicht der Lungentumor operiert wurde (72). Das 1-Jahres-Überleben der Patienten mit nicht operiertem Lungentumor lag bei 15 %, sie starben alle innerhalb von 2 Jahren. Die Patienten, bei denen beide Lokalisationen operiert wurden und die eine adjuvante Hirnschädelbestrahlung erhielten, hatten ein 1-Jahres-Überleben von 35 % und ein 2-Jahres-Überleben von 25 %.

In der hier präsentierten Studie untersuchen wir die Relevanz der synchronen vs. metachronen Oligometastasierung, da über eine explizite Stratifizierung bezüglich dieser Variable bisher nicht berichtet wurde. Zwei verschiedene Kategorien werden hierbei dargelegt. Die Begriffe ‚synchroner‘ und ‚metachroner‘ Metastasierung beschreiben grundlegend unterschiedliche Verläufe. Patienten mit einer synchronen Oligometastasierung beherbergen oftmals eine ausgeprägte Tumorlast. Die Behandlung der Metastasen und die multimodale Therapie des Primarius sollten in einer angemessener Weise überdacht und durchgeführt werden. Im Vergleich dazu ist die Therapie und die anhaltende lokale Kontrolle bei metachroner Oligometastasierung abhängig von der ablativen Therapie der Metastasen und üblicherweise von einer Zweitlinien-Chemotherapie, wobei den Folgen der Primärbehandlung und dem Ausmaß des systemischen Rezidivs Rechnung getragen werden muss. Vor diesem Hintergrund waren beide Patientengruppen in Bezug auf die Basis- und Behandlungskriterien gut balanciert (trotz Signifikanz waren die Unterschiede im Karnofsky-Index absolut betrachtet gering). Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zwischen synchroner und metachroner Erkrankung konnte nicht gefunden werden. Auch eine relevante Selektionstendenz zwischen den Gruppen war nicht präsent. Beide Gruppen scheinen gleichermaßen für radikale Behandlungsstrategien geeignet zu sein.

Es ist anzunehmen, dass für Patienten mit synchroner Oligometastasierung die lokale Kontrolle des Primarius mindestens so entscheidend für das Langzeitüberleben ist wie die Kontrolle der Metastasenlokalisierungen. In einer holländischen prospektiven Phase-2-Studie wurden 39 Patienten mit synchron oligometastasiertem NSCLC radikal behandelt (73), jedoch hatten alle Patienten eine definitive Radiochemotherapie als Behandlung des Primärtumors erhalten (in der hier vorgestellten Studie hatten 73 % der Patienten eine Resektion des

Primarius). Obwohl nur zwei Patienten ein Lokalrezidiv erlitten, betrug das mediane Gesamtüberleben nur 13,5 Monate (7,6 - 19,4). Die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Überleben betragen 56 %, 23 % und 18 %. Guerra et al. berichteten über eine Serie mit 78 Patienten, die alle ein oligometastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom hatten und eine Radiochemotherapie des Primarius erhielten, aber nur 44 davon bekamen eine radikale Behandlung der Metastasen (74). Das 1-Jahres- und 3-Jahres-Überleben lagen bei 62 % bzw. 25 %. In der multivariaten Analyse fanden sie ein besseres Überleben für Patienten, die mit mindestens 63 Gy am Primärtumor behandelt wurden, einen Karnofsky-Index von > 80 % und kleinere Tumorumfänge zeigten. Su et al. berichteten über einen Überlebensvorteil von Patienten im Stadium IV NSCLC, bei denen der Primärtumor mit einer strahlentherapeutischen Dosis von > 63 Gy behandelt wurde. Auch die Anzahl der Metastasen war in der multivariaten Analyse signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben (75).

Die Patienten mit oligometastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom können von der Radiotherapie der einzelnen Lokalisationen profitieren. Iyengar et al. zeigten, dass die Körperstereotaxie an unterschiedlichen extrakraniellen Lokalisationen mit eskalierter Radiotherapiedosis und einem günstigen Nebenwirkungsprofil angewendet werden kann. Sie untersuchten in einer Phase-2-Studie 24 Patienten im Stadium IV NSCLC, die sechs oder weniger extrakranielle Metastasenlokalisationen zeigten und bei denen Platin-basierte Systemtherapie versagt hatte. Mit der Anwendung der SBRT in Kombination mit Erlotinib konnte vom Tag der Initiierung der SBRT mit Erlotinib ein medianes Gesamtüberleben von 20,4 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 14,7 Monaten erreicht werden (76). Eine hohe lokale Kontrolle und ein Langzeitüberleben konnte somit mit dieser non-invasiven Behandlungsweise erreicht werden. Auch in anderen Serien zeigten sich mit der lokalen Behandlung der oligometastasierten Erkrankung verlängerte mediane Überlebensraten von 20 bis 28 Monaten. Khan et al. berichten über 23 aggressiv behandelte NSCLC Patienten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 20 Monate. In einer retrospektiven Analyse von Gray et al. zeigte sich bei 66 oligometastasierten NSCLC Patienten mit synchroner Hirnmetastasierung (n = 1-4) ein Überlebensvorteil für diejenigen Patienten (n = 38), welche eine aggressive Behandlung des Primärtumors erhielten (verglichen mit Patienten (n = 28), ohne eine solche Behandlung). Sie erreichten ein medianes Gesamtüberleben von 26,4 Monaten infolge der aggressiven Behandlung. Jabbour et al. berichten über neun NSCLC Patienten, die nach aggressiver Behandlung ein medianes Überleben von 28 Monaten zeigten (77-79).

Mit der Entwicklung effektiver Systemtherapien und steigender Lebenserwartung entstand bei

geringer Anzahl verbliebener makroskopischer Metastasen die Anforderung, diese zu eradizieren und die Überlebenszeiten zu verbessern. Neben der Chirurgie haben andere lokale Therapieformen mit der Zeit aufgrund der Non-Invasivität (Stereotaxie) oder der geringen Invasivität (Thermoablation) und gleichzeitig hoher Effektivität zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Eine prospektive Studie von Endo et al., die 34 chirurgisch behandelte Patienten -im frühen (T1-2 N0-1) thorakalen Stadium- mit synchron und metachron oligometastasiertem NSCLC in einem singulären Organ untersuchte, zeigte ein 5-Jahres-Überleben von 40 % (80). Es gab keinen Überlebensunterschied zwischen den synchron und metachron metastasierten Patienten.

Eine retrospektive Analyse konnte ebenfalls bei 53 Patienten mit synchroner Hirnmetastasierung einen Überlebensvorteil bei Patienten mit aggressiv behandeltem Primärtumor nachweisen (81).

Zur Zeit besteht nur für oligometastasierte Patienten mit einer singulären Hirnmetastase im Karnofsky-Index ≥ 70 % und bei geringer oder fehlender extrazerebraler Krankheitsaktivität ein hoher Empfehlungsgrad für den Einsatz der stereotaktischen Einzeitstrahlentherapie oder der Chirurgie als lokale Maßnahme mit folgender Strahlentherapie (42, 82, 83). Intrakranielle Oligometastasen sind bereits eine etablierte Entität, bei der die ablative Therapie, gestützt durch Phase-3-Studien und detaillierte Analysen mittels Chirurgie, stereotaktische Radiotherapie und Radiochirurgie standardgemäß durchgeführt wird (42, 81, 84).

In einem Review von 18 Studien analysierten Villareal-Garza et al. die Ergebnisse von 1023 Patienten mit NSCLC und lediglich Hirnmetastasen und konnten feststellen, dass eine Subgruppe von Patienten mit ausschließlicher Hirnmetastasierung nach kurativ intendierter Behandlung ein günstiges Langzeitüberleben erreichen konnten (85). Als günstige Prognosefaktoren stellten sich ein Alter unter 60 Jahren, ein guter Allgemeinzustand, das Adenokarzinom, das Vorhandensein eines N0-Nodalstatus, das Fehlen extrakranieller Metastasen und die Lokalisation der Hirnmetastasen heraus.

Unter 34 Patienten zeigte sich bei einer retrospektiven extrakraniellen Rezidiv-Analyse nach erfolgter Systemtherapie von Rusthoven et al. als erste Progressionsstelle das Lokalrezidiv (60). In einer Phase-1/2-Studie von Rusthoven et al. wurde die SBRT bei Patienten mit 1-3 pulmonalen Metastasen angewandt. Es wurden 38 Patienten mit 48-60 Gy in 3 Fraktionen

behandelt. Die lokale Kontrolle lag in 2 Jahren bei 96 %. Diese multiinstitutionelle Phase-1/2-Studie erbrachte den Nachweis der Effektivität und Verträglichkeit der SBRT bei Lungenmetastasen (61). Die Phase-1/2-Studie dieser Untersucher über die stereotaktische Radiatio bei 1-3 Lebermetastasen erbrachte bei 63 SBRT-behandelten Läsionen eine lokale Kontrolle von 92 % (86). Es gibt aussichtsreiche Ergebnisse prospektiver Studien in diesem Gebiet (25, 61, 86-88).

Chang et al. konnten in einer Phase-1/2-Studie bei der Behandlung von spinalen Metastasen bei 74 behandelten Läsionen mit einer Gesamtdosis von 30 Gy in 5 Fraktionen oder 27 Gy in 3 Fraktionen ein progressionsfreies Überleben von 84 % in 12 Monaten nachweisen (89). Casamassima et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse mit 48 Patienten die SBRT bei Nebennierenmetastasen und zeigten eine lokale Kontrolle von 90 % (90). Bonomo et al. untersuchten die Rolle der SBRT bei parakardialen Metastasen (16 Patienten) und konnten eine lokale Kontrollrate von 75 % an dieser problematischen Lokalisation nachweisen (91). In einer Phase-2-Studie wurden 26 Patienten mit oligometastasiertem NSCLC im Bereich des Primärtumors und der Metastasen mit der Körperstereotaxie (50 Gy in 10 Fraktionen) behandelt. Das mediane Gesamtüberleben betrug 23 Monate, das progressionsfreie Überleben 11.2 Monate (92).

Die Körperstereotaxie zeichnet sich durch ihre hohen lokalen Kontrollraten und geringe Toxizität aus. Rusthoven et al. berichten über die gute Verträglichkeit der Stereotaxie bei Lungenmetastasen verschiedener Tumorentitäten mit einer Einzeldosis bis zu 20 Gy mit 3 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy (61). Die hilären und zentralen mediastinalen Strukturen im Thoraxbereich sind bezüglich der Nebenwirkungen der Stereotaxie grundsätzlich sensibler (93). Das Risiko von Hämoptysen, Hypoxie, Atelektase, Reduktion der Lungenfunktion und Pneumonitis ist für zentral gelegene Tumoren im Thorax, was vorwiegend die Primärtumoren betrifft, am höchsten. Die Behandlung pulmonaler Metastasen, die sich häufiger in der Peripherie befinden, wird wegen des Abstands zu Risikostrukturen und oft weniger aggressiver Dosiskonzepte generell besser toleriert. Die Strahlenpneumonitis ist eine generelle Problematik der konventionellen thorakalen Radiotherapie, sie ist weniger wahrscheinlich nach einer stereotaktischen Radiotherapie im Bereich der Lunge, weil das Volumen der Lunge, das sich im Hochdosis- oder intermediären Dosisbereich befindet auf Grund der meist 50 ml nicht überschreitenden Zielvolumina in der Stereotaxie sehr limitiert ist. Bei thoraxwandnahen Läsionen ist das Risiko für Rippenfrakturen, Thoraxwand Schmerz oder Pleuraerguss zu berücksichtigen. In einer

Multicenter-Studie mit NSCLC lag die Rate höhergradiger Toxizitäten bei 10 % (94).

Die Stereotaxie bietet den Vorteil der volumenbegrenzten Behandlung und der dadurch bedingten potentiellen Vermeidung einer Immunsuppression (95). Eine weitere positive Besonderheit der SBRT ist die mögliche Aktivierung des Immunsystems durch die Applikation hoher Einzeldosen. Lugade et al. zeigten, dass die lokale Radiotherapie die Produktion von antitumoralen Immunzellen initiiert (96). Lee et al. berichteten über T-Zell-Initiierung in den Lymphbahnen nach ablativen Einzeldosen von 20 Gy. Diese CD8+ T-Zell-Reaktion resultierte in einer Primärtumorreduktion und dem sogenannten ‚abkopalen Effekt‘, d.h. der synchronen Remission weiterer, nicht bestrahlter Fernmetastasen. Diese antitumoralen Effekte wurden in Zusammenhang mit einer konventionell fraktionierten Radiotherapie oder Chemotherapie nicht festgestellt (97). Ein weiterer Therapieschritt könnte die Kombination der Hochdosistherapie mit einer Immuntherapie sein, um das Potential der Immunreaktion auf die stereotaktische Radiotherapie auszuschöpfen.

Die günstigen Überlebensdaten zeigen die zunehmende therapeutische Relevanz des oligometastasierten Stadiums. Die Anforderung, diese Patienten durch bildgebende Verfahren genau zu identifizieren, verdeutlicht die Wichtigkeit von Untersuchungen auf molekularer Ebene. Um das geeignete Patientengut zu identifizieren, das von einer aggressiven Therapie profitiert und eine anhaltende Tumorkontrolle erreichen würde, wurden auch verschiedene biologische Parameter untersucht. Die microRNA-Expression wurde angewandt, um die Patienten zu definieren, die eine limitierte Metastasierung haben (98).

Dennoch ermöglichen die Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik eine zuverlässigere Bestimmung von Metastasenlokalisationen und Ausdehnung. Ca. 74 % der Patienten mit neu diagnostiziertem Stadium IV NSCLC haben Metastasen in ein bis zwei Organen und 50 % haben drei oder weniger Metastasenlokalisationen (99). Von 1727 operativ behandelten NSCLC-Patienten im Frühstadium entwickelten 370 Patienten im Verlauf Fernmetastasen. Davon hatten 33 % eine solitäre Metastase, 19 % entwickelten zwei bis drei Metastasen. Insgesamt waren 52 % der Patienten oligometastasiert (100). Der Einsatz der PET ermöglicht den Nachweis bis dahin unentdeckter Metastasen bei 19 % der Patienten im initialen Stadium I-III NSCLC (101). Der Nachweis von Metastasen, die mit anderen diagnostischen Methoden nicht gelingt, eröffnet wiederum die Möglichkeit alle Metastasenlokalisationen zu eradizieren.

Es wurde bereits nachgewiesen, dass die Tumorlastreduktion durch die lokale Behandlung bei manchen Tumorentitäten das Gesamtüberleben verbessern und zu einem langfristigen

progressionsfreien Überleben führen kann; wie etwa die radikale Nephrektomie bei diffus metastasiertem Nierenzellkarzinom (102), die Resektion von hepatischen Metastasen beim kolorektalen Karzinom (103, 104) und die Resektion von Lungenmetastasen bei verschiedenen Tumorentitäten (105). Die verbesserten Möglichkeiten der Systemtherapie, den okkulten, mikroskopischen Besatz zu beseitigen, erhöhen den Bedarf der lokal ablativen Therapie bei den Oligometastasen. Infolgedessen haben die Entwicklungen der Systemtherapie den gezielten Einsatz der lokalen Therapie gestärkt. Neuere Untersuchungen berichten zudem über eine mögliche sekundäre Zellstreuung ausgehend von bestehenden Metastasen (106, 107).

Angesichts mangelnder prospektiver Studien bleibt der zusätzliche Vorteil einer radikalen Behandlung von Oligometastasen im Vergleich zur palliativen Systemtherapie unklar, dennoch wird dieses kalkulierte Vorgehen durch vorteilhafte Überlebensdaten im Vergleich zu historischen Daten unterstützt.

Die vorgelegte Studie hat einige Limitierungen, das analysierte Kollektiv ist inhomogen bezüglich der lokoregionären Tumorausdehnung, Beteiligung der Metastasenlokalisationen, Anzahl der Metastasen und applizierter Therapiemodalitäten, außerdem ist sie retrospektiv und kann aus diesem Grunde Ungenauigkeiten in Bezug auf die Dokumentation der Tumorprogressionsdaten beinhalten. Als weiterer Punkt wäre zu erwähnen, dass das FDG-PET-Staging häufiger bei Patienten mit synchroner Erkrankung eingesetzt wurde als bei solchen mit metachroner Erkrankung (87 % vs. 47 %), was die Genauigkeit der Stadieneinteilung in dieser Gruppe beeinflusst haben mag. Die Mehrheit der Patienten hatten Hirnmetastasen (62 %). Obwohl kein Einfluss der jeweiligen Metastasenlokalisation auf das Überleben gezeigt werden konnte, war die Anzahl der untersuchten Patienten zu gering, um einen zuverlässigen Vergleich verschiedener Lokalisationen durchzuführen.

Die Fallzahl der vorgelegten Studie ist aus der statistischen Perspektive klein, jedoch mit 75 analysierten Patienten, die zweitgrößte mono-institutionelle Daten-Sammlung im Vergleich zu einer neuerlichen Metaanalyse (2). Die hier vorgestellten günstigen Überlebensdaten sowohl bei synchron als auch bei metachron oligometastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom unterstützen den Einsatz aggressiver, ablativer Therapieverfahren bei ausgesuchten Patienten in erster Linie mit einem guten Karnofsky-Index. Synchron vs. metachrone Manifestation von Metastasen hatte in unserer Kohorte keine prognostische Relevanz. Auch das Erreichen der lokalen Kontrolle und die Verzögerung der Progression können ein sinnvolles Therapieziel sein. Die adäquate Patientenselektion für eine lokale

Therapie in der metastasierten Situation ist entscheidend. Die lokale konsolidierende Therapie nach Induktionschemotherapie wurde in einer randomisierten Phase-2-Studie bei oligometastasierten NSCLC-Patienten untersucht, NCT01725165-Studie von ASCO (M.D. Anderson Cancer Center). Die lokal-ablative Therapie aller Befallslokalisationen wurde mit der palliativen Chemotherapie oder alleiniger Beobachtung verglichen. Diese Studie wurde bei signifikanter Überlegenheit des Therapiearmes mit der radikalen Behandlung (medianes progressionsfreies Überleben: 14,4 Monate) gegenüber der alleinig systemisch behandelten oder nur beobachteten Patienten (medianes progressionsfreies Überleben: 3,9 Monate) ($p=0,013$) vorzeitig beendet (108). Weiterhin sind randomisierte Daten zu den prognostischen Faktoren zur Identifizierung geeigneter Patienten für aggressive Behandlungsansätze sowie zur Validierung des aggressiven Vorgehens bei oligometastasiertem NSCLC erforderlich.

Literaturverzeichnis

1. Hasselle MD, Haraf DJ, Rusthoven KE, Golden DW, Salgia R, Villaflor VM, Shah N, Hoffman PC, Chmura SJ, Connell PP, Vokes EE, Weichselbaum RR, Salama JK (2012) Hypofractionated image-guided radiation therapy for patients with limited volume metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 7: 376–381
2. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, Condego MT, Gomez DR, Wright GM, Melloni G, Milano MT, Sole CV, De Pas TM, Carter DL, Warner AJ, Rodrigues GB (2014) An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic none-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 15: 346-355
3. Pfannschmidt J, Dienemann H (2010) Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 69: 251–258
4. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Nobuyuki Katagami N, Ariyoshi Y for the West Japan Lung Cancer Group (1999) Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin in Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 17: 2692-2699
5. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Rosenthal SA, Gore E, Machtay M, Sause W, James D. Cox JD (2011) Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 103: 1452–1460
6. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Andrew T Turrisi III AT, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JD (2009) Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 374: 379–86
7. Niibe Y, Nishimura T, Inoue T, Karasawa K, Shioyama Y, Ogawa Y, Takemoto M,

Shirato H (2010) Oligometastases of Brain Only in Patients with Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Stereotactic Irradiation (STI): A Multi-institutional Study in Japan. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 78: S497. 52nd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology

8. Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *J Clin Oncol* 13: 8-10

9. Tubiana M, Koscielny S (1991) Natural history of human breast cancer: Recent data and clinical implications. 13th San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Res Treat* 18: 125-140

10. Gleason DF, Melinger GT (2002) Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. (Reprinted from *J Urol* 111:58-64, 1974). *The Journal of Urology* 167: 953-958

11. Li Y, Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Chen Y, Xue Q, Chen J, Gao DM, Bao WH (2001) Establishment of cell clones with different metastatic potential from the metastatic hepatocellular carcinoma cell line MHCC97. *World J Gastroenterol* 7: 630-636

12. Shindo-Okada N, Takeuchi K, Nagamachi Y (2001) Establishment of cell lines with high- and low-metastatic potential from PC-14 human lung adenocarcinoma. *Jpn J Cancer Res* 92: 174-183

13. Wuttig D, Baier B, Fuessel S, Meinhardt M, Herr A, Hoefling C, Toma M, Grimm MO, Meye A, Rolle A, Wirth MP (2009) Gene signatures of pulmonary metastases of renal cell carcinoma reflect the disease-free interval and the number of metastases per patient. *Int J Cancer* 125: 474-482

14. Ihde DC, Minna JD (1991) Non-small cell lung cancer I. Biology, diagnosis and staging. *Curr Probl Cancer* 15: 65-104

15. Raz DJ., Zell JA, Ignatius SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM (2007) Natural history of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. Implications for early detection. *Chest* 132: 193-199

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015) Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 65: 5-29

17. Sirbu H, Hanika M, Fuchs F, Fietkau R (2011) Oligometastasiertes nichtkleinzelliges

Lungenkarzinom. Best Practice Onkologie 6: 4–12

18. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M (2004) Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Cisplatin to Carboplatin in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 22: 3852-3859
19. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB (1991) Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9: 1618-1626
20. Luketich JD, Martini N, Ginsberg RJ, Rigberg D, Burt M (1995) Successful Treatment of solitary extracranial metastases from non-small cell lung cancer *Ann Thorac Surg* 60: 1609-11
21. Grossi F, Kubota K, Cappuzzo F, de Marinis F, Gridelli C, Aita M, Douillard JY (2010) Future scenarios for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: focus on taxane-containing regimens. *The Oncologist* 15: 1102–12
22. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, MD, Asamura H, Eberhardt WEE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 11: 39-51
23. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW (2017) Lung Cancer — Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *Ca Cancer J Clin* 67: 138-155
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 6.2017. May 12, 2017 unter: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf/ abgerufen am 05.06.2017.
25. Hanna GG., Landau D (2015) Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Disease. *Clinical Oncology* 27: 290-297
26. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, Malik R, Mehta N, Yenice KM, Villaflor VM, Stadler WM, Hoffman PC, Cohen EEW, Connell PP, Haraf DJ, Vokes EE, Hellman S,

Weichselbaum RR, (2012) Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose-escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 118: 2962–2970

27. Schultz DB, Filippi AR, Thariat J, Mornex F, Loo Jr BW, Ricardi U (2014) Stereotactic Ablative Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases and Oligometastatic Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 9: 1426–1433

28. Lo SS, Moffatt-Bruce D, Dawson LA, Schwarz RE, Teh BS, Mayr NA, Lu JJ, Grecula JC, Olencki TE, Timmerman RD (2011) The role of local therapy in the management of lung and liver oligometastases. *Nat. Rev. Clin. Oncol* 8: 405-416

29. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW (2008) Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 87: 299–307

30. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G (2006) Stereotactic radiosurgery plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery alone for treatment of brain metastases. A randomized controlled trial. *JAMA* 295: 2483-2491

31. Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermott MW, Chang S, Park E, Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, Larson DA (1999) Radiosurgery for brain metastases: Is whole brain radiotherapy necessary? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 43: 549–558

32. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw ED, Hudgins WR, Weiner R, Harsh GR, Sneed PK, Larson DA (1994) A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 28: 797-802

33. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR (2003) Comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 55: 1169–1176

34. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzushima T, Kortmann RD, Carrie C, Hassel MB, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D,

- Collette S, Collette L, Mueller RP (2011) Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy versus Observation after Radiosurgery or Surgical Resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *Journal of Clinical Oncology* 29: 134-141
35. SchöggI A, Kitzl K, Reddy M, Wolsberger S, Schneider B, Dieckmann K, Ungersböck K (2000) Defining the Role of Stereotactic Radiosurgery Versus Microsurgery in the Treatment of Single Brain Metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 142: 621-626
36. Vogelbaum MA, Suh JH (2006) Resectable Brain Metastases. *Journal of Oncology* 24: 1289-1294
37. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, Mizowaki T, Yano S, Hiraoka M (2008) Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 398-403
38. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, Sakamoto M, Mitsumori M, Shibuya K, Araki N, Yano S, Hiraoka M (2005) Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 63: 1427-1431
39. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, Ewing M, Abdulrahman R, DesRosiers C, Williams M, Fletcher J (2006) Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 24: 4833-4839
40. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S (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
41. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Straube W, Bradley J, Fakiris A, Bezjak A, Videtic G, Johnstone D, Fowler J, Gore E, Choy H (2010) Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA* 303: 1070-6
42. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665–72

-
43. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB (1988) Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 45: 741-4
44. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, Sauer O (2014) Definition of stereotactic body radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190: 26–33
45. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, Rocco G, Senan S, Van Schil P, Veronesi G, Stahel R, Peters S, Felip E, Panel Members (2014) 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and followup. *Annals of Oncology* 25: 1462–1474
46. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Niibe Y, Takai Y, Kimura T, takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Kozuka T, Arimoto T, Hara R, Itami J, Araki T (2011) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: Can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 1352–8
47. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P (2010) Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 95: 32–40
48. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson KA, Lund JA, Morhed E, Nilsson K, Levin N, Paludan M, Sederholm C, Traberg A, Wittgren L, Lewensohn R (2009) Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 27: 3290–6
49. Lagerwaard FL, Versteegen NE, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, Senan S (2012) Outcomes of Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Potentially Operable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 83: 348-353
50. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S (2012) Curative Treatment of Stage I Non-small-cell Lung Cancer in Patients with severe COPD: Stereotactic Radiotherapy Outcomes and Systematic Review. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 82: 1149–1156
51. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, Mantovani C,

Borasio P, Scagliotti GV, Ragona R (2010) Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 68: 72–7

52. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, Kestin LL, Werner-Wasik M, Yan D, Sonke JJ, Bissonnette JP, Wilbert J, Xiao Y, Belderbos J (2012) A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 7: 1382–93

53. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S (2012) Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 13: 802–9

54. Haasbeek CJ, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S (2012) Early-stage lung cancer in elderly patients: A population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 23: 2743–47

55. Guckenberger M, Allgäuer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, Holy R, Nestle U, Nevinny-Stickel M, Semrau S, Sterzing F, Wittig A, Andratschke N (2013) Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol* 8: 1050–8

56. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, Buchholz TA, Smith BD (2012) Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84: 1060–70

57. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, Mollema R, van Tets WF, Warner A, Joosten JJA, Amir MI, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S (2013) Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol* 24: 1543–8

58. Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, Medford-Davis L, Liss A, Shelkey J, Belani C, DeLuca J, Recht A, Maheshwari N, Barriger R, Yao N, DeCamp M (2013) Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer* 119: 2683–91

59. Widder J, Klinkenberg T, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJM, Langendijk JA (2013)

Pulmonary oligometastases: Metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiation Therapy and Oncology* 107: 409-413

60. Rusthoven KE, Hammerman SF, Kavanagh BD, Birtwhistle MJ, Stares M, Camidge DR (2009) Is there a role for consolidative stereotactic body radiation therapy following first-line systemic therapy for metastatic lung cancer? A patterns-of-failure analysis. *Acta Oncologica* 48: 578-583

61. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri S, Chen C, Cardenes H, Chidel M, Pugh T, Kane M, Gaspar L, Schefter T (2009) Multiinstitutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 27: 1579-1584

62. Cheruvu P, Metcalfe SK, Metcalfe J, Chen Y, Okunieff P, Milano MT (2011) Comparison of outcomes in patients with stage III versus limited stage IV non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology* 6: 80

63. Robert Koch-Institut (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Berlin

64. Porte, H., Siat, J., Guibert, B., Lepimpec-Barthes, F., Jancovici, R., Bernard A, Foucart A, Wurtz A (2001) Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 71: 981–985

65. De Rose F., Cozzi L., Navarra P, Ascolese AM, Clerici E, Infante M, Alloisio M, Testori A, Finocchiaro G, Santoro A, Scorsetti M (2016) Clinical Outcome of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Lung Metastatic Lesions in Non-small Cell Lung Cancer Oligometastatic Patients. *Clinical Oncology* 28: 13-20

66. Griffioen GHMJ, Toguri D, Dahele M, Warner A, de Haan PF, Rodrigues GB, Slotman BJ, Yaremko BP, Senan S, Palma DA (2013) Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer* 82: 95-102

67. Mordant P, Arame A, De Dominics F, Pricopi C, Foucalt C, Dujon A, Le Pimpec-Barthes F, Riquet M (2012) Which metastasis management allows long-term survival of synchronous solitary M1b non-small cell lung cancer? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 41: 617–622

68. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Vynnychenko I, Park K, Eberhardt WEE, de Marinis F, Heeger S, Goddemeier T, O'Byrne KJ, Gatzemeier U, (2012) Prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer: Data from the phase III FLEX study. *Lung Cancer* 77: 376–382
69. Parikh RB, Cronin AM, Kozono DE, Oxnard GR, Mak RH, Jackman DM, Lo PC, Baldini EH, Johnson BE, Chen AB (2014) Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 89: 880-887
70. Pater JL, Loeb M (1982) Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung: a multivariate analysis. *Cancer* 50: 326-31
71. Walker P, Rosenman J, Arastu H, Leinweber C, Aljumaily R, Biswas T, Russo S, Parent T, Eubanks S (2014) Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Curative Intent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 90: 5, S48
72. Rossi NP, Zavala DC, VanGilder JC (1987) A combined surgical approach to non-oat-cell pulmonary carcinoma with single cerebral metastasis. *Respiration* 51: 170–8
73. De Ruyscher D, Wanders R, Van Baardwijk A, Dingemans AC, Reymen B, Houben R, Bootsma G, Pitz C, van Eijnsden L, Geraedts W, Baumert BG, Lambin P (2012) Radical treatment of non–small-cell lung cancer with synchronous oligometastases. Long- term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 7: 1547-1555
74. Guerra JL, Gomez D, Zhuang Y, Hong DS, Heymach JU, Swisher SG, Steven HL, Komaki R, Cox JD, Liao Z (2012) Prognostic impact of radiation therapy to the primary tumor in patients with non-small cell lung cancer and oligometastasis at diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84: e61–e67
75. Su SF, Hu YX, Ouyang WW, Ma Z, Lu B, Li QS, Li HQ, Wang ZY, Wang Y (2014) The survival outcomes and prognosis of stage IV non-small-cell lung cancer treated with thoracic three-dimensional radiotherapy combined with chemotherapy. *Radiat Oncol* 9: 290
76. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, Smith I, Ahn C, Gerber DE, Dowell J, Hughes R, Abdulrahman R, Camidge DR, Gaspar LE, Doebele RC, Bunn PA, Choy H, Timmerman R (2014) Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32: 3824-3830

-
77. Khan AJ, Mehta PS, Zusag TW, Bonomi PD, Faber LP, Shott S, Abrams RA (2006) Long term disease-free survival resulting from combined modality management of patients presenting with oligometastatic, non-small cell lung carcinoma (NSCLC). *Radiother Oncol* 81: 163- 167
78. Gray PJ., Mak RH, Yeap BY, Cryer SK, Pinnell NE, Christianson LW, Sher DJ, Arvold ND, Baldini EH, Chen AB, Kozono DE, Swanson SJ, Jackman DM, Alexander BM (2014) Aggressive therapy for patients with non-small cell lung carcinoma and synchronous brain-only oligometastatic disease is associated with long-term survival. *Lung Cancer* 85: 239–244
79. Jabbour SK, Daroui P, Moore D, Licitra E, Gabel M, Aisner J (2011) A novel paradigm in the treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 3: 4-9
80. Endo C., Hasumi T, Matsumura Y, Sato N, Deguchi H, Oizumi H, Sagawa M, Tsushima T, Takahashi S, Shibuya J, Hirose M, Kondo T (2014) A Prospective Study of Surgical Procedures for Patients With Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 98: 258–64
81. Guo G, Lambert P, Ahmed N, Schroeder G, Fewer D, Quon H, Loewen S (2014) Local Treatment Improves Survival in NSCLC Patients With Synchronous Brain Oligometastases Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Int Journal of Rad Onc Biol Physics* 90: 5 S52
82. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, MacDonald JS, Young B (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500
83. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2010; 64: S2 e1 – e164
84. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Kniesly PS, Sperduto CM, Lin N, Mehta M (2012) Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 30: 419-425
85. Villarreal-Garza C, de la Mata D, G. Zavala DG, Macedo-Perez E, Arrieta O (2013)

Aggressive Treatment of Primary Tumor in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer and Exclusively Brain Metastases *Clinical Lung Cancer*: 14: 6-13

86. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE, Schefter TE (2009) Multi-Institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 27: 1572-1578

87. Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, Okunieff P (2008) A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 112: 650-658

88. Milano MT, Katz AW, Schell MC, Philip A, Okunieff P (2008) Descriptive Analysis of Oligometastatic Lesions Treated with curative-intent Stereotactic Body Radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 72: 1516-1522

89. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, Mathews LA, Mahajan A, Allen PK, Weinberg JS, Brown BW, Wang XS, Woo SY, Cleeland C, Maor MH, Rhines LD (2007) Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 7:/151-60

90. Casamassima F, Livi L, Masciullo S, Menichelli C, Masi L, Meattini I, Bonucci I, Agresti B, Simontacchi G, Doro R (2012) Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: University of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Boil Phys* 82: 919–923

91. Bonomo P, Livi L, Rampini A, Meattini I, Agresti B, Simontacchi G, Paiar F, Mangoni M, Bonucci I, Greto D, Masi L, Doro R, Marrazzo L, Biti G, Agresti B, Simontacchi G, Paiar F, Mangoni M, Bonucci I, Greto D, Masi L, Doro R, Marrazzo L, Biti G (2013) Stereotactic body radiotherapy for cardiac and paracardiac metastases: University of Florence experience. *Radiol Med* 118: 1055–1065

92. Collen C, Christian N, Schallier D, Meysman M, Duchateau M, Storme G, De Ridder M (2014) Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Annals of Oncology* 25: 1954–1959

93. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, Ewing M, Abdulrahman R, DesRosiers C, Williams M, fletcher J (2006) Excessive toxicity when

treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 24: 4833-4839

94. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, Fakiris A, Bezjak A, Videtic G, Choy H, (2007) Toxicity analysis of RTOG 0236 using stereotactic body radiation therapy (SBRT) to treat medically inoperable early stage lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 69: S86

95. Corbin KS, Hellman S., Weichselbaum RR (2013) Extracranial Oligometastases: A Subset of Metastases Curable With Stereotactic Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 31: 1384-1390

96. Lugade AA, Moran JP, Gerber SA, Rose RC, Frelinger JG, Lord EM (2005) Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. *J Immunol* 174: 7516-7523

97. Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Mang Y, Beckett M, Sharma R, Chin R, Tu T, Weichselbaum RR, Fu YX (2009) Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: Changing strategies for cancer treatment. *Blood* 114: 589-595

98. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, Khodarev NN, Huang Y, Zhang Q, Khan SA, Yang X, Hasselle MD, Darga TE, Malik R, Fan H, Perakis S, Filippo M, Corbin K, Lee Y, Posner MC, Chmura SJ, Hellman S, Weichselbaum RR (2011) MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One* 6: e28650

99. Mehta N, Mauer AM, Hellman S, Haraf DJ, Cohen EEW, Vokes EE, Weichselbaum RR (2004) Analysis of further disease progression in metastatic non-small cell lung cancer: Implications for locoregional treatment. *Int J Oncol* 25: 1677-1683

100. Torok J, Kelsey CR, Salama JK (2013) Patterns of distant metastases in surgically managed early stage non-small cell lung cancer. Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology. *Int Journal of Rad Oncol Biol Phys* S528

101. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A, Ware RE, Ball DL (2001) High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small-cell lung cancer: Implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 287-293

102. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED (2004)

Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: A combined analysis. *J Urol* 171: 1071- 1076

103. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH (1999) Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230: 309-321

104. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Euan T Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T (2013) Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1208-1215

105. Younes RN, Gross JL, Taira AM, Martins AAC, Neves GS (2009) Surgical Resection of Lung Metastases: Results from 529 Patients. *Clinics* 64: 535-41

106. Gudem G, Loo PV, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JMC, Papaemmanuil E, Brewer DS, Kallio HML, Högnäs G, Annala M, Kivinummi K, Goody V, Latimer C, O'Meara S, Dawson KJ, Isaacs W, Emmert-Buck MR, Nykter M, Foster C, Kote-Jarai Z, Easton D, Whitaker HC, ICGC Prostate UK Group, Neal DE, Cooper CS, Eeles RA, Visakorpi T, Campbell PJ, McDermott U, Wedge DC, Bova GS (2015) The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*, 520: 353-357

107. Shen M. M. (2015) The complex seeds of metastasis. *Nature* 520: 298-299

108. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, Hernandez M, Camidge RS, Doebele RC, Gaspar LE, Gibbons DL, Karam JA, Kavanagh BD, Komaki R, Louie AV, Palma DA, Tsao AS, William WM, Zhang J, Swisher S, Heymach J (2016) Local consolidative therapy (LCT) to improve progression-free survival (PFS) in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who receive induction systemic therapy (IST): Results of a multi-institutional phase II randomized study. *J Clin Oncol* 34: (S; abstr 9004)

Publikation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in „**BMC Cancer**“ (2016) 16: 348 unter folgenden Angaben veröffentlicht:

Jochen Fleckenstein, M.D.; Alev Petroff; Hans-Joachim Schäfers, M.D., Ph.D.; Thomas Wehler M.D., Ph. D.; Jakob Schöpe; Christian Rube M.D., Ph.D.:

LONG-TERM OUTCOMES IN RADICALLY TREATED SYNCHRONOUS VS. METACHRONOUS OLIGOMETASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Danksagung

Einen herzlichen Dank möchte ich meinem Doktorvater und Chef Herrn Prof. Dr. med. Ch. Rube, Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes aussprechen, der mich stets ermutigte und bei der Auswahl des Themas unterstützte.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. J. Fleckenstein, Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes für seine konstruktiven Vorschläge, seine differenzierten Ideen und dafür, dass ich an seinem Wissen und seiner Erfahrung teilhaben durfte. Durch seine systematische Denkweise und positive Energie vermittelte er mir den Enthusiasmus an wissenschaftlicher Arbeit. Er schenkte meinen Fragen seine ungeteilte Aufmerksamkeit und stand mir von der Erstellung der Thematik bis zur Fertigstellung der Niederschrift zur Seite, was diese Arbeit in dieser Form erst ermöglichte.

Herrn Prof. Dr. med. M. Niewald, leitender Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes möchte ich dafür danken, dass er sich wie selbstverständlich Zeit nahm, mich bei der Selektion der Bronchialkarzinom-Patienten aus unserer Datenbank unterstützte und damit einen leichteren Einstieg in die Thematik herbeiführte.

Für die statistische Auswertung danke ich Herrn M.Sc. J. Schöpe, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes.

Herrn Dr. med. C. Berdel, Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes und Herrn M. Burgard, IT-Beauftragter der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes möchte ich dafür danken, dass sie diverse IT-technische Probleme prompt gelöst und mir mit vielen Tipps geholfen haben.

Selbstverständlich danke ich auch meinem Mann und meinen Töchtern, die immer einsichtig die gemeinsame Freizeit entbehrt haben. Insbesondere fühle ich eine tiefe Dankbarkeit meinen Eltern gegenüber, die mir den Weg zu Positivismus und einer eigenen Denkart geebnet haben.