

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. M. Hecht

# **Analyse der lokalen Tumorkontrolle im Kontext radiogener Lungentoxizität bei Stereotaxie des Lungenkarzinoms**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2024

vorgelegt von:

Carolin Bergmann

geb. am: 21.07.1997 in Aschaffenburg

Tag der Promotion: 14. Januar 2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: PD Dr. med. Jochen Fleckenstein

Prof. Dr. Dr. Robert Bals

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>5</b>
1.1	Deutsche Zusammenfassung.....	5
1.2	Summary .....	7
<b>2</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>13</b>
<b>6</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>18</b>
6.1	Patientenkollektiv und Einschlusskriterien.....	18
6.2	Bestrahlung .....	19
6.3	Therapie .....	20
6.4	Nachsorge und Nebenwirkungserfassung.....	21
6.5	CT-Bildmaterial und Bewertung des Tumoransprechens.....	22
6.6	Datenerfassung und -auswertung .....	27
6.7	Statistische Analyse .....	29
<b>7</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>30</b>
7.1	Stadium I und II .....	31
7.2	Patienten mit oligometastasierter Erkrankung .....	34

7.3	Überlebenszeitanalyse.....	36
7.4	Auswertung der Nebenwirkungen nach SBRT .....	41
7.5	Pneumonitis- und Fibrosescore.....	41
7.6	Auswertung der Tumorregression anhand von Durchmesser und Volumen .....	44
7.7	Einfluss der BED10 .....	49
<b>8</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>51</b>
<b>9</b>	<b>FAZIT .....</b>	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>56</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>64</b>
<b>12</b>	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>70</b>
<b>13</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>71</b>
<b>14</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>72</b>



# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

### **Hintergrund und Zielsetzung**

Die Standardbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) in frühen, funktionell inoperablen Stadien ist die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT). Zur Verlaufskontrolle wird standardmäßig die Computertomographie (CT) eingesetzt. Als Strahlenreaktion kann jedoch häufig eine radiogene Pneumopathie (RILT) auftreten, die eine exakte Abgrenzung zwischen lokalem Tumorsprechen und einem Lokalrezidiv erschwert. Ziel dieser retrospektiven, monozentrischen Analyse war es, anhand eines engmaschig kontrollierten Patientenkollektivs im Stadium I und II oder mit Oligometastasierung die diagnostische Sicherheit der CT-Bildgebung hinsichtlich des lokalen Tumorsprechens zu evaluieren. Darüber hinaus werden wichtige Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der Patienten differenziert.

### **Patienten und Methodik**

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von insgesamt 105 Patienten mit NSCLC, wobei 75 Patienten im Stadium I und II sowie 30 Patienten im Stadium der Oligometastasierung identifiziert wurden. Das Tumorsprechen wurde anhand von routinemäßig alle drei Monate durchgeführten CT-Verlaufskontrollen nach den RECIST-1.1-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) beurteilt. Zur Beurteilung der RILT wurde ein 10-Punkte-Score definiert, der von zwei erfahrenen Radiologen unabhängig voneinander für jedes CT-Verlaufsbild bestimmt wurde. Akute Nebenwirkungen der SBRT wurden entsprechend der Skala der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) in fünf Schweregrade unterteilt. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben wurden ebenfalls analysiert.

### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 719 CT-Aufnahmen ausgewertet. Das mediane Gesamtüberleben betrug 49,5 Monate (95 % CI 40,7 – 58,2) und das mediane progressionsfreie Überleben 38 Monate (95 % CI 33,0 – 43,1). Das lokalrezidivfreie Überleben in den Stadien I und II betrug 96 %. Im Stadium der Oligometastasierung konnte eine lokale Tumorkontrolle in 30 von 38 Fällen (79 %) erreicht werden. Die am häufigsten konstatierten akuten parenchymalen Veränderungen waren diffuse Parenchymkonsolidierungen. Cohens Kappa, ein statistisches Maß zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität, ergab einen Wert von 0,82 ( $p < 0,001$ ). In 32 % der Fälle bestand ein Rezidivverdacht, der sich nur in 4 % der Fälle definitiv

bestätigte. In der univariaten Cox-Regressions-Analyse zeigten das *GTV zu Bestrahlungsbeginn* (gross tumor volume; Hazard Ratio 1,05; 95 % CI 1,02 – 1,07;  $p < 0,001$ ), die *Gesamtdosis* (Hazard Ratio 0,94; 95 % CI 0,90 – 0,99;  $p = 0,012$ ) und der *höchste Pneumonitisscore* (Hazard Ratio 0,77; 95 % CI 0,68 – 0,88;  $p < 0,001$ ) eine statistisch signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben. In der multivariaten Analyse erwies sich nur die *Gesamtdosis* als statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,78; 95 % CI 0,66 – 0,92;  $p = 0,004$ ). Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens waren das *GTV* (Hazard Ratio 1,03; 95 % CI 1,00 – 1,05;  $p = 0,005$ ), die *Gesamtdosis* (Hazard Ratio 0,95; 95 % CI 0,91 – 0,99;  $p = 0,021$ ) und der *höchste Pneumonitisscore* (Hazard Ratio 0,80; 95 % CI 0,71 – 0,91;  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant. In der multivariaten Analyse war die *Gesamtdosis* ein signifikanter Faktor für das progressionsfreie Überleben (Hazard Ratio 0,84; 95 % CI 0,72 – 0,98;  $p = 0,028$ ).

### **Schlussfolgerung**

Die SBRT erzielt sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen. Um eine Überdiagnostik zu vermeiden, darf eine „Nicht-Beurteilbarkeit“ des Tumoransprechens keinesfalls mit dem Verdacht auf ein Lokalrezidiv gleichgesetzt werden. In solchen Fällen ist – vorbehaltlich der Bewertung im interdisziplinären Tumorboard – ein abwartendes Vorgehen regelmäßig vertretbar. Gegebenenfalls ist die Diagnostik durch ein FDG-PET zu ergänzen.

## 1.2 Summary

### Background and Purpose

The standard treatment for early-stage, inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) is stereotactic body radiation therapy (SBRT). Computed tomography (CT) is used as the standard method of monitoring disease progression. However, radiation-induced lung toxicity (RILT) often occurs as a radiation reaction, making it difficult to accurately distinguish between local tumor response and local recurrence. The aim of this retrospective, monocentric analysis was to evaluate the diagnostic accuracy of CT imaging for local tumor response in a closely followed group of patients with stage I and II disease or oligometastasis. In addition, important factors influencing overall survival and progression-free survival of patients are differentiated.

### Patients and Methods

A retrospective analysis was performed on a total of 105 patients with NSCLC, of whom 75 were identified as stage I and II and 30 as oligometastatic. Tumor response was assessed based on routine CT follow-up every three months according to RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria. A 10-point score was used to assess RILT, which was determined independently by two experienced radiologists at each CT follow-up. Acute side effects of SBRT were graded into five severity levels according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) scale. Overall survival and progression-free survival were also analyzed.

### Results

A total of 719 CT scans were analyzed. Median overall survival was 49.5 months (95 % CI 40.7 – 58.2) and median progression-free survival was 38 months (95 % CI 33.0 – 43.1). Local recurrence-free survival was 96 % in stages I and II. Among cases in the oligometastatic stage, local tumor control was achieved in 30 of 38 cases (79 %). The most common acute parenchymal changes were diffuse parenchymal consolidations. Cohen's kappa, a statistical measure of interrater reliability, was calculated at 0.82 ( $p < 0.001$ ). Recurrence was suspected in 32 % of cases but confirmed in only 4 % of cases. In the univariate cox regression analysis, the *gross tumor volume* (GTV) at the baseline (hazard ratio 1.05; 95 % CI 1.02 – 1.07;  $p < 0.001$ ), the *total dose* (hazard ratio 0.94; 95 % CI 0.90 – 0.99;  $p = 0.012$ ) and the *highest pneumonitis score* (hazard ratio 0.77; 95 % CI 0.68 – 0.88;  $p < 0.001$ ) showed a statistically significant association with overall survival. However, in multivariate analysis, only the applied *total dose* was statistically significant (hazard ratio 0.78; 95 % CI 0.66 – 0.92;  $p = 0.004$ ). In terms of progression-free survival, *GTV* (hazard ratio 1.03; 95 % CI 1.00 – 1.05;  $p = 0.005$ ), *total dose* (hazard ratio 0.95; 95 % CI 0.91 – 0.99;  $p = 0.021$ ), and *highest pneumonitis score* (hazard ratio 0.80; 95 % CI 0.71 – 0.91;  $p < 0.001$ ) were statistically significant factors. On multivariate analysis,

the *total dose* was a significant factor for progression-free survival (hazard ratio 0.84; 95 % CI 0.72 – 0.98;  $p = 0.028$ ).

### **Conclusion**

SBRT demonstrates excellent outcomes in local tumor control while maintaining minimal side effects. To avoid overdiagnosis, a "non-evaluable" tumor response should not be equated with a suspected local recurrence. In such cases, a wait-and-see approach – on the premise of an evaluation in the interdisciplinary tumor board – is usually warranted. If deemed necessary, the diagnosis should be supplemented by FDG-PET.

## 2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACOSOG	Alliance for Clinical Trials in Oncology
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BED	Biologisch effektive Dosis
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
bzw.	Beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CR	Complete Response
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
d. h.	Das heißt
DIBH	Deep Inspiration Breath-Hold
DLCO	Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EMT	Epithelial-mesenchymale Transition
et al.	Und andere
FDG-PET	Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-Desoxy-Glucose
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen
GOLD	Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray (Maßeinheit der Energiedosis)
HR	Hazard Ratio
IL	Interleukin
k	Cohens Kappa
n	Anzahl
N0	Teil der TNM-Klassifikation, Lymphknoten sind nicht befallen
No. at risk	Number at risk
NSCLC	Non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
OMD	Oligometastatic disease (oligometastasierte Tumorerkrankung)
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	P-Wert (Signifikanzwert)

PD	Progressive Disease
PDGF- $\beta$	Platelet-Derived Growth Factor- $\beta$
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response
PTV	Planning target volume
r	Korrelationskoeffizient
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RILT	Radiation-induced lung toxicity
RM	Rückenmark
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SABR	Stereotactic Ablative Radiotherapy (stereotaktisch ablative Strahlentherapie)
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy (körperstereotaktische Bestrahlung)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SD	Stable Disease
SE	Standard Error (Standardfehler)
SUV	Standardized uptake value
Tab.	Tabelle
TGF- $\beta$ 1	Transforming growth factor
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
TNM	Tumor (T), Lymphknoten (N), Metastasen (M)
UICC	Union for International Cancer Control
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
ZV	Zielvolumen

### 3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Axiale, koronare und sagittale Schichten eines CTs mit Dosisverteilung für die Bestrahlungsplanung .....	19
Abb. 2: Exemplarische Darstellung des Tumoransprechens nach der Klassifikation von Eisenhauer..	23
Abb. 3: Exemplarische Volumetrie eines Tumors im rechten Oberlappen in MIM Maestro®.....	24
Abb. 4: Differenzierung zwischen peripherer und zentraler Lage.....	25
Abb. 5: Repräsentative Bilder der Pneumonitis- und Fibrosestadien nach SBRT.....	27
Abb. 6: Idealtypisches Ansprechen eines Adenokarzinoms im rechten Oberlappen nach SBRT (3 x 15 Gy umschließend) .....	31
Abb. 7: Patient mit NSCLC im rechten Oberlappen mit Konsolidierung .....	32
Abb. 8: Patient mit NSCLC im linken Oberlappen mit RILT .....	33
Abb. 9: Patient mit NSCLC im Stadium der Oligometastasierung.....	34
Abb. 10: Gesamtüberleben für alle Patienten und getrennt nach Stadium I und II sowie Oligometastasierung (OMD).....	37
Abb. 11: Progressionsfreies Überleben für alle Patienten und getrennt nach Stadium I und II sowie Oligometastasierung (OMD).....	38
Abb. 12: Akute und späte Parenchymveränderungen.....	42
Abb. 13: Durchschnittliche Tumorverkleinerung im Hinblick auf den Durchmesser bei den Stadien I und II .....	45
Abb. 14: Durchschnittliche Tumorverkleinerung im Hinblick auf das Volumen bei den Stadien I und II .....	46
Abb. 15: Durchschnittliche Tumorverkleinerung im Hinblick auf den Durchmesser für das Stadium der Oligometastasierung.....	47
Abb. 16: Durchschnittliche Tumorverkleinerung im Hinblick auf das Volumen für das Stadium der Oligometastasierung.....	48
Abb. 17: Durchschnittliche Tumorverkleinerung in Hinblick auf Durchmesser (A) und Volumen (B) für verschiedene BED10 .....	50

## 4 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Pneumonitis- und Fibrosestadien nach SBRT .....	26
Tab. 2: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs.....	30
Tab. 3: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen OMD-Kategorien.....	35
Tab. 4: Univariate und multivariate Faktorenanalyse bezüglich Gesamtüberlebens (OS) und progressionsfreien Überlebens (PFS).....	40
Tab. 5: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen zuletzt bestimmten Pneumonitis- und Fibrosescores nach Einschätzung der beiden Radiologen.....	43



## 5 Einleitung

Die Körperstereotaxie (*stereotactic body radiation therapy*, SBRT, Synonym *stereotactic ablative radiotherapy*, SABR), gilt heute als Goldstandard in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Frühstadium bei inoperablen Patienten. Die ACOSOG (Alliance for Clinical Trials in Oncology) hat verschiedene Indikatoren für die funktionelle Inoperabilität in der Studie Z4099 definiert (Fernando & Timmerman; 2012). Als Hauptkriterien wurden eine Baseline FEV1 von weniger als 50 % (FEV1 ist das Atemvolumen, das nach maximaler Inspiration in der ersten Sekunde forciert ausgeatmet werden kann) und eine DLCO (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität) von weniger als 50 % definiert. Zu den Nebenkriterien gehören ein Alter von mehr als 75 Jahren, FEV1-Werte zwischen 51 % und 60 % und DLCO-Werte zwischen 51 % und 60 %. Ein hohes Risiko wird angenommen, wenn entweder ein Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien erfüllt sind. Die Stereotaxie ermöglicht eine präzise und zielgerichtete Bestrahlung von Lungentumoren mit Hilfe eines Linearbeschleunigers unter weitgehender Schonung des gesunden Lungengewebes. Dies ist besonders wichtig, da die Lunge ein empfindliches Organ ist und eine Schädigung des gesunden Gewebes vermieden werden sollte, um Nebenwirkungen zu minimieren. Da viele stereotaktisch bestrahlte NSCLC-Patienten aufgrund einer langjährigen Raucheranamnese an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) leiden, wird diese häufig als Ursache für ihre Inoperabilität angesehen.

Bei Patienten, die eine chirurgische Intervention ablehnen, sind die Überlebensraten nach SBRT mit denen nach Operation vergleichbar. In der klinischen Zulassungsstudie revised STARS wurde die SBRT mit der Standardtherapie der Lobektomie verglichen. Die mit SBRT behandelte Kohorte war der Lobektomie-Kohorte hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug in beiden Studienarmen 91 % (95 % CI 85,0 – 98,0), das 5-Jahres-Gesamtüberleben 87 % für die SBRT und 84 % für die Lobektomie (Chang et al., 2021).

Auch bei Oligometastasierung oder Oligoprogression lassen sich erfolgversprechende, teilweise auch kurative Ergebnisse erzielen. Der Terminus *Oligometastasierung* wurde 1995 von Hellmann und Weichselbaum geprägt. Dieser Begriff charakterisiert ein prognostisch intermediäres Tumorstadium zwischen einem lokal begrenzten Tumorstadium und dem Vorliegen einer polytopen fernmetastasierten Erkrankung (Hellman & Weichselbaum, 1995). Die Definition des Begriffs *Oligometastasierung* ist bisher nicht einheitlich. Nach gängiger Auffassung umfasst er das Vorliegen von 1 – 3 oder 1 – 5 Metastasen in 1 – 2 Organen (Weichselbaum & Hellman, 2011). Während das Lungenkarzinom im Stadium IV lange Zeit nur palliativ behandelt werden konnte, eröffnen heute lokal ablative Verfahren wie die SBRT, die in ihrer ersten Form Mitte der 1990er-Jahre aus der kranialen Stereotaxie

hervorgegangen ist, neue Möglichkeiten (Blomgren et al., 1995). In einer randomisierten Phase-II-Studie mit einer Beobachtungsdauer von rund zwei Jahren wurde exemplarisch eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens um 13 Monate sowie eine Verdopplung des medianen progressionsfreien Intervalls bei Patienten unter SBRT im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Strahlentherapie festgestellt (Palma et al., 2019). Allerdings ging dies mit einer erhöhten Toxizität und einer therapiebedingten Mortalität von 4,5 % einher. Es ist jedoch zu beachten, dass neben dem Lungenkarzinom auch andere primäre Tumorentitäten inkludiert wurden. Im Stadium IV des NSCLC weisen etwa 44 % der Patienten mit Oligometastasierung bei der Erstdiagnose Hirnmetastasen auf (De Ruyscher et al., 2012). Weitere häufige Metastasenlokalisationen sind Knochen, Nebennieren, Lymphknoten und die kontralaterale Lunge (Patel et al., 2016). Metastasierung kann in synchrone und metachrone Metastasierung unterteilt werden. „Synchron“ bedeutet, dass die Metastasen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorhanden sind, während „metachron“ bedeutet, dass sie sich erst im Verlauf der Behandlung entwickeln. Es besteht derzeit kein Konsens darüber, welcher Zeitpunkt der Metastasierung für das Gesamtüberleben günstiger ist und bleibt daher Gegenstand der aktuellen Forschung. In einer Metaanalyse mit 1.796 Patienten konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden genannten Zeitpunkten festgestellt werden (Jiang et al., 2015). Gleiches gilt für eine Studie von Fleckenstein et al. (Fleckenstein et al., 2016). In einer weiteren Metaanalyse mit 757 Patienten hatten Patienten mit metachroner Metastasierung einen Überlebensvorteil (HR 1,96;  $p = 0,001$ ) (Ashworth et al., 2014). Bisher wurden keine randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt, die die SBRT mit der Operation hinsichtlich des Überlebens bei Oligometastasierung vergleichen. Patienten profitieren von der SBRT, wenn bestimmte günstige Kriterien erfüllt sind, darunter ein langes krankheitsfreies Intervall, das Vorliegen von 1 – 3 Metastasen, kleine Metastasen und eine hohe biologisch effektive Dosis ( $BED > 100$  Gy) (Tree et al., 2013).

Die SBRT weist im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie signifikant höhere lokale Tumorkontrollraten auf (90 % gegenüber 60 %). Das Gesamtüberleben nach drei Jahren lag jedoch in der SBRT-Gruppe aufgrund begleitender Risikofaktoren bei 50 % (Guckenberger, 2017). Steile Dosisgradienten und hochkonformale stereotaktische Techniken ermöglichen eine hohe Dosis am Ort des Tumors bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden, potenziell vulnerablen Lungengewebes. Methoden wie Deep Inspiration Breath-Hold (DIBH) bzw. Atemgating können möglicherweise das Risiko einer Pneumonitis reduzieren (Käsmann et al., 2020; Korreman et al., 2006). Bei der Bestrahlungsplanung von Lungenkarzinomen sind in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation vor allem der Ösophagus, das Herz, das Rückenmark und das übrige Lungengewebe zu berücksichtigen. Die Höhe der Bestrahlungsdosis ist entscheidend für die lokale Tumorkontrolle nach SBRT. Eine  $BED_{10}$  von mehr als 100 Gy zeigt eine optimale Dosis-Wirkungs-Beziehung. Nach Bestrahlung mit einer  $BED_{10} > 100$  Gy konnte

eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle von mindestens 90 % erzielt werden (Guckenberger et al., 2016; Kestin et al., 2014). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 84 % für eine BED10 > 100 Gy im Vergleich zu 37 % für eine BED10 < 100 Gy ( $p = 0,001$ ). Auch die lokale Rezidivrate war bei einer BED10 von 100 Gy oder mehr signifikant niedriger als bei einer BED10 von weniger als 100 Gy (8,4 % vs. 42,9 %;  $p < 0,01$ ) (Onishi et al., 2007). Die Entscheidung für unterschiedliche Dosisregime basiert auf verschiedenen Faktoren wie der anatomischen Lage des Tumors (peripher oder zentral), der Gesamtausdehnung sowie der Nähe zu empfindlichem Gewebe oder Organen. Bei zentralen Tumoren werden in der Regel niedrigere Gesamtdosen bevorzugt als bei peripheren Tumoren. Oligometastasen werden üblicherweise mit moderateren Dosen bestrahlt als das Lungenkarzinom der Stadien I und II. Etablierte Dosiskonzepte für zentrale Lungentumore sind 8 x 7,5 Gy, 3 x 20 Gy oder 5 x 12 Gy (jeweils 80 % Isodose) (Lagerwaard et al., 2008). Periphere Lungentumore können beispielsweise mit 3 x 18 Gy oder 4 x 12 Gy (80 % Isodose) bestrahlt werden (Nagata et al., 2005; Timmerman et al., 2010).

Die SBRT weist insgesamt ein günstiges Toxizitätsprofil auf. Diese Erkenntnis wurde auch in früheren Untersuchungen, sowohl in der prospektiven Arbeit von Timmerman et al. (Toxizitätsgrad  $\geq 3$  bei 12,7 %) als auch in der retrospektiven Analyse von Guckenberger (Toxizitätsgrad  $\geq 2$  bei 7,4 %) bestätigt – trotz des hohen Alters und der häufig schweren Begleiterkrankungen der Patienten (Guckenberger, 2017; Timmerman et al., 2006). Die häufigste Nebenwirkung ist die radiogene Pneumonitis, die mit Dyspnoe einhergeht und die verabreichte Strahlendosis limitiert. Seltene bis sehr seltene Nebenwirkungen können in Form von Rippen- und Wirbelkörperfrakturen, Interkostalneuralgien und Läsionen des Plexus brachialis auftreten (Guckenberger, 2017).

Die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) unterteilt die Pneumonitis in Grad 0 (keine Symptome) bis 5 (Tod durch Strahlenspätfolgen) (Cox et al., 1995). Die radiogene Pneumonitis ist eine spezifische Form der Lungentoxizität, die regelmäßig als Nebenwirkung der Strahlentherapie auftritt. Die Strahlenexposition kann zu einer Entzündung und Schädigung des gesunden Lungengewebes führen (RILT). Atemnot, Reizhusten und Allgemeinsymptome treten typischerweise bei höheren Graden von RILT auf. Weiterhin kann es zu klinisch relevanten Lungenfunktionseinschränkungen und Oxygenierungsstörungen kommen. Daher müssen entsprechende ex-ante-Maßnahmen getroffen werden, um die Dosis und das Volumen der bestrahlten Lunge zu begrenzen und die Strahlentoxizität zu minimieren. Die Diagnose erfolgt in der Regel durch bildgebende Verfahren wie CT-Scans. Die RILT lässt sich in zwei Phasen einteilen: Eine irreguläre Verdickung des peribronchovaskulären Interstitiums im CT innerhalb von sechs Monaten nach Bestrahlung deutet auf eine radiogene Pneumonitis hin, während eine solche Verdickung nach mehr als sechs Monaten auf eine radiogene Fibrose hinweist. Ein niedriger Performance Status (z. B. Karnofsky-Index), weibliches Geschlecht und ein niedriger FEV1-Wert sind Risikofaktoren für das Auftreten einer Pneumonitis (Robnett et al., 2000). In einer Metaanalyse konnte

gezeigt werden, dass auch Komorbiditäten (OR = 2,3; p = 0,007) das Pneumonitisrisiko erhöhen (Vogelius & Bentzen, 2012).

Der genaue Pathomechanismus der RILT ist bis heute jedoch noch nicht vollständig erforscht. Fest steht jedoch, dass die hochenergetische Photonenstrahlung die alveoläre Barrierefunktion beeinträchtigt. Die ionisierende Strahlung verursacht Einzel- und Doppelstrangbrüche, Basenmodifikationen und Quervernetzungen der DNA. Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) tragen indirekt zu den genannten DNA-Schäden bei (Käsmann et al., 2020). Die Typ-I-Pneumozyten, die 90 % der Alveolenoberfläche ausmachen, sterben ab, ein intraalveoläres Ödem entsteht und Leukozyten können nun in das geschädigte Gewebe einwandern. Dies führt zu einer massiven Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), Interleukin 1 (IL-1), IL-6, Platelet-Derived Growth Factor- $\beta$  (PDGF- $\beta$ ) und basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), die die Entzündungsreaktion aufrechterhalten. Im Mausmodell wurde auch ein Anstieg von TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor) beobachtet, der mit der radiogenen Pneumonitis assoziiert ist (Almeida et al., 2013). Studien von Liu et al. zeigten, dass TGF- $\beta$ 1 sechs Monate nach Bestrahlung seinen Höhepunkt erreichte und erhöhte Werte mit einer Pneumonitis in Verbindung gebracht wurden (Liu et al., 2013). Das Zytokin stimuliert zudem die Bildung von Kollagen (insbesondere der Kollagentypen I, II und III) und Fibronectin, was zu einer Versteifung der Alveolen und einer Verringerung der Gasaustauschfläche führt (Luo et al., 2015). Weiterhin wurde ein Verlust von E-Cadherin und Aquaporin-5 festgestellt, was in einem gestörten Zell-Zell-Kontakt und vermehrter pulmonaler Flüssigkeit resultierte (Almeida et al., 2013). Es formieren sich hyaline Membranen und Typ-II-Pneumozyten beginnen zu proliferieren. Fibroblasten wandern ein und produzieren vermehrt Kollagen, das sich im Interstitium und in den Alveolen ablagert. Schließlich differenzieren sich die Fibroblasten zu Myofibroblasten. Dieser Prozess wird als „epithelial-mesenchymal transition“ (EMT) bezeichnet (Radisky, 2005).

Die Behandlung der RILT basiert auf der Verabreichung von Glukokortikoiden, die sich als sehr wirksam zur Linderung der Symptome erwiesen haben. Lediglich bei 7 % der Behandelten war die Therapie unwirksam (Sekine et al., 2006). Ein mögliches Therapieschema für die Gabe von Prednisolon wird von der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) zur Verfügung gestellt. Bei Nichtansprechen oder zur Reduktion der Steroiddosis können Azathioprin oder Cyclosporin A verordnet werden. Bei bakteriellen Infektionen kann eine orale Antibiotikatherapie erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 2015).

Als medikamentöse Therapie können Amifostin, Pentoxifyllin, Captopril und Galunisertib zur Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis und Fibrose eingesetzt werden. Es ist jedoch anzumerken, dass sie aufgrund von Nebenwirkungen, unzureichender Wirksamkeit und begrenzter Aussagekraft in Studien

in der klinischen Praxis nicht üblich sind (Antonadou et al., 2001; Dadrich et al., 2015; Mungunsukh et al., 2021; Ozturk et al., 2004; Strieter et al., 1988; van Furth et al., 1997).

Für die Verlaufsbeurteilung des Lungenkarzinoms wird standardmäßig die Computertomographie eingesetzt. Akute oder chronische Veränderungen des Lungenparenchyms, die in bis zu 91 % der Fälle auftreten, erschweren jedoch die Beurteilung des Tumoransprechens (Huang et al., 2012). Dies kann unter Umständen zu einer Überdiagnostik mit unnötiger Bildgebung und Anwendung invasiver Verfahren führen. Zur Differenzierung zwischen Tumorrezidiv und soliden Parenchymveränderungen kann in unklaren Fällen eine PET-CT-Untersuchung oder eine Biopsie integriert werden. Hayashi et al. und Huang et al. postulierten, dass ein standardized uptake value (SUV)  $\geq 5,0$  oder ein höherer SUV-Wert als vor Therapiebeginn prädiktiv für ein Tumorrezidiv sein könnte (Hayashi et al., 2015; Huang et al., 2012). Erste akute Parenchymveränderungen entwickeln sich in der Regel drei bis sechs Monate nach Bestrahlung (Dahle et al., 2011; Linda et al., 2011). Eine retrospektive Analyse zeigte, dass unter den akuten Veränderungen die fleckig-streifigen Parenchymkonsolidierungen mit 50 % am häufigsten auftraten, während unter den späten Veränderungen die mass-like fibrosis mit 41,5 % dominierte (Frakulli et al., 2017). Die meisten Lokalrezidive treten innerhalb der ersten zwei Jahre auf (Verstegen et al., 2015). Charakteristika wie eine erhöhte Opazität nach 12 Monaten (Sensitivität: 100 %; Spezifität: 83 %;  $p < 0,001$ ), eine sequenziell zunehmende Trübung, kraniokaudales Wachstum, Verlust des Luftbronchogramms sowie ein wulstiger Rand können erste Hinweise auf ein Tumorrezidiv geben. Das Vorhandensein von mehr als einem Hochrisikomerkmal hatte eine Sensitivität von 100 %, aber nur eine Spezifität von 63 % (Huang et al., 2012, 2013). Dichteveränderungen in der CT-Bildgebung können erste Hinweise auf eine histologische Entzündungsreaktion liefern und korrelieren mit einer Veränderung der Atemfrequenz ( $r = 0,7$ ) (Ghobadi et al., 2010). Parameter wie eine höhere Bestrahlungsdosis und ein größeres geplantes Zielvolumen waren mit einer höheren CT-Dichte assoziiert. Je länger die SBRT zurücklag, desto höher war auch die CT-Dichte (alle  $p < 0,0001$ ) (Palma et al., 2011).

Ziel der hier behandelten monozentrischen, retrospektiven Studie ist es, die Rate klinisch relevanter radiogener Lungentoxizität bei Patienten mit NSCLC im Stadium I/II oder oligometastasiertem NSCLC zu bestimmen, die mit SBRT behandelt wurden. Darüber hinaus soll die diagnostische Genauigkeit und Zuverlässigkeit der thorakalen Computertomographie bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs evaluiert werden. Es soll der Anteil der Patienten quantifiziert werden, bei denen die CT allein keine zuverlässige Aussage über das Tumoransprechen zulässt. Dies kann insbesondere dann der Fall sein, wenn der Primärtumor nicht sicher von einer radiogenen Pneumonitis oder Fibrose abgegrenzt werden kann. In solchen Fällen soll eine Analyse über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum sowie die Einbeziehung von FDG-PET und Bronchoskopie eine präzise Beurteilung der tatsächlich erreichten lokalen Kontrolle ermöglichen.

## 6 Material und Methodik

### 6.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Diese retrospektive, monozentrische Studie zur computertomographischen Verlaufsbeurteilung nach Lungenstereotaxie (SBRT) bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erhielt ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes. Die Stadieneinteilung erfolgte nach UICC 8 (Leitlinienprogramm Onkologie zu Lungenkarzinom, 2023) (siehe Anhang).

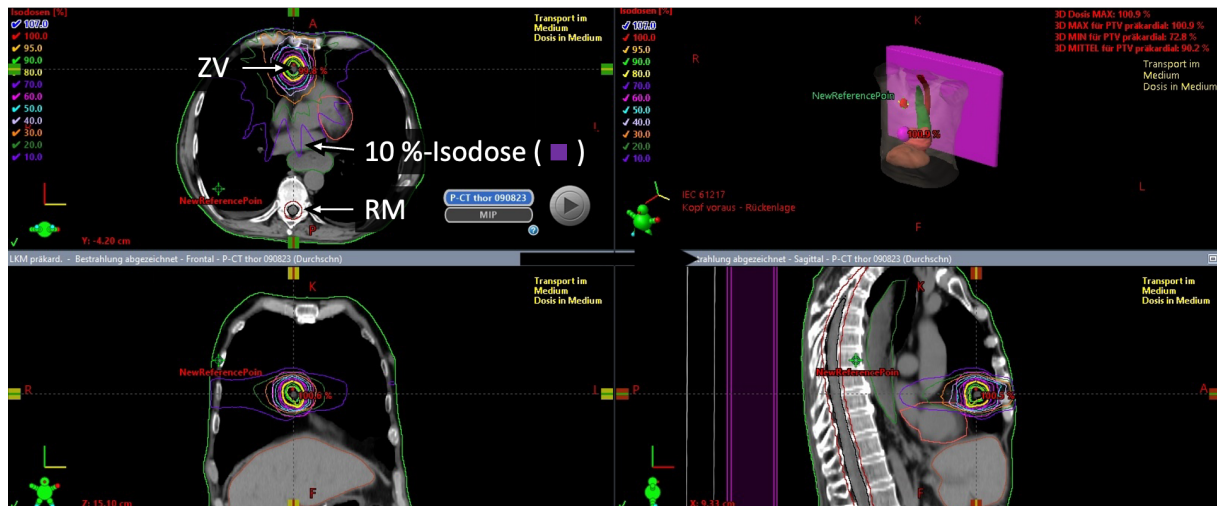
Insgesamt wurden die Daten und das Bildmaterial von 105 Patienten im Zeitraum von Januar 2015 bis April 2021 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg ausgewertet. Folgende Einschlusskriterien wurden definiert: Der Patient sollte älter als 18 Jahre sein, das Tumorstadium sollte zusätzlich zur Standarddiagnostik wie Thorax-CT histologisch gesichert sein. Als primäre Methode zur Diagnosesicherung wurde bei zentralen Tumoren eine Bronchoskopie, bei peripheren Tumoren eine transthorakale Lungenbiopsie durchgeführt. War dies aus funktionellen oder anderen Gründen nicht möglich, wurde ein FDG-PET zum Tumorstaging eingesetzt. Zusätzlich sollte mindestens drei Monate nach der SBRT eine Verlaufskontrolle mittels CT erfolgen. Eingeschlossen wurden Patienten in den Stadien I und II sowie Patienten im Stadium der Oligometastasierung. Für das Kollektiv der Stadien I und II sollte die biologisch effektive Dosis (BED10) über 100 Gy liegen, für das Stadium der Oligometastasierung wurden keine Einschränkungen bezüglich der BED10 festgelegt. Patienten, die gleichzeitig mit der SBRT eine Chemo- oder Immuntherapie erhielten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Patienten, die eine Chemo- oder Immuntherapie im Verlauf (mindestens drei Monate nach der Bestrahlung; man spricht hier von sequenzieller Therapie) erhielten, wurden dagegen in die Studie eingeschlossen.

Als wichtige Parameter wurden *Histologie*, *Gesamtdosis*, *Einzeldosis*, *Fraktionen* (die Bestrahlung in mehreren Einzelsitzungen), *dosimetrische Lungenbelastung*, *Charlson-Komorbiditäts-Index* und *Lungenfunktionswerte* erfasst, um eine prädiktive Aussage über das Tumoransprechen sowie das Pneumonitis- bzw. Fibrosescoring treffen zu können. Der Charlson-Komorbiditäts-Index kann eine Abschätzung der Mortalität von Patienten in Abhängigkeit von verschiedenen Grunderkrankungen liefern (siehe Anhang zur Berechnung des Charlson-Index).

Außerdem wurde untersucht, ob im Verlauf der Behandlung ein Rezidiv oder ein Progress des Lungenkarzinoms sowie Metastasen (regionär oder systemisch) auftraten.

## 6.2 Bestrahlung

Für die Bestrahlungsplanung wurden 4D-CT-Bilder des Thorax angefertigt. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, musste stets auf eine exakte Positionierung des Patienten geachtet werden. Dazu wurde ein der Körperform angepasstes, formbares Vakuumkissen verwendet, das dem Patienten keine Bewegungsfreiheit ließ. Weitere Hilfsmittel waren Hautmarkierungen mittels Laser oder bildgebende Verfahren. Atemgetriggerte Computertomographie-Serien berücksichtigten die atemabhängige Bewegung des Tumors, die über einen Bauchgurt aufgezeichnet wurde. Zusätzlich zum Bestrahlungsgebiet wurden Risikoorgane wie Herz, Spinalkanal oder Leber konturiert. Physiker waren für die Bestimmung des optimalen Einstrahlwinkels, der Dosisverteilung und der Anzahl bzw. Größe der Bestrahlungsfelder verantwortlich. Des Weiteren wurden individuelle Therapieschemata mit unterschiedlichen Gesamtdosen entwickelt, die verschiedene Fraktionen vorsahen. Bei Tumoren im Stadium I oder II wurden diese Dosen in drei bis acht Fraktionen aufgeteilt, bei oligometastasierter Erkrankung in drei bis fünf Fraktionen. Der Begriff *Fraktion* bezieht sich hier auf die Anzahl der Behandlungssitzungen, in denen die jeweilige Dosis über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen appliziert wurde. Abbildung 1 zeigt beispielhaft einen solchen Bestrahlungsplan. Die Isodosen-Linien repräsentieren unterschiedliche Strahlendosen. Hohe Dosen werden im Bereich des Tumors appliziert, das umliegende Gewebe wird so weit wie möglich geschont.



**Abb. 1:** Axiale, koronare und sagittale Schichten eines CTs mit Dosisverteilung für die Bestrahlungsplanung. Die verschiedenfarbigen Linien repräsentieren Isodosen, d. h. Linien gleicher Dosis. Sie werden in Prozent des Maximums angegeben. Markierung des Zielvolumens (ZV), einer exemplarischen Isodose und des zu schonenden Risikoorgans Rückenmark (RM; Konturierung des Rückenmarks nicht zu verwechseln mit Isodose).

## 6.3 Therapie

Patienten im Stadium I oder II wurden mit Strahlengesamtdosen von 60 bis 75 Gy in drei bis acht Fraktionen behandelt. Das Therapieziel war kurativ. Bei histologisch nachgewiesener Expression von PD-L1 wurde eine entsprechende Immuntherapie eingeleitet. In einigen Fällen wurde eine additive Chemotherapie durchgeführt.

Zusätzlich wurde ein weiteres Kollektiv untersucht: Patienten mit Oligometastasierung. Diese Patienten erhielten Strahlengesamtdosen von 35 bis 48 Gy in drei bis fünf Fraktionen.



## 6.4 Nachsorge und Nebenwirkungserfassung

Die Nachsorge der Patienten erfolgte in den ersten zwei Jahren alle drei Monate, danach alle sechs Monate und nach fünf Jahren einmal jährlich gemäß der Leitlinie zum Lungenkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie zu Lungenkarzinom, 2023). Bei diesen Nachsorgeterminen wurden jeweils eine Anamnese, eine klinische Untersuchung und eine Computertomographie des Thorax durchgeführt. Die akuten Nebenwirkungen der SBRT wurden nach der Skala der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) in fünf Schweregrade eingeteilt (Cox et al., 1995):

- Grad 0: keine Nebenwirkungen
- Grad 1: geringe bzw. leichte Nebenwirkungen (trockener Husten oder Dyspnoe bei Anstrengung)
- Grad 2: mäßige bzw. deutliche Nebenwirkungen (anhaltender Husten, der narkotische oder hustenstillende Mittel erfordert; Dyspnoe bei minimaler Anstrengung, aber nicht in Ruhe)
- Grad 3: starke bzw. ausgeprägte Nebenwirkungen (starker Husten, der nicht auf ein narkotisches Antitussivum anspricht, oder Dyspnoe in Ruhe, klinische oder radiologische Anzeichen einer akuten Pneumonitis, intermittierende Sauerstoff- oder Steroidgaben können erforderlich sein)
- Grad 4: lebensbedrohliche Nebenwirkungen (schwere respiratorische Insuffizienz, kontinuierliche Sauerstoffzufuhr oder künstliche Beatmung)
- Grad 5: Tod in direktem Zusammenhang mit den Strahlenspätfolgen

Die computertomographische Verlaufsbeurteilung ermöglichte auch Aussagen über Fernmetastasen und deren Lokalisation sowie über Rezidive, um möglichst frühzeitig eine entsprechende Therapie einleiten zu können.

<sup>18</sup>F-FDG-PET-Scans wurden selektiv für das Restaging unter Berücksichtigung der klinischen Konsequenzen und des potenziellen therapeutischen Nutzens für die weitere Behandlungsstrategie durchgeführt.

## 6.5 CT-Bildmaterial und Bewertung des Tumoransprechens

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden alle Therapieplanungscomputertomographien und CT-Bilder eines Patienten im Verlauf der Behandlung mit Hilfe der Software Sectra PACS® (Sectra Medical Systems GmbH; Köln, Deutschland) dargestellt. Wenn möglich wurden Bilder mit einer Schichtdicke von 3 mm ausgewählt und nebeneinander in Lungen- und Weichteilfenstern angeordnet, um eine bessere Beurteilbarkeit zu gewährleisten. Die Bilder stammten aus der routinemäßigen Nachsorge, die 3, 6 und 12 Monate nach der SBRT und danach alle 6 bis 12 Monate durchgeführt wurde. Gemäß RECIST 1.1 wurde das Tumoransprechen anhand des maximalen Tumordurchmessers für jede Verlaufsaufnahme validiert. Insgesamt wurden 719 CT-Scans ausgewertet. Das Ansprechen wurde anhand des Tumordurchmessers beurteilt und entsprechend der Einteilung von Eisenhauer et al. wie folgt differenziert (Eisenhauer et al., 2009; siehe Abbildung 2):

- Complete Response (CR): Verschwinden aller Target- und Non-Target-Läsionen
- Partial Response (PR):  $\geq 30\%$  Abnahme der Summe, Non-Target-Läsion vorhanden oder verschwunden, Referenz: Baseline
- Progressive Disease (PD):  $\geq 20\%$  Zunahme der Summe, Non-Target-Läsion eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion, Referenz: Nadir (Nadir = tiefster Wert einer Messung)
- Stable Disease (SD): weder PR noch PD, Referenz: Nadir

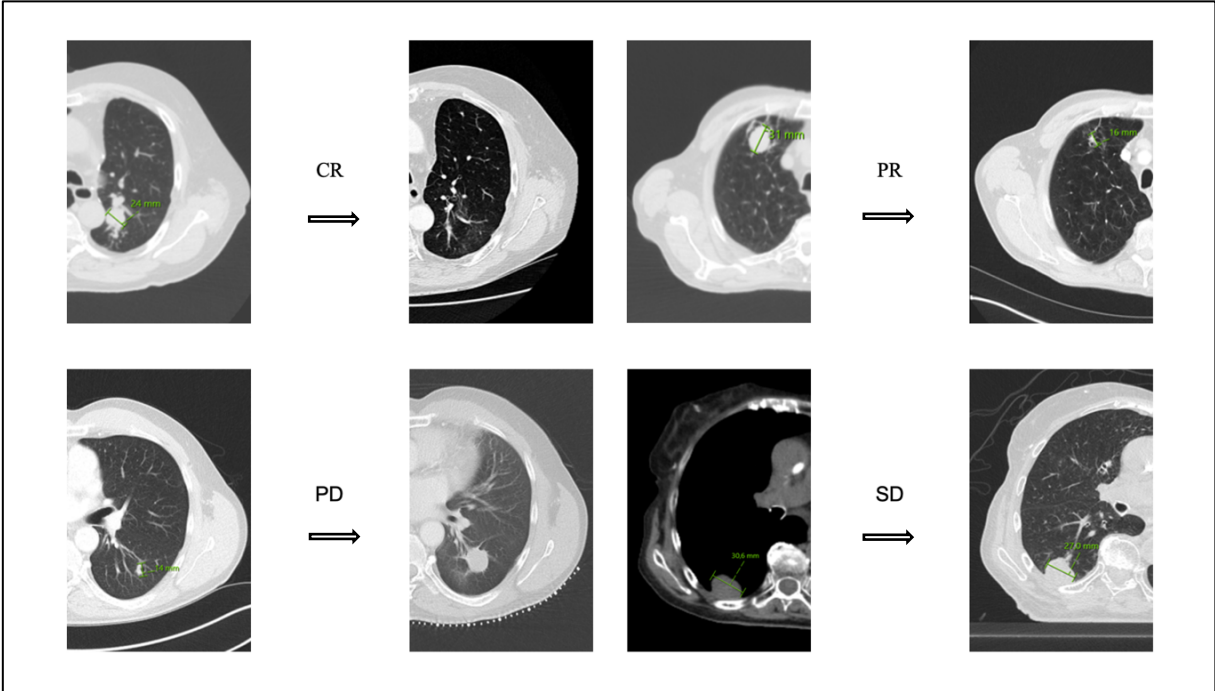
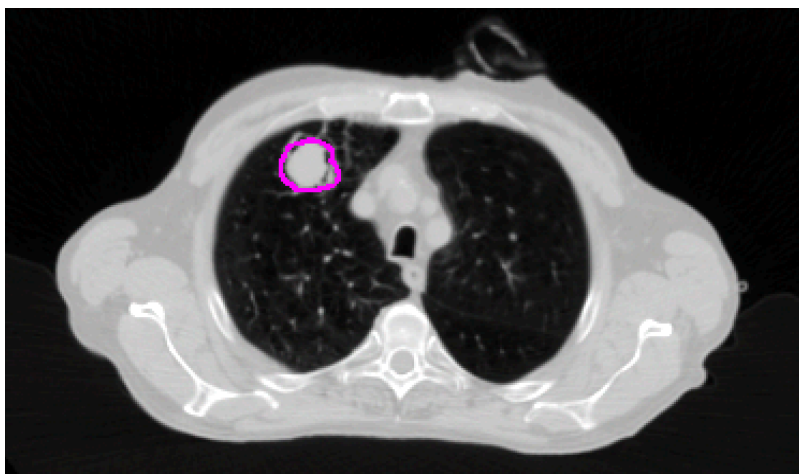


Abb. 2: Exemplarische Darstellung des Tumoransprechens nach der Klassifikation von Eisenhauer

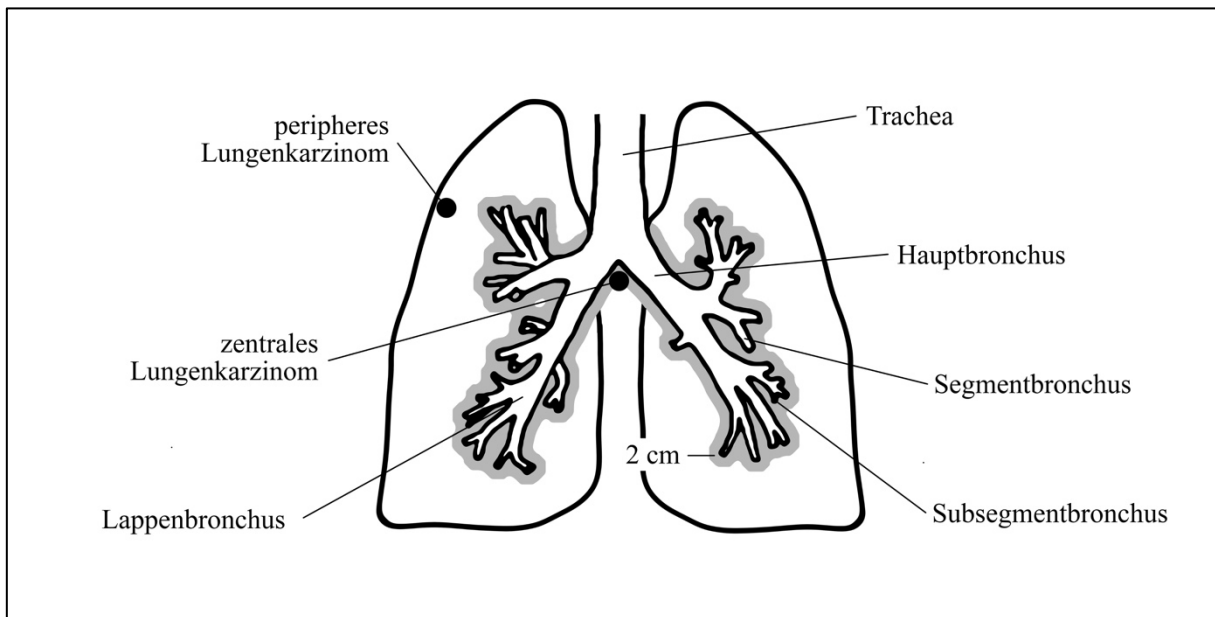
Zusätzlich erfolgte die volumetrische Konturierung der Tumore im Lungenfenster mit dem Softwareprogramm MIM Maestro® (MIM Software Inc.; Ohio, USA). Zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt wurde jeweils das GTV (gross tumor volume) im Lungenfenster bestimmt. Die Konturierung wurde manuell in jeder einzelnen CT-Schnittebene mit einer Schichtdicke von 3 mm durchgeführt und anschließend mithilfe des Softwareprogramms zu einem Volumen berechnet. Abbildung 3 zeigt eine solche Schnittebene, wobei die pinkfarbene Tumordemarkierung die manuelle Konturierung darstellt. Durch die Addition der Konturen in den einzelnen Ebenen im Abstand von 3 mm ergibt sich somit das Tumolvolumen.



**Abb. 3: Exemplarische Volumetrie eines Tumors im rechten Oberlappen in MIM Maestro®**  
Die pinkfarbene Tumordemarkierung zeigt die Konturierung des Tumors in einer exemplarischen Schnittebene.

Konnte der Tumor nicht eindeutig von gesundem Lungengewebe abgegrenzt werden, wurde dies wie folgt bewertet: Tumor aufgrund von Fibrose nicht abgrenzbar.

Es erfolgte eine Stratifizierung der Tumorlokalisation in *peripher* und *zentral*. Als *zentral* wurde der Tumor gemäß RTOG definiert, wenn er sich innerhalb eines Radius von 2 cm vom Bronchialsystem (bronchus intermedius, bronchus segmentalis, bronchus subsegmentalis) befand, ansonsten wurde er als *peripher* eingestuft (siehe Abbildung 4).



**Abb. 4: Differenzierung zwischen peripherer und zentraler Lage**

Die hellgrau hinterlegte Fläche symbolisiert einen Abstand von 2 cm zum Bronchialsystem. Ein entsprechendes Beispiel für ein zentrales und peripheres Lungenkarzinom ist der Skizze zu entnehmen.

Zur Bestimmung des Pneumonitis- und Fibrosegrads wurden zwei Fachärzte für Radiologie hinzugezogen. Diese werteten die Daten unabhängig voneinander aus, um eine Schätzung der Interobserver-Variabilität zu erhalten. Zur Bewertung dieser Variabilität wurde Cohens Kappa (k) berechnet. Der Kappa-Index ermöglicht eine Schätzung des Ausmaßes, in dem zwei Personen gleiche oder ähnliche Urteile abgeben. Dieser Index kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen und wird wie folgt berechnet:

$$k = \frac{p_0 - p_c}{1 - p_c}$$

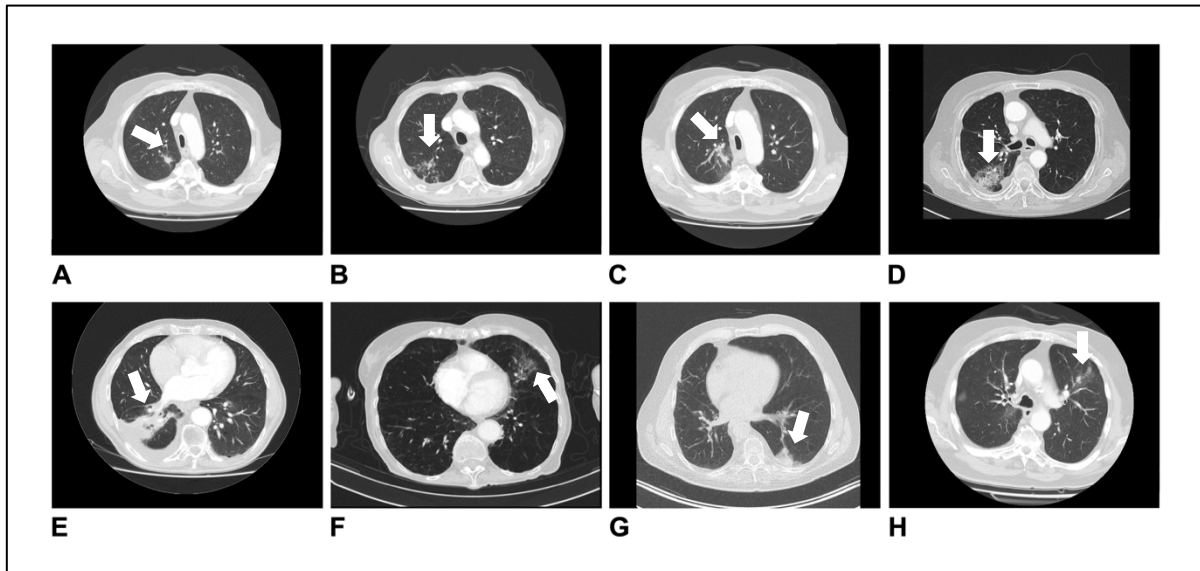
Dabei ist  $p_0$  der Übereinstimmungswert der beiden Schätzer und  $p_c$  die zufällig erwartete Übereinstimmung. Ein Kappa-Index im Bereich von 0,20 – 0,40 bedeutet eine schwache Übereinstimmung,  $k = 0,41 – 0,60$  eine deutliche Übereinstimmung,  $k = 0,61 – 0,80$  eine starke Übereinstimmung und  $k = 0,81 – 1,00$  eine nahezu vollständige Übereinstimmung.

Für die Datenauswertung des Pneumonitis- oder Fibrosegrades wurde bei unterschiedlicher Einschätzung der beiden Radiologen ein Konsens erzielt. Zeigte sich innerhalb der ersten neun Monate nach Bestrahlung eine Konsolidierung, so wurde diese als Pneumonitis und nach zwölf Monaten als Fibrose konstatiert. Tabelle 1 zeigt die verwendete Klassifikation, die auf der Klassifikation von Kimura et al. basiert, jedoch von den Radiologen erweitert und modifiziert wurde (Kimura et al., 2006). Der Begriff *Opazität* wird in der Radiologie für eine röntgenstrahlenundurchlässige Schattierung oder Trübung verwendet.

Pneumonitis Grad	Beschreibung	Zeitraum
0	unauffälliges Parenchym	3, 6 und 9 Monate nach Therapie
1	fleckige Opazität (< 5 cm)	
2	diffuse Opazität (> 5 cm)	
3	fleckig-streifige Parenchymkonsolidierung (< 5 cm)	
4	diffuse Parenchymkonsolidierung (> 5 cm)	ab 12 Monate nach Therapie
5	mass-like fibrosis	
6	scar-like fibrosis	
7	mass-like fibrosis mit Rezidivverdacht und Rezidivverdacht an anderer Lokalisation	
8	scar-like fibrosis mit Rezidivverdacht	
9	kein Tumor	
10	Pseudoprogress	

**Tab. 1: Einteilung der Pneumonitis- und Fibrorestadien nach SBRT**

In der folgenden Abbildung sind die verschiedenen Stadien anhand von Bildern exemplarisch dargestellt.



**Abb. 5: Repräsentative Bilder der Pneumonitis- und Fibrosestadien nach SBRT**

Grad der Pneumonitis 1 (A) bis 4 (D). Mass-like fibrosis (E), scar-like fibrosis (F), mass-like fibrosis mit Rezidivverdacht und Rezidivverdacht an anderer Lokalisation (G), scar-like fibrosis mit Rezidivverdacht (H). Es ist zu erkennen, dass eine Differenzierung zwischen Rezidiv und Fibrose, wie in den Abbildungen G und H dargestellt, schwierig ist.

## 6.6 Datenerfassung und -auswertung

Die Datenerhebung umfasste die Sichtung der Patientenakten mit Bestrahlungsplänen, Untersuchungsergebnissen und Bildmaterial der Vor- und Nachuntersuchungen. Die Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel aufbereitet und pseudonymisiert erfasst. Dabei wurden Basischarakteristika wie Alter und Geschlecht sowie die in Abschnitt 6.1 genannten Kenngrößen erfasst. In Zusammenarbeit mit dem saarländischen Krebsregister wurden initial fehlende Daten, insbesondere zum Überleben und zum Rezidivverdacht, komplettiert. Das Studienkollektiv wurde in zwei Kohorten unterteilt: Es wurde unterschieden zwischen Patienten im Stadium I und II sowie Patienten mit Oligometastasierung, wobei letztere anhand einer Einteilung nach Guckenberger et al. klassifiziert wurden (Guckenberger et al., 2020; siehe Anhang). Die Datenauswertung erfolgte getrennt für diese beiden Gruppen, mit Ausnahme des Pneumonitisrisikos, für das keine Unterscheidung getroffen wurde.

Die Berechnung der BED10 erfolgte basierend auf dem linearquadratischen Modell mit der Formel:

$$\text{BED10} = D * \left( \frac{1 + d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right)$$

Dabei steht D für die Gesamtdosis und d für die Dosis pro Fraktion. Ein alpha/beta-Verhältnis von 10 wurde verwendet. Die biologisch wirksame Dosis ist ein Berechnungskonzept, das die tatsächliche Wirkung der Strahlung auf das Gewebe bei einer Einzeldosis von 10 Gray berücksichtigt. Die Anwendung von BED10 in der Stereotaxie des Lungenkarzinoms ermöglicht es, die biologische Wirkung der Bestrahlung auf den Tumor und das umgebende Gewebe zu quantifizieren. Da Tumore unterschiedlich auf Bestrahlung reagieren und sich das umliegende Gewebe unterschiedlich schnell regeneriert, hilft die Berücksichtigung biologischer Effekte, eine genauere Vorstellung von der Wirksamkeit der Bestrahlung und dem Risiko von Nebenwirkungen für das umliegende Gewebe zu bekommen.

Die primären Endpunkte dieser Studie umfassten das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Das Gesamtüberleben wurde als Zeitintervall vom letzten Tag der SBRT bis zum Tod oder bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit ermittelt. Das progressionsfreie Überleben wurde vom letzten Tag der SBRT bis zu einer Tumolvolumenzunahme von  $\geq 20\%$  in der CT-Bildgebung berechnet. Sekundäre Endpunkte waren weitere das Tumorsprechen beeinflussende Faktoren wie *Alter, Geschlecht, Charlson-Index, Pack years, FEV1, GTV zu Bestrahlungsbeginn, Tumordurchmesser, Gesamtdosis, BED10, höchster Pneumonitiscore* und *Histologie*.



## 6.7 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistic (Version 28.0.1.0; Chicago, USA) ausgewertet. Die Grafiken zum Gesamtüberleben und zum progressionsfreien Überleben wurden mit dem Kaplan-Meier-Schätzer erstellt. Für den Vergleich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens zwischen den Gruppen mit Stadium I/II und Oligometastasierung wurde der Log-Rank-Test verwendet. Univariate Cox-Regressionsanalysen wurden zur Ermittlung prädiktiver Faktoren für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert kleiner als 0,05 festgelegt. Für statistisch signifikante prädiktive Faktoren wurde zusätzlich eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden Hazard Ratio (HR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) berechnet. Prädiktive Faktoren waren *Alter*, *Geschlecht*, *Charlson-Index*, *Pack years*, *FEV1*, *GTV zu Bestrahlungsbeginn*, *Tumordurchmesser*, *Gesamtdosis*, *BED10*, *höchster Pneumonitisscore* und *Histologie*.

Der Chi-Quadrat-Koeffizient wurde verwendet, um die Korrelation zwischen Pneumonitis- bzw. Fibrosescore und den nominalen Parametern *Fraktionen*, *Charlson-Index* und *Geschlecht* zu berechnen. Der Eta-Koeffizient  $\eta^2$  wurde für die Korrelation zwischen Pneumonitis- bzw. Fibrosescore und den metrischen Parametern *GTV zu Behandlungsbeginn*, *Tumordurchmesser*, *Pack years*, *Alter*, *FEV1*, *Gesamtdosis* und *BED10* verwendet.

Der Korrelationskoeffizient  $r$  wurde nach Pearson berechnet, um die Beziehung zwischen *BED10* und der Abnahme des Tumordurchmessers und -volumens zu analysieren.

## 7 Ergebnisse

Es erfolgte die retrospektive Analyse von insgesamt 105 Patienten, die zwischen 2015 und 2020 eine SBRT erhielten. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt.

Patientencharakteristika	Gesamtkollektiv
<b>Anzahl Patienten insgesamt, n</b>	105
Stadium I und II (zwei Patienten mit synchronem Lungenkarzinom)	75
Stadium Oligometastasierung (sechs Patienten mit zwei Tumorlokalisationen, ein Patient mit drei primären Tumoren)	30
<b>Alter, Jahre</b>	
Mittelwert	71
Spannweite	53 – 88
<b>Geschlecht, n</b>	
weiblich	35
männlich	70
<b>Histologie, n</b>	
Adenokarzinom	38
Plattenepithelkarzinom	44
nicht spezifiziert	4
ohne histologische Sicherung	29
<b>T-Stadium, n</b>	
T1	50
T2	20
T3	7
T4	38
<b>Karnofsky-Index, n (%)</b>	
70 %	26
80 %	36
90 %	22
<b>Charlson-Komorbiditätsindex</b>	
Median	6
Spannweite	3 – 14
<b>FEV1 (% Soll)</b>	
Mittelwert ± SD	1,5 l ± 0,7
<b>Lokalisation, n</b>	
zentral	27
peripher	88

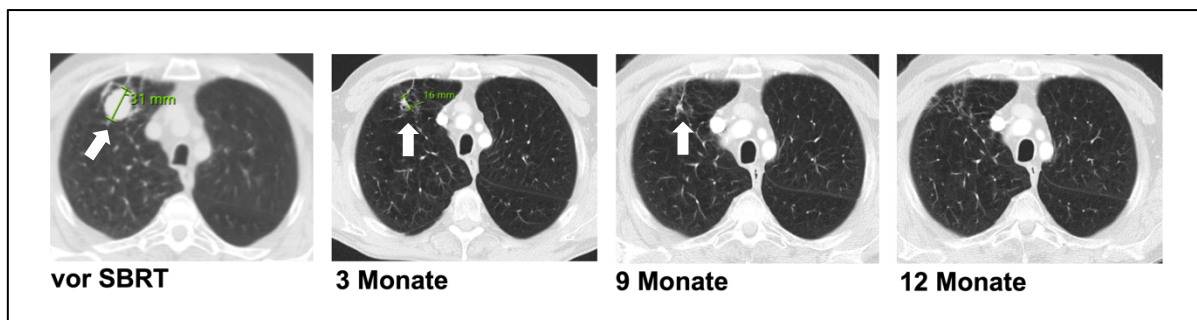
**Tab. 2: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs**

Unter den Patienten gab es acht Fälle mit zwei Tumoren und einen Fall mit drei Lungenkarzinomen. Diese gehen als Einzelfälle in die Berechnung ein. Nach den GOLD Kriterien zur Einteilung der COPD

wurde bei 15 Patienten eine milde (GOLD I) bis moderate (GOLD II) COPD beschrieben, während bei 36 Patienten eine schwere bis sehr schwere Einschränkung der Lungenfunktion (GOLD III bis IV) vorlag. Häufige Begleiterkrankungen umfassten COPD, koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit und andere Karzinome.

## 7.1 Stadium I und II

Bei insgesamt 75 Patienten wurden die Stadien I (n = 67) und II (n = 10 [nur N0]) diagnostiziert. Zwei Patienten hatten jeweils zwei synchrone Lungenkarzinome. Von den Patienten wurden 50 dem Stadium T1, 20 dem Stadium T2 und 7 dem Stadium T3 gemäß der im Anhang beschriebenen Tumorklassifikation nach TNM zugeordnet. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 14,1 Monate. Der mediane Charlson-Index lag bei 7 (Spannweite 4 – 14). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Jahr 2022 waren 20 Patienten verstorben, 55 Patienten lebten noch. Eine lokale Tumorkontrolle wurde in 96 % der Fälle nach durchschnittlich  $4 \pm 6,1$  Monaten (Spannweite 1 – 35 Monate) erreicht. Insgesamt wurde 29-mal eine Complete Response (38 %) (Fallbeispiel siehe Abbildung 6), 14-mal eine Stable Disease (18 %) und 24-mal eine Partial Response (31 %) erzielt.

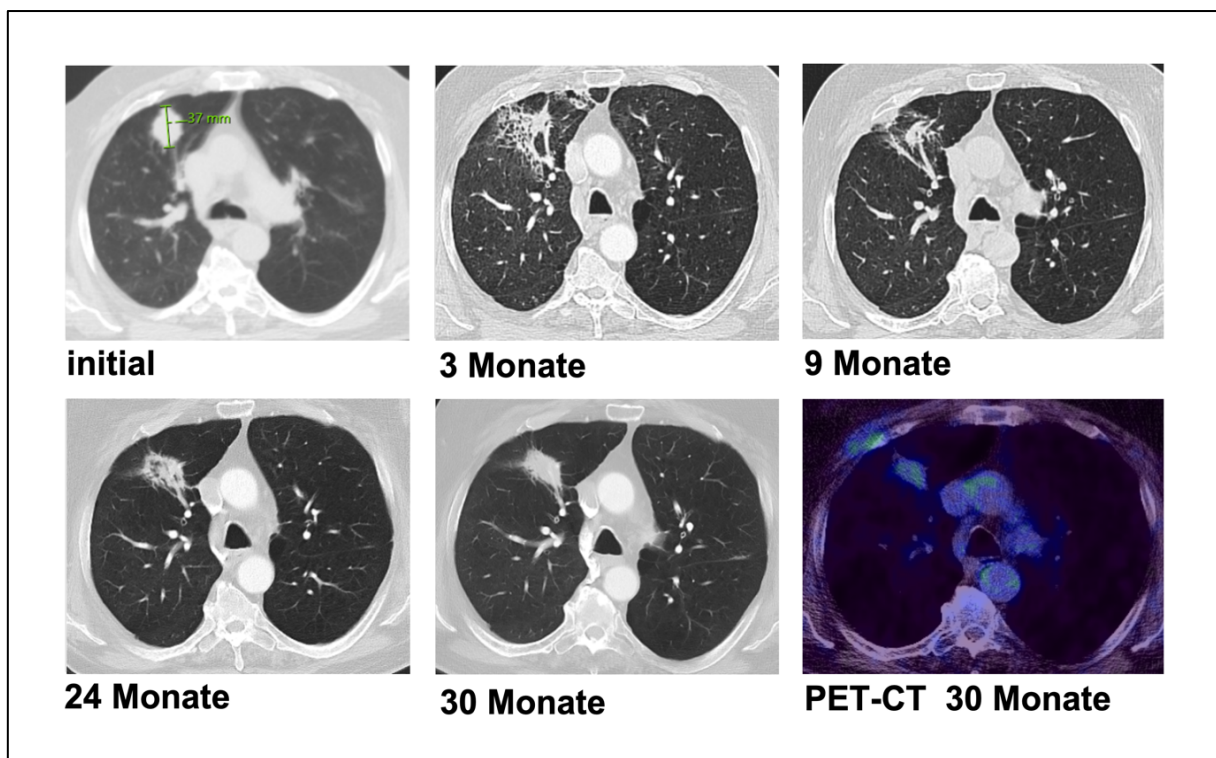


**Abb. 6: Idealtypisches Ansprechen eines Adenokarzinoms im rechten Oberlappen nach SBRT (3 x 15 Gy umschließend)**

**Zu Beginn misst der Tumor 31 mm. Nach drei Monaten hat sich der Tumordurchmesser halbiert und nach zwölf Monaten ist kein Tumor mehr nachweisbar.**

Bei sieben Patienten konnte das Tumoransprechen aufgrund fehlender Verlaufskontrollen nicht beurteilt werden. Drei Patienten zeigten einen Progress (Progressive Disease). Der Progress trat im Durchschnitt nach  $20 \pm 18,4$  Monaten auf. Die mediane BED10 betrug 112,5 Gy (Spannweite 105 – 180 Gy). Folgende Fraktionisierungsschemata (Prozentangabe  $\hat{=}$  umschließende Isodose) wurden appliziert:

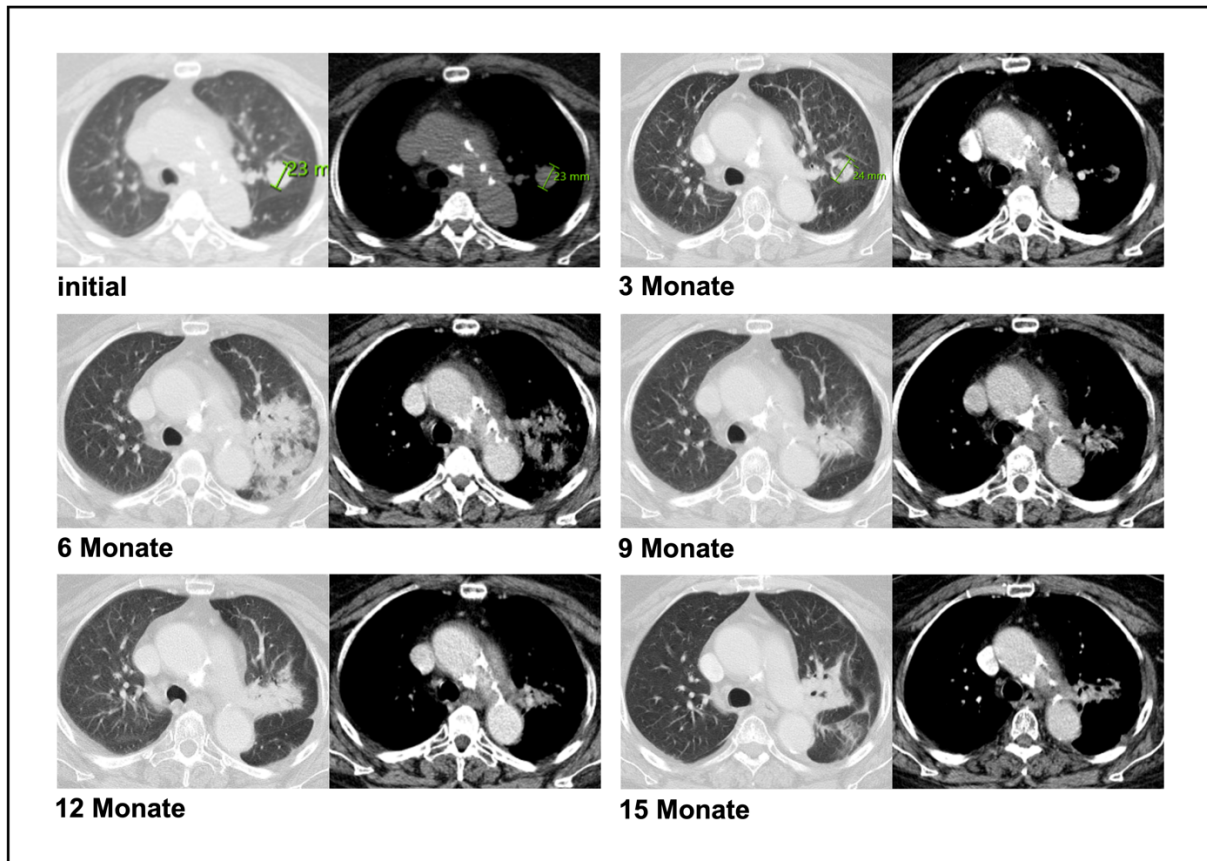
8 x 7,5 Gy (80 %; n = 13), 4 x 12 Gy (80 %; n = 23), 5 x 12 Gy (80 %; n = 17), 3 x 15 Gy (66,7 %; n = 21) und in drei Fällen andere Schemata. Im Verlauf wurde bei 24 von 75 Patienten (32 %) der Verdacht auf ein Lokalrezidiv geäußert (Fallbeispiel siehe Abbildung 7), der sich jedoch nur in drei Fällen (4 %) bestätigte. In den übrigen 21 Fällen wurde der Verdacht auf ein Lokalrezidiv entweder durch FDG-PET (n = 8), Bronchoskopie (n = 6), Kombination von FDG-PET und Bronchoskopie (n = 6) oder durch abwartendes Vorgehen ohne FDG-PET-Bildgebung (n = 1) ausgeräumt.



**Abb. 7: Patient mit NSCLC im rechten Oberlappen mit Konsolidierung**

Zwischen 24 und 30 Monaten nach SBRT kam es zu einer zunehmenden Konsolidierung in der ehemaligen Tumorregion. Die daraufhin durchgeführte FDG-PET/CT ergab keinen Anhalt für ein Tumorrezidiv (blau = niedrige Aktivität, weiß = spräche für eine hohe Aktivität).

Eine durchschnittliche Reduktion des Tumordurchmessers um 60 % (SD  $\pm$  38 %) und des Tumolvolumens um 74 % (SD  $\pm$  55 %) konnte durch die SBRT festgestellt werden. Aufgrund einer RILT war bei 24 Patienten der lokale Tumorstatus zeitweise nicht sicher beurteilbar, bei 18 Patienten war dies bei mehr als zwei Kontrollbildern nicht möglich (Fallbeispiel siehe Abbildung 8).



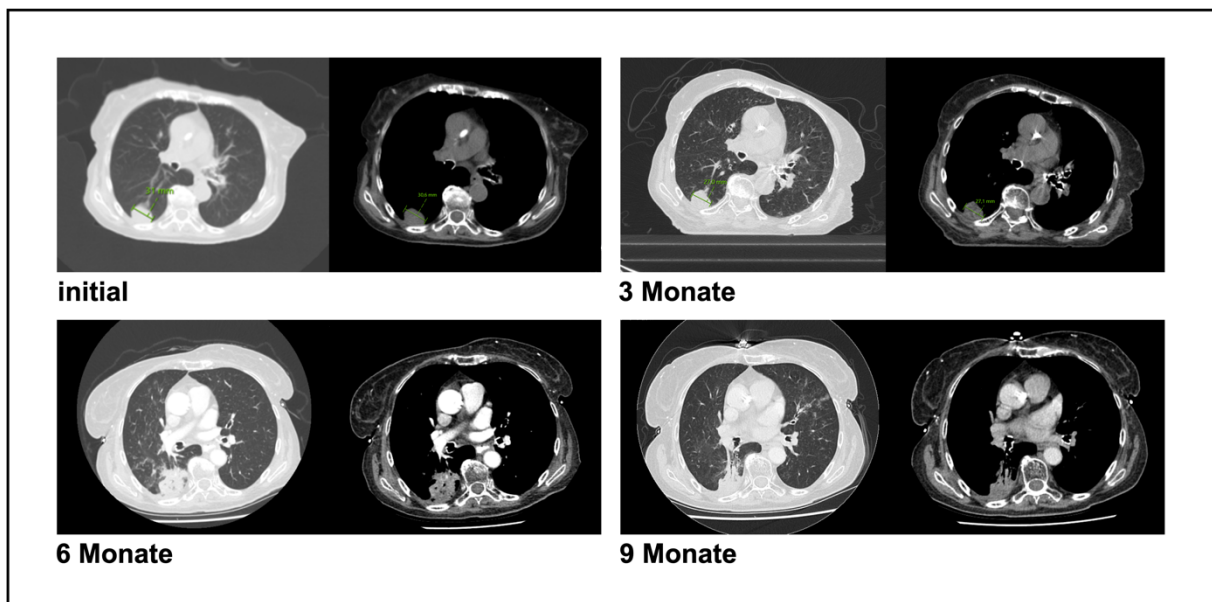
**Abb. 8: Patient mit NSCLC im linken Oberlappen mit RILT**

Drei Monate nach SBRT eindeutige, beginnende Tumorrückbildung. Bei der Nachkontrolle nach sechs Monaten ausgeprägte RILT (Score von 4, die auch klinisch symptomatisch war und mit Glukokortikoiden behandelt wurde). Nachfolgend Rückbildung der RILT. Das Weichteilfenster kann wichtige Hinweise auf ein mögliches Lokalrezidiv geben (in diesem Fall kein suspekter Befund).

Metastasen traten im Verlauf pulmonal (n = 11), cerebral (n = 1), ossär (n = 6), hepatisch (n = 1) und in den Nebennieren (n = 2) auf.

## 7.2 Patienten mit oligometastasierter Erkrankung

30 Patienten wiesen eine oligometastasierte Erkrankung auf. Sechs Patienten hatten zwei Tumorlokalisationen und ein Patient hatte drei primäre Lungentumore (insgesamt 38 Tumorkläsionen). Der Charlson-Index lag im Durchschnitt bei 5,5 (Spannweite 3 – 11). 14 Patienten verstarben während der Phase der Datenerhebung (47 %). Eine lokale Tumorkontrolle wurde 30-mal erreicht. Eine Complete Response trat 15-mal, eine Stable Disease 7-mal (Fallbeispiel siehe Abbildung 9) und eine Partial Response 8-mal auf. In sieben Fällen wurde ein Progress beobachtet. Im Durchschnitt trat der Progress  $9 \pm 4,7$  Monate nach SBRT auf (Spannweite 2 – 17 Monate). Bei einem Patienten konnte das Tumorsprechen aufgrund fehlender Verlaufsbildgebung nicht beurteilt werden.



**Abb. 9: Patient mit NSCLC im Stadium der Oligometastasierung**

**Drei Monate nach SBRT Stable Disease. Bei der Nachkontrolle nach sechs Monaten war der Tumor wegen Pneumonitis Grad 3 nicht mehr beurteilbar.**

Die mediane BED10 betrug 79,2 Gy (Spannweite 35,7 – 112,5 Gy). Drei verschiedene Fraktionierungsschemata (Prozentangabe  $\hat{=}$  umschließende Isodose) wurden benutzt: 3 x 12 Gy (80 %; n = 14), 4 x 12 Gy (80 %; n = 7), 5 x 7 Gy (60 %; n = 9) und sonstige in acht Fällen. Im Median nahmen der Tumordurchmesser um 49 % (SD  $\pm$  57 %) und das Tumolvolumen um 47 % (SD  $\pm$  118 %) ab.

Im Kollektiv der oligometastasierten Tumorerkrankung wurden pulmonale (n = 8), cerebrale (n = 6), ossäre (n = 3), lymphatische (n = 1) und adrenale (n = 1) Metastasen gefunden. In drei Fällen wurden Metastasen an anderen Stellen nachgewiesen.

Eine Einteilung der Oligometastasierung (OMD) in verschiedene Stadien wurde nach Guckenberger et al. vorgenommen (Guckenberger et al., 2020) (siehe Klassifikation der OMD nach Guckenberger im Anhang). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Anzahl der Patienten in den verschiedenen OMD-Kategorien.

Einteilung OMD	n
<b>De-novo oligometastatic disease (de novo oligometastatische Erkrankung)</b>	
synchronous oligometastatic disease (synchrone oligometastatische Erkrankung)	5
metachronous oligorecurrence (metachrones Oligorezidiv)	10
metachronous oligoprogression (metachrone Oligoprogression)	1
<b>Repeat oligometastatic disease (wiederholte oligometastatische Erkrankung)</b>	
Repeat oligorecurrence (wiederholtes Oligorezidiv)	5
Repeat oligoprogression (wiederholte Oligoprogression)	7
Repeat oligopersistance (wiederholte Oligopersistenz)	0
<b>Induced oligometastatic disease (induzierte oligometastatische Erkrankung)</b>	
Induced oligorecurrence (induziertes Oligorezidiv)	1
Induced oligoprogression (induzierte Oligoprogression)	1
Induced oligopersistance (induzierte Oligopersistenz)	0

**Tab. 3: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen OMD-Kategorien**

### 7.3 Überlebenszeitanalyse

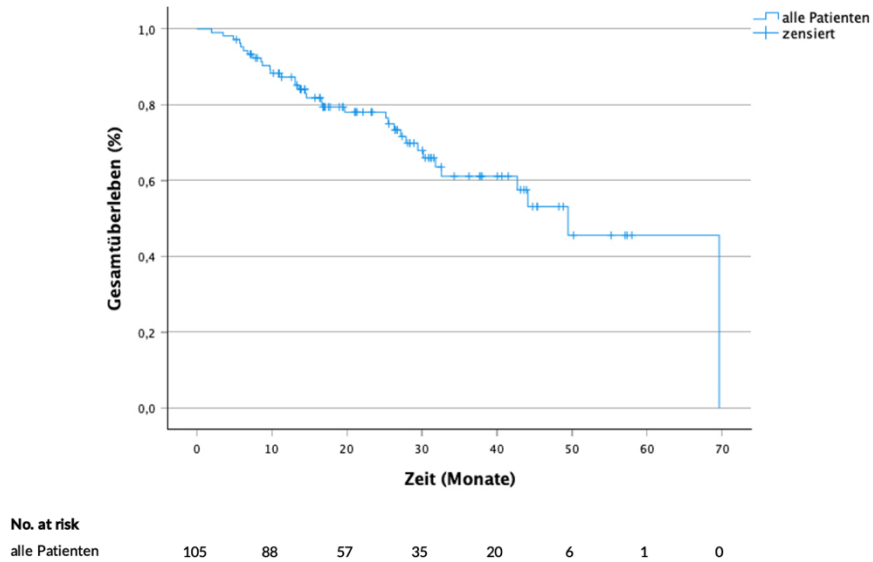
Die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen 87,3 % (3,3 % SE), 78,0 % (4,3 % SE) und 45,5 % (9,5 % SE) (Abbildung 10). Im Mittel überlebten die Patienten 46,1 Monate (95 % CI 39,7 – 52,6). Das 1-Jahres- und 2-Jahres-Überleben war in der Gruppe der Patienten mit Stadium I und II höher als in der Gruppe mit oligometastasierter Erkrankung (93,2 % vs. 72,6 %; 85,0 % vs. 60,9 %). Patienten im Stadium I und II überlebten im Mittel 49 Monate (95 % CI 41,3 – 56,7), Patienten mit Oligometastasen 33 Monate (95 % CI 24,3 – 41,8). Das mediane Gesamtüberleben betrug 49,5 Monate (95 % CI 40,7 – 58,2). 34 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Auffällig war, dass die beiden Variablen *Stadium I und II* sowie das *Stadium der Oligometastasierung* statistisch signifikant mit dem Gesamtüberleben korrelierten ( $p = 0,01$ ).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 38 Monate (95 % CI 33,0 – 43,1). Das Überleben nach ein und zwei Jahren betrug 76,2 % (4,5 % SE) bzw. 64,5 % (5,3 % SE) (Abbildung 11). Bei 36 Patienten wurde ein Progress festgestellt.

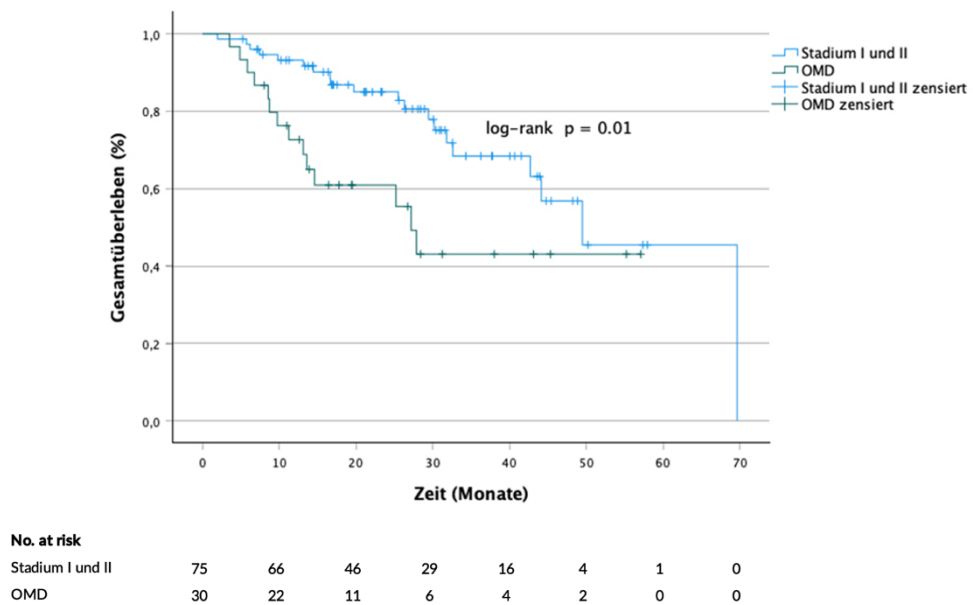
Die Variablen *Stadium I und II* sowie das *Stadium der Oligometastasierung* hatten einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ( $p < 0,001$ ).



A.



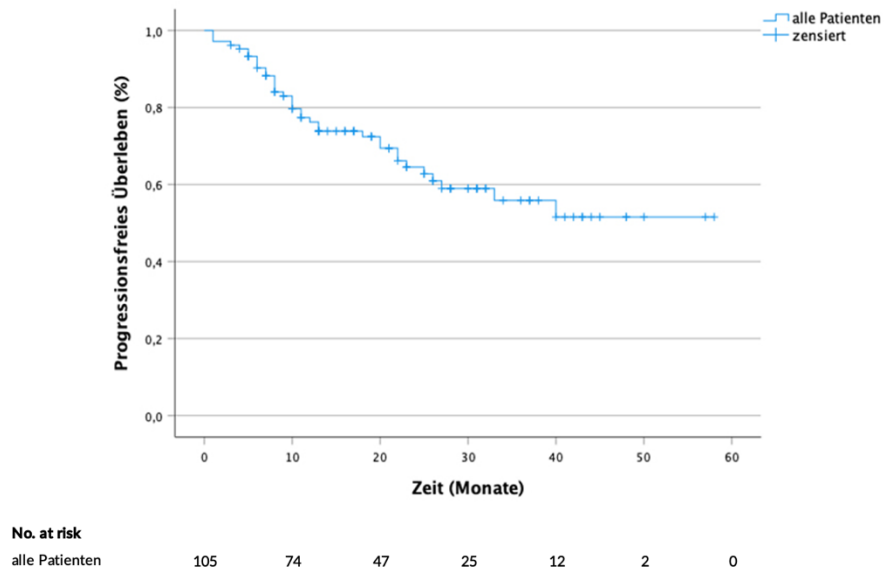
B.



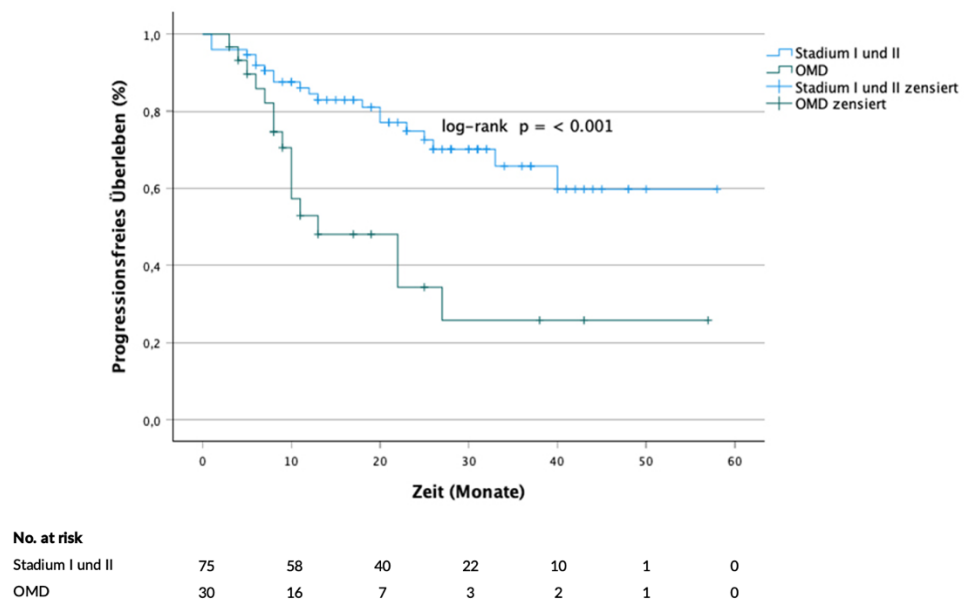
**Abb. 10: Gesamtüberleben für alle Patienten und getrennt nach Stadium I und II sowie Oligometastasierung (OMD)**

Zensierungen (Studienteilnehmer mit unbekanntem Status) werden durch vertikale Markierungen dargestellt. Unterhalb der Graphik ist die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten angegeben.

A.



B.



**Abb. 11: Progressionsfreies Überleben für alle Patienten und getrennt nach Stadium I und II sowie Oligometastasierung (OMD)**

Zensurierungen (Studienteilnehmer mit unbekanntem Status) werden durch vertikale Markierungen dargestellt. Unterhalb der Graphik ist die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten angegeben.

Die univariate Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte folgende Ergebnisse: Die untersuchten Faktoren *GTV zu Bestrahlungsbeginn* (HR 1,05; 95 % CI 1,02 – 1,07;  $p < 0,001$ ), *Gesamtdosis* (HR 0,94; 95 % CI 0,90 – 0,99;  $p = 0,012$ ) und *höchster Pneumonitisscore* (HR 0,77; 95 % CI 0,68 – 0,88;  $p < 0,001$ ) zeigten alle statistisch signifikante Ergebnisse. Auch die Variable *Gesamtdosis* erwies sich in der multivariaten Analyse als statistisch signifikant (HR 0,78; 95 % CI 0,66 – 0,92;  $p = 0,004$ ).

Die gleichen drei Faktoren – *GTV zu Bestrahlungsbeginn*, *höchster Pneumonitisscore* und *Gesamtdosis* – waren auch für das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant: das *GTV* mit HR 1,03; 95 % CI 1,00 – 1,05;  $p = 0,005$ , die *Gesamtdosis* mit HR 0,95; 95 % CI 0,91 – 0,99;  $p = 0,021$  und der *höchste Pneumonitisscore* mit HR 0,80; 95 % CI 0,71 – 0,91;  $p < 0,001$ . Diese drei Faktoren wurden anschließend mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse auf ihre statistische Signifikanz getestet. Lediglich die *Gesamtdosis* erwies sich in der multivariaten Analyse erneut als statistisch signifikant (HR 0,84; 95 % CI 0,72 – 0,98;  $p = 0,028$ ) (Tabelle 4).

	OS				PFS			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse		Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert
Alter	1,01 (0,97 – 1,05)	0,60			1,01 (0,97 – 1,05)	0,72		
Geschlecht	1,09 (0,53 – 2,2)	0,82			1,05 (0,53 – 2,11)	0,88		
Charlson-Index	1,00 (0,85 – 1,18)	0,99			1,09 (0,91 – 1,30)	0,36		
Pack years	1,00 (0,97 – 1,03)	0,97			1,00 (0,97 – 1,03)	0,98		
FEV1	0,68 (0,38 – 1,23)	0,20			0,69 (0,37 – 1,26)	0,23		
GTV bei Bestrahlungsbeginn	1,05 (1,02 – 1,07)	<b>&lt;0,001</b>	1,06 (1,00 – 1,12)	0,06	1,03 (1,00 – 1,05)	<b>0,005</b>	1,05 (0,99 – 1,10)	0,096
Tumordurchmesser	1,03 (0,99 – 1,06)	0,11			1,02 (0,98 – 1,05)	0,24		
Gesamtdosis	0,94 (0,90 – 0,99)	<b>0,012</b>	0,78 (0,66 – 0,92)	<b>0,004</b>	0,95 (0,91 – 0,99)	<b>0,021</b>	0,84 (0,72 – 0,98)	<b>0,028</b>
BED10	0,99 (0,97 – 1,00)	0,10			0,99 (0,97 – 1,00)	0,10		
Höchster Pneumonitisscore	0,77 (0,68 – 0,88)	<b>&lt;0,001</b>	0,79 (0,52 – 1,20)	0,27	0,80 (0,71 – 0,91)	<b>&lt;0,001</b>	0,79 (0,51 – 1,21)	0,28
Histologie	1,02 (0,46 – 2,25)	0,97			0,87 (0,39 – 1,92)	0,72		

**Tab. 4: Univariate und multivariate Faktorenanalyse bezüglich Gesamtüberlebens (OS) und progressionsfreien Überlebens (PFS)**

## 7.4 Auswertung der Nebenwirkungen nach SBRT

Die Nebenwirkungen nach SBRT wurden gemäß RTOG beurteilt (Cox et al., 1995). Bei 83 Patienten traten im Verlauf keine Nebenwirkungen auf. Grad 1 mit leichten Symptomen wie trockenem Husten wurde 13-mal beobachtet, Grad 3 mit starken Nebenwirkungen trat 12-mal auf und Grad 4 mit lebensbedrohlichen Nebenwirkungen mit schwerer respiratorischer Insuffizienz wurde in drei Fällen beobachtet. Es wurde kein Grad 2 oder Grad 5 diagnostiziert.

Die klinische Pneumonitis korrelierte nicht mit dem Grad der Pneumonitis, der auf der CT-Bildgebung basiert ( $p = 0,16$ ).

## 7.5 Pneumonitis- und Fibrosescore

Insgesamt wurden 719 CT-Bilder von jeweils zwei unabhängigen Radiologen bezüglich der Pneumonitisausprägung ausgewertet. In 88 % der Fälle stimmten die zwei Fachärzte überein (Interobserver-Variabilität gleich 88 %). Der Cohens Kappa-Wert betrug 0,82 ( $p < 0,001$ ). Bis zu neun Monate nach SBRT wurde bei 21 Patienten der höchste radiologische Score (diffuse Konsolidation von  $> 5$  cm) beobachtet.

60 % aller CT-Aufnahmen zeigten akute oder späte Parenchymveränderungen. In 48 % der Fälle war das Parenchym in den ersten neun Monate unauffällig, während in 52 % der Fälle akute parenchymale Veränderungen auftraten. Unter den akuten CT-Veränderungen waren diffuse Parenchymkonsolidierungen am häufigsten (32 %), gefolgt von fleckig-streifigen Parenchymkonsolidierungen (26 %).

Unter den späten parenchymalen Veränderungen war die mass-like fibrosis am häufigsten (44 %), gefolgt von scar-like fibrosis und mass-like fibrosis mit Rezidivverdacht und Rezidivverdacht an anderer Lokalisation (beide jeweils 22 %) (siehe Abbildung 12).

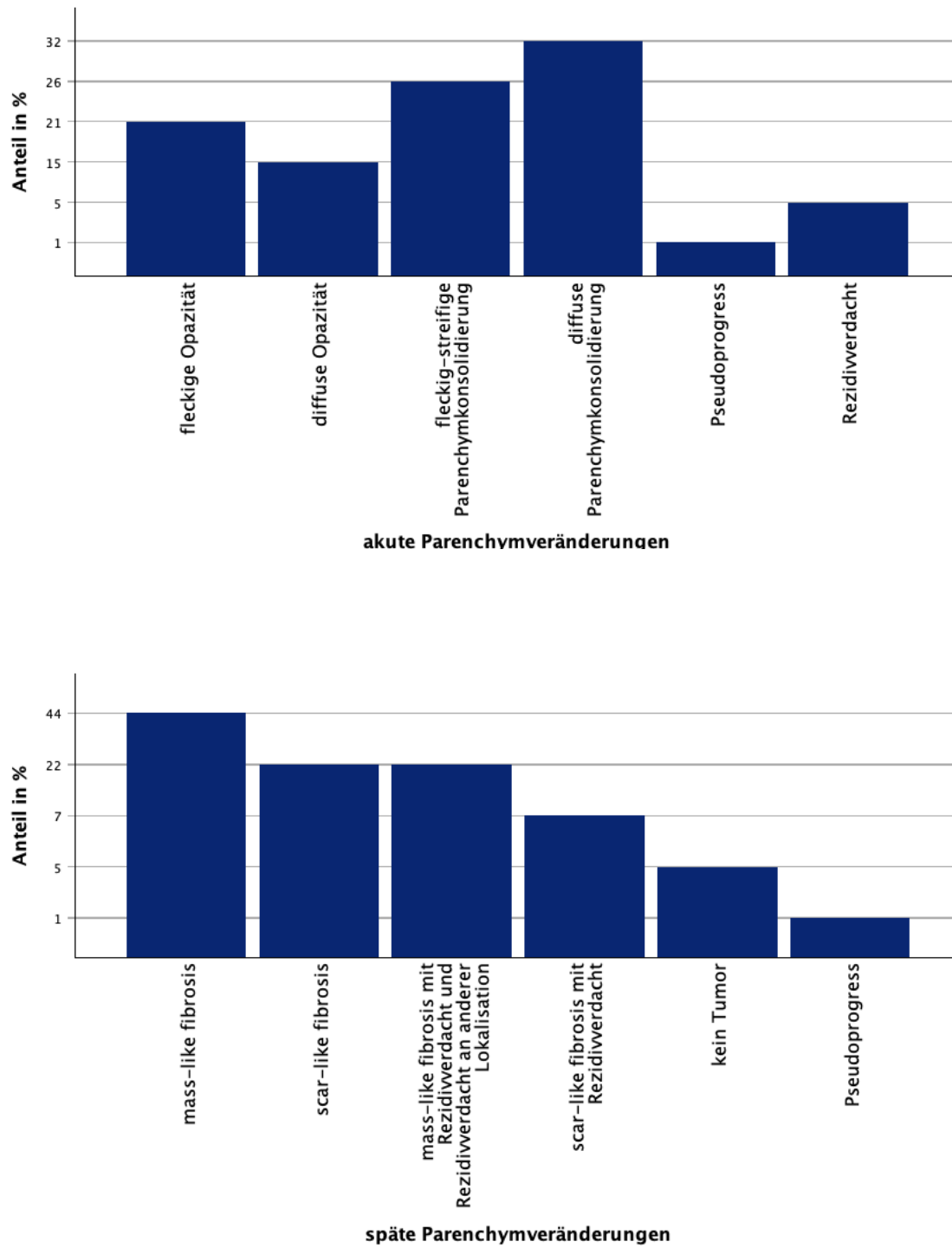


Abb. 12: Akute und späte Parenchymveränderungen

Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen dem höchsten Pneumonitis- bzw. Fibrosescore und Fraktionierungsschemata ( $p = 0,47$ ), Charlson-Index ( $p = 0,47$ ) und Geschlecht ( $p = 0,09$ ) festgestellt. Für den Eta-Koeffizienten wurden folgende Ergebnisse erzielt: Der Tumordurchmesser zu Behandlungsbeginn ( $\eta^2 = 0,04$ ) und Pack years ( $\eta^2 = 0,04$ ) hatten einen geringen Effekt auf den höchsten Pneumonitisscore. Das Alter ( $\eta^2 = 0,13$ ), die Gesamtdosis ( $\eta^2 = 0,09$ ) und die BED10 ( $\eta^2 = 0,07$ ) hatten einen mittelgradigen Effekt. Hingegen hatten das GTV ( $\eta^2 = 0,17$ ) und die FEV1 ( $\eta^2 = 0,16$ ) einen sehr großen Effekt.

In Tabelle 5 sind die Pneumonitis- und Fibrosescores der Radiologen zu sehen, die bei der letzten Verlaufsbildgebung auftraten.

Pneumonitis Grad	Beschreibung	Radiologe 1 (n)	Radiologe 2 (n)
0	unauffälliges Parenchym	19	16
1	fleckige Opazität (< 5 cm)	3	7
2	diffuse Opazität (> 5 cm)	2	1
3	fleckig-streifige Parenchymkonsolidierung (< 5 cm)	5	6
4	diffuse Parenchymkonsolidierung (> 5 cm)	6	5
5	mass-like fibrosis	28	25
6	scar-like fibrosis	18	17
7	mass-like fibrosis mit Rezidivverdacht und Rezidivverdacht an anderer Lokalisation	15	20
8	scar-like fibrosis mit Rezidivverdacht	4	3
9	kein Tumor	4	4
10	Pseudoprogress	0	0

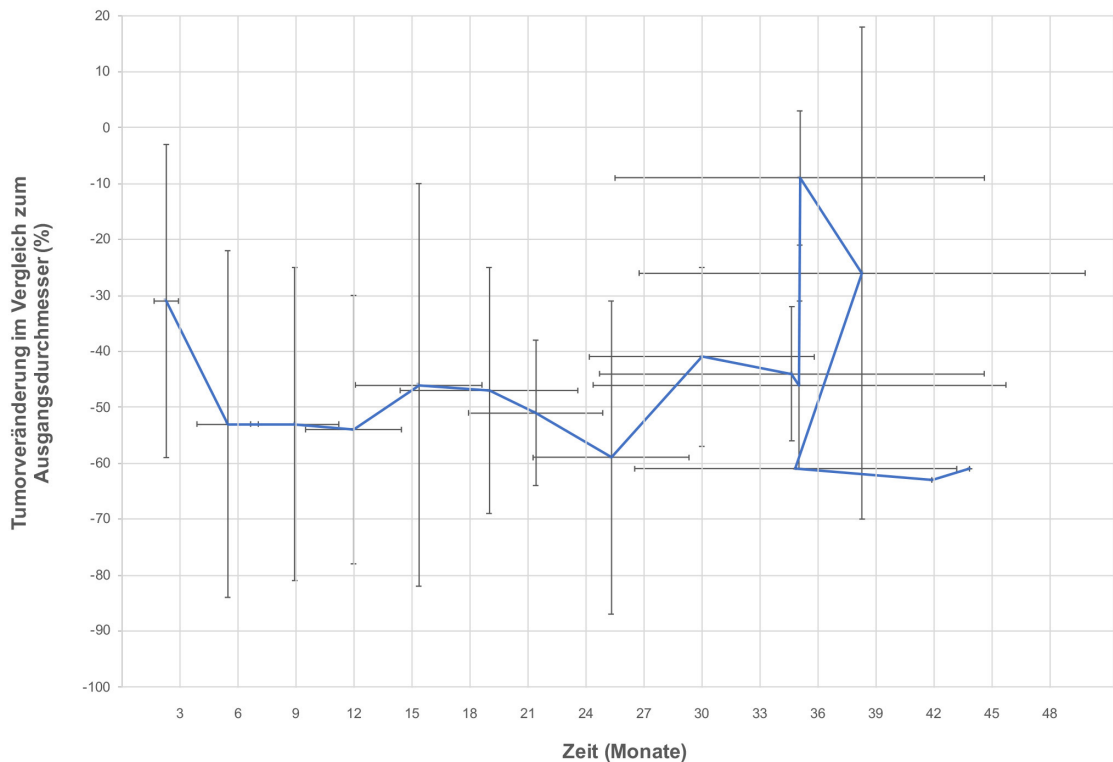
**Tab. 5: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen zuletzt bestimmten Pneumonitis- und Fibrosescores nach Einschätzung der beiden Radiologen**

## 7.6 Auswertung der Tumorregression anhand von Durchmesser und Volumen

Die Entwicklung des Tumordurchmessers und -volumens wurde im Stadium I/II und im Stadium der Oligometastasierung im Abstand von drei Monaten entsprechend den Nachsorgeterminen untersucht. Alle Patienten, einschließlich der Patienten mit RILT, wurden berücksichtigt. Die Auswertung umfasste Mittelwerte und Standardabweichungen des Tumordurchmessers und -volumens zu jedem Nachsorgetermin. Aufgrund der Abweichungen von den geplanten dreimonatigen Intervallen zwischen den Nachsorgeterminen wurden zusätzlich die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Zeiträume zwischen den Planungs-CTs und den Kontroll-CTs berechnet, um die tatsächlichen Abstände genauer beurteilen zu können. Die Abbildungen 13 bis 16 zeigen eine Zunahme der Standardabweichung der Tumorgröße, die auf eine Abnahme der Patientenzahl im Verlauf der Studie zurückzuführen ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Daten jeweils am Ende der Nachbeobachtungszeiträume nur eingeschränkt verwertbar waren, da nur noch Messdaten von ein bis zwei Patienten vorlagen. Diese Abbildungen zeigen auch die Variabilität der Nachsorgeintervalle.



Abbildung 13 zeigt die mittlere Veränderung des Tumordurchmessers über 48 Monate für die Stadien I und II. Insbesondere in den ersten sechs Monaten war eine deutliche initiale Reduktion zu erkennen, die in den folgenden Monaten relativ konstant blieb. Ab dem zehnten Zeitpunkt waren die Messdaten durch starke Unregelmäßigkeiten gekennzeichnet, die auf die Abnahme der Tumoranzahl zurückzuführen waren.

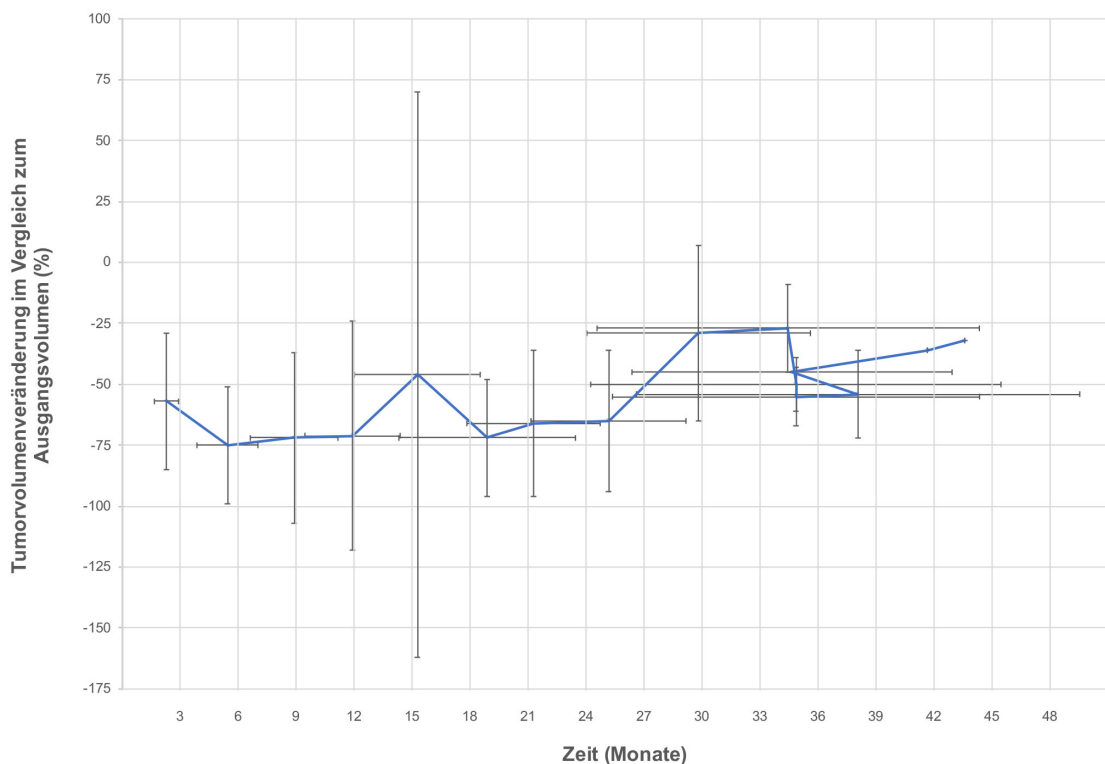


Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Anzahl der Tumore	72	47	28	21	13	8	5	4	2	2	2	2	2	1	1	1
Mittelwert (Veränderung im Durchmesser; %)	-31	-53	-53	-54	-46	-47	-51	-59	-41	-44	-46	-9	-26	-61	-63	-61
SD (Durchmesser)	28	31	28	24	36	22	13	28	16	12	15	12	44	0	0	0
Mittelwert (Zeit in Monaten)	2,2	5,4	8,9	11,9	15,3	18,9	21,3	25,2	29,8	34,5	34,8	34,8	38,1	34,7	41,7	43,6
SD (Zeit in Monaten)	0,6	1,6	2,3	2,5	3,3	4,6	3,5	4,0	5,8	9,9	10,6	9,5	11,5	8,3	0	0

**Abb. 13: Durchschnittliche Tumorverkleinerung im Hinblick auf den Durchmesser bei den Stadien I und II**

Die Standardabweichung über die Zeit und die Veränderung der Tumorgröße sind durch vertikale und horizontale Linien visualisiert.

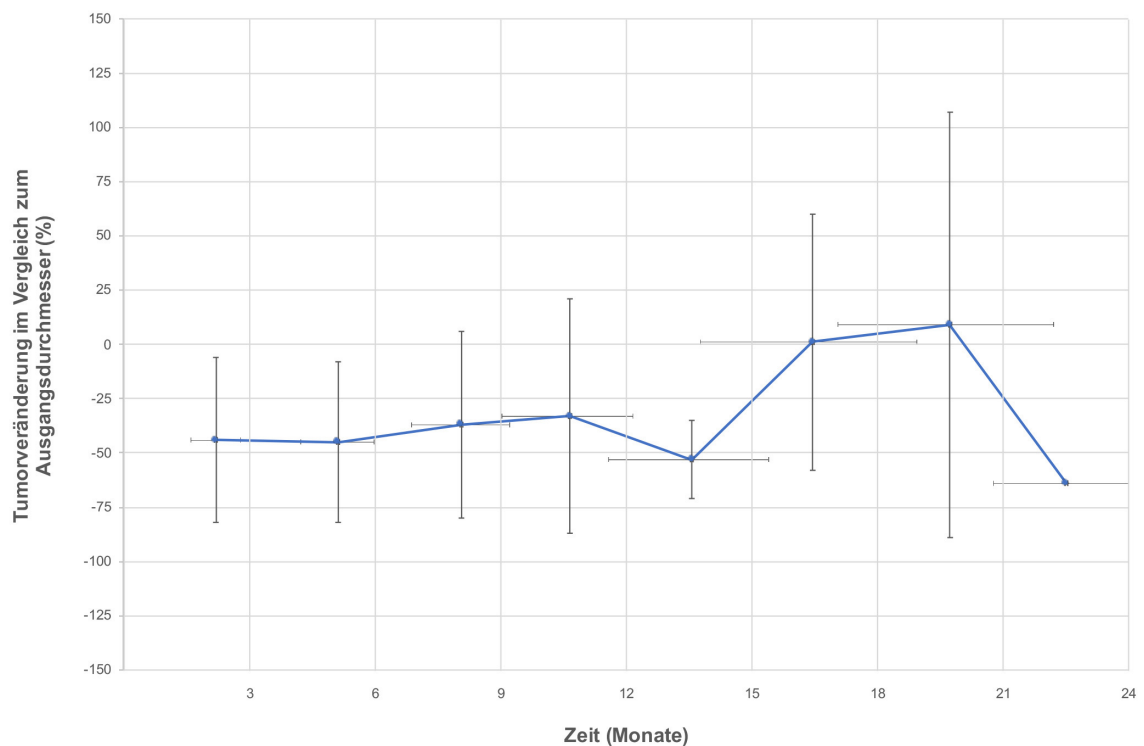
Abbildung 14 illustriert die Daten zur Tumorzvolumenreduktion in den Stadien I und II. Zu Beginn der Beobachtung fiel eine signifikante mittlere Volumenreduktion des Tumors von ca. 57 % nach drei Monaten auf. Im weiteren Verlauf variierte die Volumenreduktion zwischen 46 % und 75 % bezogen auf das Ausgangsvolumen. Zwischen dem 27. und 30. Monat war eine stärkere Zunahme der Tumorzvolumenveränderung zu verzeichnen. Auch hier zeigte sich eine zunehmende Streuung der Messzeitpunkte über die Zeit.



Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Anzahl der Tumore	72	46	28	21	13	8	5	4	2	2	2	2	2	1	1	1
Mittelwert (Volumenveränderung; %)	-57	-75	-72	-71	-46	-72	-66	-65	-29	-27	-50	-55	-54	-45	-36	-32
SD (Volumenveränderung)	28	24	35	47	116	24	30	29	36	18	11	12	18	0	0	0
Mittelwert (Zeit in Monaten)	2,2	5,4	8,9	11,9	15,3	18,9	21,3	25,2	29,8	34,5	34,8	34,8	38,1	34,7	41,7	43,6
SD (Zeit in Monaten)	0,6	1,6	2,3	2,5	3,3	4,6	3,5	4,0	5,8	9,9	10,6	9,5	11,5	8,3	0	0

**Abb. 14: Durchschnittliche Tumorverkleinerung im Hinblick auf das Volumen bei den Stadien I und II**  
**Die Standardabweichung über die Zeit und die Veränderung der Tumorgröße sind durch vertikale und horizontale Linien visualisiert.**

Abbildung 15 gab zu erkennen, dass die durchschnittliche Reduktion des Tumordurchmessers für die ersten vier Zeitpunkte für das Stadium der Oligometastasierung mit Werten zwischen -33 % und -45 % moderat und konstant war. Auffallend war ein deutlicher Anstieg der Reduktion auf -53 % um den 13. Monat, gefolgt von einer unerwarteten Abweichung mit einer Zunahme von 1 % um den 16. Monat. Im 22. Monat war die stärkste durchschnittliche Abnahme mit -64 % zu beobachten. Auch waren die letzten Zeitpunkte nur eingeschränkt auswertbar, da nur noch zwei bzw. ein Tumor vorhanden waren.

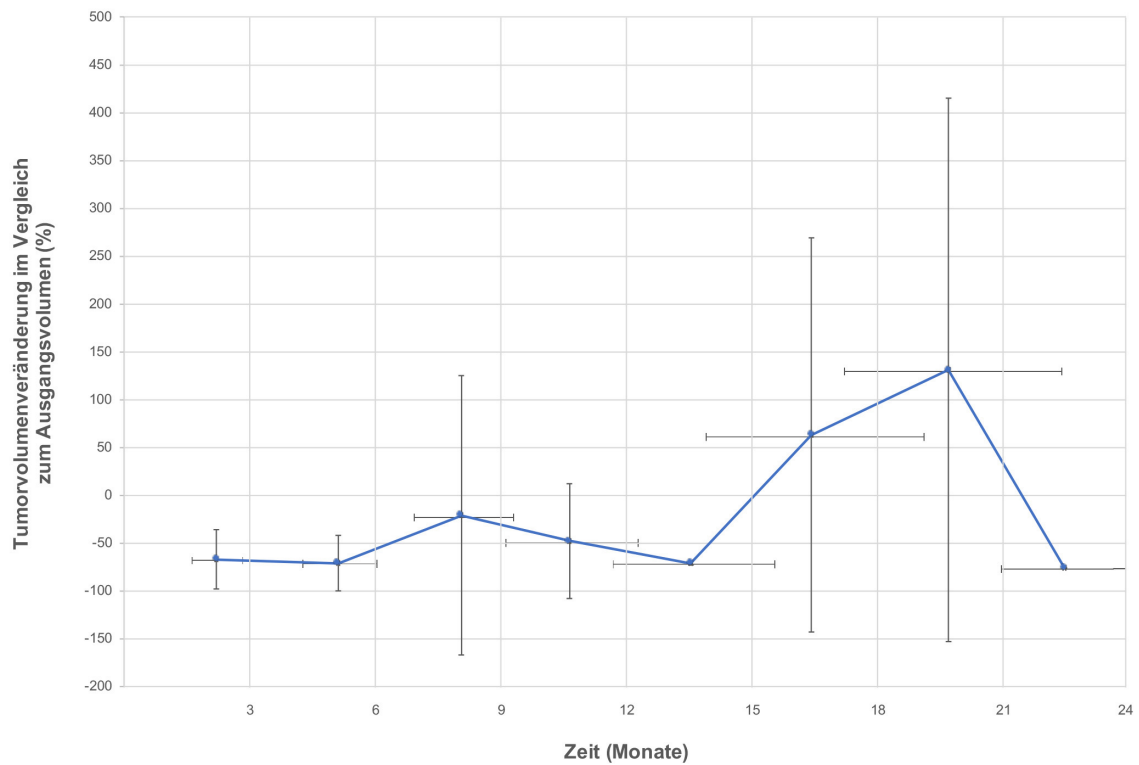


Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7	8
Anzahl der Tumore	37	25	13	7	2	2	2	1
Mittelwert (Veränderung im Durchmesser; %)	-44	-45	-37	-33	-53	1	9	-64
SD (Durchmesser)	38	37	43	54	18	59	98	0
Mittelwert (Zeit in Monaten)	2,2	5,1	8,1	10,7	13,6	16,5	19,8	22,6
SD (Zeit in Monaten)	0,6	0,8	1,2	1,6	1,9	2,6	2,6	1,6

**Abb. 15: Durchschnittliche Tumorverkleinerung im Hinblick auf den Durchmesser für das Stadium der Oligometastasierung**

Die Standardabweichung über die Zeit und die Veränderung der Tumorgröße sind durch vertikale und horizontale Linien visualisiert.

Das Tumorzvolumen im Stadium der Oligometastasierung verzeichnete in den ersten drei Monaten eine Abnahme um 67 % (siehe Abbildung 16). Auffällig war die deutliche Zunahme des mittleren Volumens um 63 % im 16. Monat, gefolgt von einem Maximum von 131 % im 19. Monat und einem Rückgang auf -76 % im 22. Monat.



Zeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7	8
Anzahl der Tumore	37	25	13	7	2	2	2	1
Mittelwert (Volumenveränderung; %)	-67	-71	-21	-48	-71	63	131	-76
SD (Volumenveränderung)	31	29	146	60	2	206	284	0
Mittelwert (Zeit in Monaten)	2,2	5,1	8,1	10,7	13,6	16,5	19,8	22,6
SD (Zeit in Monaten)	0,6	0,8	1,2	1,6	1,9	2,6	2,6	1,6

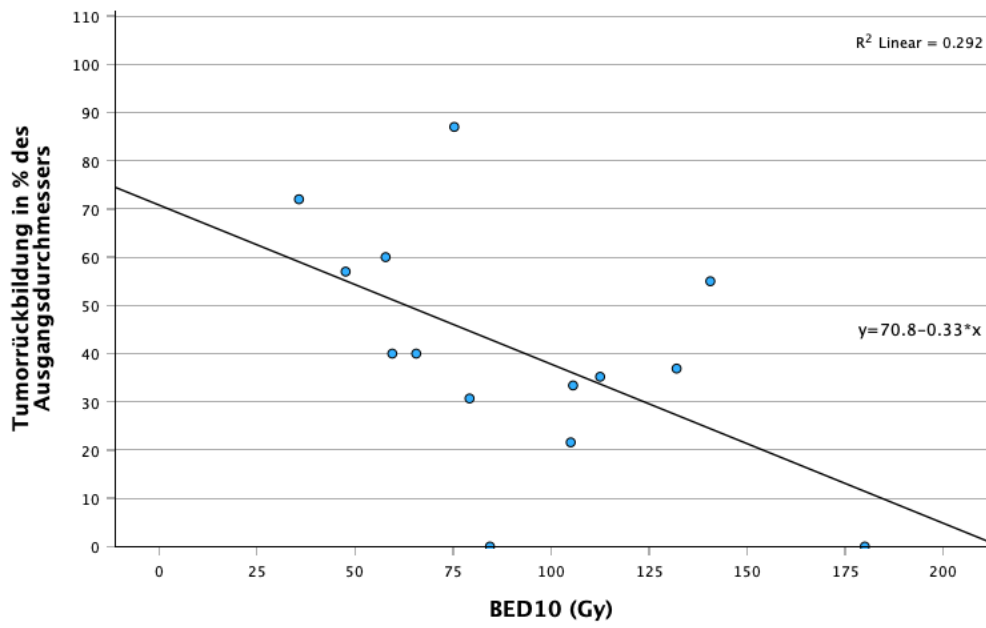
**Abb. 16: Durchschnittliche Tumorverkleinerung im Hinblick auf das Volumen für das Stadium der Oligometastasierung**

Die Standardabweichung über die Zeit und die Veränderung der Tumorgröße sind durch vertikale und horizontale Linien visualisiert.

## 7.7 Einfluss der BED10

Es bestand kein Zusammenhang zwischen BED10 und dem durchschnittlichen Tumorrückgang in Bezug auf den Tumordurchmesser ( $r = 0,09$ ;  $p = 0,36$ ). Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen BED10 und dem durchschnittlichen Tumorrückgang in Bezug auf das Tumolvolumen nachgewiesen werden ( $r = 0,018$ ;  $p = 0,86$ ). In Abbildung 17 ist ein Streudiagramm dargestellt, das den Zusammenhang zwischen BED10 und der Tumorreduktion in Prozent des Ausgangswertes zeigt. Es fiel auf, dass eine negative Korrelation zwischen BED10 und der Tumorverkleinerung bestand. Dies deutet darauf hin, dass eine höhere Strahlendosis im Allgemeinen mit einer größeren Reduktion des Tumordurchmessers und -volumens einhergeht. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  für die lineare Regression war hier mit 0,292 bzw. 0,066 sehr gering, was darauf hindeutet, dass die Strahlendosis allein nur eine begrenzte Vorhersagekraft hinsichtlich der Tumorreduktion hat. Andere, in der Analyse nicht berücksichtigte Faktoren könnten demnach einen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der Tumorreduktion haben.

A.



B.

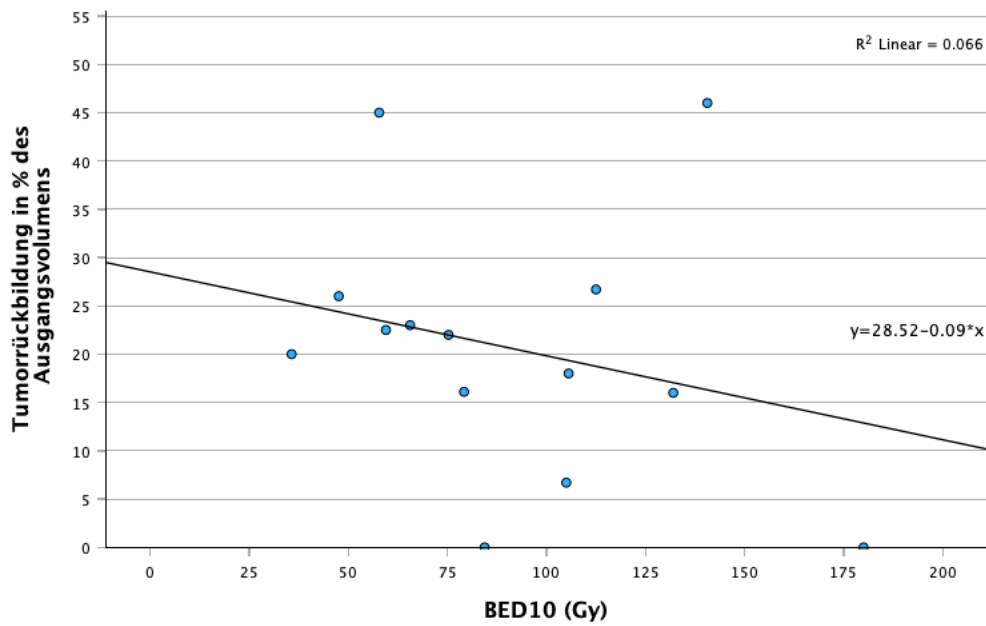


Abb. 17: Durchschnittliche Tumorverkleinerung in Hinblick auf Durchmesser (A) und Volumen (B) für verschiedene BED10

## 8 Diskussion

Im vorliegenden Kollektiv wurde eine lokale Tumorkontrolle von 96 % für die Stadien I und II sowie 79 % für das Stadium der Oligometastasierung erreicht. Die Analyse dieser lokalen Tumorkontrolle liefert wichtige Informationen über den Erfolg der stereotaktischen Strahlentherapie bei der Kontrolle des Tumorwachstums im Rahmen des Lungenkarzinoms. Die gegenwärtigen Ergebnisse bestätigen die hohe Wirksamkeit der Behandlung. Die Mehrzahl der Patienten zeigte eine erfolgreiche langfristige Inhibierung des Tumorwachstums, während Rezidive selten auftraten. Die 5-Jahres-Überlebensrate von 45,5 % entspricht den Angaben in der Literatur (Sun et al., 2017). In 32 % der Fälle bestand in der vorliegenden Arbeit der Verdacht auf ein Tumorrezidiv, der sich letztlich nur in 4 % der Fälle bestätigte. Der Rezidivverdacht wurde häufig durch die Bildung von fibrotischem Gewebe ausgelöst und konnte schließlich erst durch Biopsie oder PET-CT verifiziert bzw. in den meisten Fällen ausgeräumt werden. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Phase-II-Studie von Timmerman et al. sowie in der retrospektiven Studie von Takeda et al. beobachtet (Takeda et al., 2008; Timmerman et al., 2006). Matsuo et al. berichteten, dass bei 27 von 40 Tumoren ein Rezidivverdacht aufgrund einer „mass-like consolidation“ bestand, jedoch nur in drei Fällen ein tatsächliches Rezidiv vorlag, während die restlichen 24 Fälle lediglich als RILT zu bewerten waren (Matsuo et al., 2007). Die Unterscheidung zwischen Tumorrezidiv und mass-like consolidation stellt eine große Herausforderung dar und kann möglicherweise zu einer Überschätzung der Rezidivrate in diesem Patientenkollektiv führen. Daher kann eine zusätzliche PET-CT-Untersuchung wegweisend sein (Brose et al., 2023; Kandathil et al., 2019; Keidar et al., 2004). Das Tumoransprechen wurde anhand der RECIST-Kriterien validiert, um den Behandlungserfolg objektiv zu bewerten. Es empfiehlt sich jedoch, zusätzlich die Volumenkinetik zu berücksichtigen, da die alleinige Anwendung der RECIST-Kriterien in über 50 % der Fälle zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann. Dies tritt auf, wenn Konsolidierungen den ursprünglichen Primarius überdecken und dadurch die genaue Messung der Tumorgröße beeinträchtigen. In einer Studie von Dunlap et al. aus dem Jahr 2012 wurde berichtet, dass in 80 % der Fälle der Verdacht auf ein Tumorrezidiv bestand, wobei dieser Verdacht in mehr als der Hälfte der Fälle entkräftet werden konnte (Dunlap et al., 2012). Takeda et al. dokumentierten eine Häufigkeit von 74 %, wobei in 11 % der Fälle ein Tumorrezidiv diagnostiziert wurde (Takeda et al., 2008). Matsuo et al. berichteten von einer Häufigkeit von 68 %, wobei 30 % der Fälle ein Rezidiv aufwiesen (Matsuo et al., 2007). Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit beide Parameter – *RECIST-Kriterien* und *Volumenkinetik* – in den Studienverlauf einbezogen. Die BED10 hatte in der hier vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Rückbildung des Tumorumfanges und auch keinen Einfluss auf die Rückbildung des Tumordurchmessers. Möglicherweise ist dies auf Messfehler durch fibrotisch verändertes Gewebe oder nicht standardisierte

Messmethoden zurückzuführen. Insbesondere die manuelle Konturierung des Tumolvolumens in allen Ebenen erfordert einen erheblichen Mehraufwand. Dieser Prozess könnte in Zukunft durch automatische Konturierungsprogramme unterstützt werden. Eine „Nicht-Beurteilbarkeit“ des Tumoransprechens darf keinesfalls mit einem Lokalrezidivverdacht gleichgesetzt werden, um Überdiagnostik zu vermeiden. In solchen Fällen sollte ein abwartendes Vorgehen präferiert und die Entscheidung über das weitere Vorgehen im interdisziplinären Tumorboard getroffen werden.

In Bezug auf das Gesamtüberleben erwiesen sich die Faktoren *GTV zu Behandlungsbeginn*, *Gesamtdosis* und *höchster Pneumontisscore* als signifikant. Alle Faktoren, die das Gesamtüberleben signifikant beeinflussten, waren auch signifikante Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben und können als prädiktive Faktoren angesehen werden (siehe Tabelle 4). Eine wissenschaftliche Arbeit von Dupic et al. berichtete ebenfalls über eine signifikante Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem GTV sowie dem PTV (planning target volume) (jeweils  $p < 0,001$ ). Eine BED3 der Lunge (biologisch effektive Dosis bei einem alpha/beta-Wert von 3 Gy) von  $\leq 5$  Gy führte zu einer Verdopplung des medianen Gesamtüberlebens. Bei Patienten mit einer FEV1  $\leq 40$  % sollte die biologisch effektive Dosis auf 4 Gy reduziert werden (Dupic et al., 2020). Die Studie zeigte, dass höhere mittlere Lungendosen mit einem schlechteren Gesamtüberleben einhergehen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Optimierung der Bestrahlungspläne zur Reduktion der Lungenbelastung zu verbesserten Behandlungsergebnissen und Überlebensraten bei SBRT-Patienten führen könnte.

Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass die hier vorliegende Arbeit gewisse Limitationen aufweist. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und der relativ kleinen Patientenzahl ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt. Mit nur 105 Personen handelt es sich um ein kleineres Studienkollektiv. Bei der Interpretation des Tumorrückgangs für verschiedene BED10-Werte ist Vorsicht geboten, da diese Ergebnisse aufgrund der geringen Patientenzahl nur begrenzt aussagekräftig sind. Aufgrund der nicht standardisierten Fraktionierungsschemata sind Vergleiche ebenfalls problematisch. Interessant wäre es auch, die Patienten über einen längeren Zeitraum als die vorliegenden sechs Jahre zu beobachten. Dies war jedoch kaum möglich, da die Patienten nach einer gewissen Zeit die Nachsorgetermine nicht mehr wahrnahmen oder bereits verstorben waren.

Besonders die unzuverlässige Dokumentation von Pack years, Karnofsky-Index oder Charlson-Index soll an dieser Stelle hervorgehoben werden. Zudem war die Ermittlung des Todesdatums aus den Patientenakten teilweise nicht möglich. Diese fehlenden Daten konnten jedoch durch die Daten des saarländischen Krebsregisters komplettiert werden. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie kann es auch zu Ungenauigkeiten bei der Dokumentation der Tumorprogression gekommen sein.



Zudem ist zu berücksichtigen, dass die CT-Bildgebung nicht immer exakt drei, sechs und neun Monate nach der ersten Bestrahlung erfolgte, so dass auch hier mit Verzerrungen zu rechnen ist. Exemplarisch wurde die akute Pneumonitis nach etwa drei Monaten erfasst. Die nächste Auswertung erfolgte sechs Monate nach der Bestrahlung, obwohl sich auch in diesem Zeitraum eine akute Pneumonitis manifestiert haben kann. Die Zunahme der Standardabweichung in den Abbildungen 13 bis 16 bezüglich der Tumorgroße ist auf eine Abnahme der Patientenzahl nach mehreren Monaten im Vergleich zum Beginn zurückzuführen. Ebenso weist die Standardabweichung der Zeitintervalle auf eine Variabilität der Nachsorgeintervalle hin, was die Bedeutung einer standardisierten Nachsorge unterstreicht.

Ferner lag 29-mal (25 %) keine histologische Bestätigung der Diagnose Lungenkarzinom vor, so dass in diesen Fällen aufgrund der CT- und PET-Bildgebung präsumtiv vom Vorliegen eines Lungenkarzinoms ausgegangen wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit kein Unterschied zwischen klinischer und pathologischer Diagnose gemacht. Eine andere Studie zeigte jedoch, dass das Gesamtüberleben und das mediane 5-Jahres-Überleben bei pathologisch gesicherter Diagnose signifikant besser waren als bei klinischer Diagnose (z. B. im Stadium IA 73 % vs. 50 % für das 5-Jahres-Überleben und 119 Monate vs. 60 Monate für das mediane Überleben, im Stadium IV 13 % vs. 2 % und 17 Monate vs. 6 Monate) (Goldstraw et al., 2007).

Das Patientenkollektiv war heterogen, insbesondere in der Gruppe der Oligometastasierung. Zudem gab es eine Subgruppe von Patienten, die eine Immunchemotherapie für die Stadien I und II und Oligometastasierung erhielten. Außerdem fehlte eine Vergleichsgruppe, die eine konventionelle Therapie erhielt, um die spezifische Wirksamkeit der SBRT besser beurteilen zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Cohens Kappa von  $k = 0,82$  erreicht. Die Klassifikation erfolgte primär anhand der CT-Bilder, klinische Aspekte wurden nicht berücksichtigt. In der klinischen Praxis stehen den Ärzten jedoch auch Hintergrundinformationen wie z. B. Behandlungspläne zur Verfügung, die bei der Interpretation der CT-Befunde hilfreich sein können. Die hohe Übereinstimmung von  $k = 0,82$  spiegelt sich teilweise auch in anderen Arbeiten wider (Gagliardi et al., 2021). In anderen Studien wurde ein Cohens Kappa von nur  $k = 0,54$  erreicht (Mattonen et al., 2016). Zukünftig könnte die Klassifizierung von Pneumonitis und Fibrose durch eine größere Anzahl an Radiologen und die anschließende Berechnung von Cohens Kappa hilfreich sein. Da eine radiogene Pneumonitis in manchen Fällen schwer von einem Rezidiv zu unterscheiden ist, kommt der Verlaufsbeurteilung eine große Bedeutung zu. Dabei kann es hilfreich sein, das Tumolvolumen und den Tumordurchmesser im Verlauf zu messen und mit früheren Werten zu vergleichen. In unklaren Fällen sollte auf ein PET-CT oder eine Biopsie zurückgegriffen werden. Da standardisierte Bewertungssysteme für die klinische Pneumonitis fehlen, kann der Schweregrad der klinischen Pneumonitis von Untersucher zu Untersucher variieren.

Die SBRT ist im Allgemeinen sehr gut verträglich, mit einigen Ausnahmen bezüglich der Lungentoxizität. Je älter der Patient und je größer der Tumordurchmesser ist, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten einer RILT. In einer gepoolten Analyse von 88 Studien mit insgesamt 7.752 Patienten wurde das Auftreten einer Pneumonitis Grad 2 in 9,1 % und Grad 3 in 1,8 % der Fälle klassifiziert (Zhao et al., 2016). Interessanterweise konnte in der hier vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen der klinischen Pneumonitis und dem anhand der CT-Bildgebung bestimmten Grad der Pneumonitis festgestellt werden ( $p = 0,16$ ). Dies lässt vermuten, dass allein aufgrund von CT-Veränderungen, wie z. B. einer massiven Fibrose, keine Aussage über die klinische Pneumonitis getroffen werden kann und dass eine massive Fibrose der Lunge nicht zwangsläufig eine klinische Pneumonitis impliziert.

Insgesamt liefert diese Dissertation Erkenntnisse zur lokalen Tumorkontrolle im Kontext radiogener Lungentoxizität bei der stereotaktischen Strahlentherapie des Lungenkarzinoms. Die gewonnenen Erkenntnisse können als Grundlage zur Verbesserung der Behandlungseffektivität und zur Optimierung des Patientenmanagements dienen. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist notwendig, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Langzeitfolgen der stereotaktischen Strahlentherapie des Lungenkarzinoms besser zu verstehen und zu optimieren.

## 9 Fazit

Die detaillierte Analyse der Daten erlaubt eine umfassende Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Stereotaxie als Therapieverfahren. Die erzielte hohe lokale Tumorkontrollrate unterstreicht das Potenzial der Stereotaxie als vielversprechende Alternative oder Ergänzung zu etablierten Therapieansätzen. Dennoch muss betont werden, dass die RILT eine große Herausforderung in der Unterscheidung zwischen Tumorrezidiv und strahleninduzierter Pneumonitis darstellt, die im Behandlungsverlauf sorgfältig berücksichtigt werden muss. Daher ist bei der Bestrahlungsplanung darauf zu achten, dass das Bestrahlungsfeld den Tumor abdeckt und gleichzeitig zu große Volumina vermieden werden. Um eine unnötige Überdiagnostik zu vermeiden, ist es von entscheidender Bedeutung, dass eine Situation, in der das Ansprechen des Tumors nicht eindeutig beurteilt werden kann, nicht automatisch als Verdacht auf ein Lokalrezidiv interpretiert wird. In solchen Szenarien kann – auch auf Basis der hier erhobenen Daten – ein abwartendes Verhalten bevorzugt werden, wobei die Entscheidung über das weitere Vorgehen in enger Abstimmung mit dem interdisziplinären Tumorboard getroffen werden sollte.

Die Nebenwirkungen der SBRT wurden sorgfältig analysiert und nach RTOG-Kriterien klassifiziert. Bei der Mehrzahl der Patienten traten keine oder nur leichte Nebenwirkungen auf. Die geringe Anzahl schwerer Nebenwirkungen bestätigt die Sicherheit und Verträglichkeit dieser Therapieoption. Die Auswertung der Pneumonitis- und Fibrosescores durch unabhängige Radiologen ergab eine hohe Übereinstimmung zwischen den Experten, was für eine zuverlässige Interpretation spricht.

Die multivariate Analyse der Cox-Regressionsmodelle zeigt die Bedeutung der Gesamtdosis als entscheidenden Faktor sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das progressionsfreie Überleben. Dies unterstreicht die entscheidende Rolle der verabreichten Strahlendosis bei der Beeinflussung des Behandlungsergebnisses. Der Zusammenhang zwischen GTV zu Bestrahlungsbeginn und Überleben unterstreicht daher die Bedeutung einer präzisen Zielvolumenabgrenzung.

## 10 Literaturverzeichnis

1. Almeida C, Nagarajan D, Tian J, Leal SW, Wheeler K, Munley M, Blackstock W, Zhao W (2013) The role of alveolar epithelium in radiation-induced lung injury. *PLOS ONE* 8: e53628
2. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, Athanassiou H, Kouveli A, Verigos C, Georgakopoulos G, Panoussaki K, Karageorgis P, Throuvalas N (2001) Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 51: 915–922
3. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, Congedo 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 non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 15: 346–355
4. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R (1995) Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator: Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncologica* 34: 861–870
5. Brose A, Michalski K, Ruf J, Tosch M, Eschmann SM, Schreckenberger M, König J, Nestle U, Miederer M (2023) PET/CT reading for relapse in non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy in the PET-Plan trial cohort. *Cancer Imaging* 23: 45
6. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, Verma V, Liao Z, Welsh JW, Lin SH, O'Reilly MS, Jeter MD, Balter PA, McRae SE, Berry D, Heymach JV, Roth JA (2021) Stereotactic Ablative Radiotherapy for Operable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *The Lancet Oncology* 22: 1448–1457
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 40: 373–383
8. Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 31: 1341–1346

9. Dadrich M, Nicolay NH, Flechsig P, Bickelhaupt S, Hoeltgen L, Roeder F, Hauser K, Tietz A, Jenne J, Lopez R, Roehrich M, Wirkner U, Lahn M, Huber PE (2015) Combined inhibition of TGF $\beta$  and PDGF signaling attenuates radiation-induced pulmonary fibrosis. *Oncoimmunology* 5: e1123366
10. Dahele M, Palma D, Lagerwaard F, Slotman B, Senan S (2011) Radiological changes after stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 6: 1221–1228
11. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, Dingemans AMC, 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 patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *Journal of Thoracic Oncology* 7: 1547–1555
12. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) (2015) Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie. <https://www.degro.org/wp-content/uploads/2018/04/201505LLSupportivtherapie.pdf> (Zugriff am: 04.05.2024)
13. Dunlap NE, Yang W, McIntosh A, Sheng K, Benedict SH, Read PW, Lerner JM (2012) Computed tomography-based anatomic assessment overestimates local tumor recurrence in patients with mass-like consolidation after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 84: 1071–1077
14. Dupic G, Biau J, Molnar I, Chassin V, Dedieu V, Lapeyre M, Bellière-Calandry A (2020) Significant Correlation Between Overall Survival and Mean Lung Dose in Lung Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). *Frontiers in Oncology* 10: 1577
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45: 228–247
16. Fernando HC, Timmerman R (2012) American College of Surgeons Oncology Group Z4099/Radiation Therapy Oncology Group 1021: a randomized study of sublobar resection compared with stereotactic body radiotherapy for high-risk stage I non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 144: 35–38

17. Fleckenstein J, Petroff A, Schäfers HJ, Wehler T, Schöpe J, Rube C (2016) Long-term outcomes in radically treated synchronous vs. metachronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* 16: 348
18. Frakulli R, Salvi F, Balestrini D, Palombarini M, Akshija I, Cammelli S, Morganti AG, Zompatori M, Frezza G (2017) Radiological differential diagnosis between fibrosis and recurrence after stereotactic body radiation therapy (SBRT) in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Translational Lung Cancer Research* 6: 1–7
19. Gagliardi M, Vande Berg D, Heylen CE, Koenig S, Hoton D, Tamirou F, Pieters T, Ghaye B, Froidure A (2021) Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Scientific Reports* 11: 23988
20. Ghobadi G, Hogeweg LE, Faber H, Tukker WGJ, Schippers JM, Brandenburg S, Langendijk JA, Coppes RP, van Luijk P (2010) Quantifying local radiation-induced lung damage from computed tomography. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 76: 548–556
21. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V (2015) 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
22. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L (2007) The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of Thoracic Oncology* 2: 706-714
23. Guckenberger M (2017) Stereotaktische Strahlentherapie bei Lungenkrebs im Stadium I - gibt es eine Evidenz? Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage NSCLC - What Is the Evidence? *Zentralblatt für Chirurgie* 142: 17–25
24. Guckenberger M, Klement RJ, Allgauer M, Andratschke N, Blanck O, Boda-Heggemann J, Dieckmann K, Duma M, Ernst I, Ganswindt U, Hass P, Henkenberens C, Holy R, Imhoff D, Kahl HK, Krempien R, Lohaus F, Nestle U, Nevinny-Stickel M, Sterzing F (2016) Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiation Therapy and Oncology* 118: 485–491

25. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, Dingemans AMC, Fournier B, Hurkmans C, Lecouvet FE, Meattini I, Romero AM, Ricardi U, Russell NS, Schanne DH, Scorsetti M, Tombal B, Verellen D, Verfaillie C, Ost P (2020) Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *The Lancet Oncology* 21: e18–e28
26. Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H (2015) Imaging characteristics of local recurrences after stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: Evaluation of mass-like fibrosis. *Thoracic Cancer* 6: 186–193
27. Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *Journal of Clinical Oncology* 13: 8–10
28. Huang K, Dahele M, Senan S, Guckenberger M, Rodrigues GB, Ward A, Boldt RG, Palma DA (2012) Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR) – Can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiotherapy and Oncology* 102: 335–342
29. Huang K, Senti S, Palma DA, Spoelstra FOB, Warner A, Slotman BJ, Senan S (2013) High-risk CT features for detection of local recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 109: 51–57
30. Jiang L, He J, Shi X, Shen J, Liang W, Yang C, He J (2015) Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancers: systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 87: 303–310
31. Kandathil A, Sibley RC III, Subramaniam RM (2019) Lung Cancer Recurrence: 18F-FDG PET/CT in Clinical Practice. *American Journal of Roentgenology* 213: 1136–1144
32. Käsmann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz CA, Manapov F, Behr J, Rimner A, Jeremic B, Senan S, De Ruysscher D, Lauber K, Belka C (2020) Radiation-induced lung toxicity - cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiation Oncology* 15: 214
33. Keidar Z, Haim N, Guralnik L, Wollner M, Bar-Shalom R, Ben-Nun A, Israel O (2004) PET/CT using 18F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *Journal of Nuclear Medicine* 45: 1640–1646

34. Kestin L, Grills I, Guckenberger M, Belderbos J, Hope AJ, Werner-Wasik M, Sonke JJ, Bissonnette JP, Xiao Y, Yan D (2014) Dose-response relationship with clinical outcome for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) delivered via online image guidance. *Radiotherapy and Oncology* 110: 499–504
35. Kimura T, Matsuura K, Murakami Y, Hashimoto Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, Wadasaki K, Hirokawa Y, Ito K, Okawa M (2006) CT appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: Are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 66: 483–491
36. Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR, Nøttrup TJ, Specht L, Nyström H (2006) Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 65: 1375–1380
37. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S (2008) Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 70: 685–692
38. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 2.2, 2023, AWMF-Registernummer: 020/007OL  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1\\_S3\\_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2023-07.pdf) (Zugriff am: 19.04.2024)
39. Linda A, Trovo M, Bradley JD (2011) Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: a timeline and pattern of CT changes. *European Journal of Radiology* 79: 147–154
40. Liu Y, Xia T, Zhang W, Zhong Y, Zhang L, Wang X, Yu H (2013) Variations of circulating endothelial progenitor cells and transforming growth factor-beta-1 (TGF- $\beta$ 1) during thoracic radiotherapy are predictive for radiation pneumonitis. *Radiation Oncology* 8: 189
41. Luo Y, Xu W, Chen H, Warburton D, Dong R, Qian B, Selman M, Gauldie J, Kolb M, Shi W (2015) A novel profibrotic mechanism mediated by TGF $\beta$ -stimulated collagen prolyl hydroxylase expression in fibrotic lung mesenchymal cells. *The Journal of Pathology* 236: 384–394



42. Matsuo Y, Nagata Y, Mizowaki T, Takayama K, Sakamoto M, Sakamoto T, Sakamoto M, Norihisa Y, Hiraoka M (2007) Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. *International Journal of Clinical Oncology* 12: 356–362
43. Mattonen SA, Palma DA, Johnson C, Louie AV, Landis M, Rodrigues G, Chan I, Etemad-Rezai R, Yeung TPC, Senan S, Ward AD (2016) Detection of Local Cancer Recurrence After Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Lung Cancer: Physician Performance Versus Radiomic Assessment. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 94: 1121–1128
44. Mungunsukh O, George J, McCart EA, Snow AL, Mattapallil JJ, Mog SR, Panganiban RAM, Bolduc DL, Rittase WB, Bouten RM, Day RM (2021) Captopril reduces lung inflammation and accelerated senescence in response to thoracic radiation in mice. *Journal of Radiation Research* 62: 236–248
45. 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 63: 1427–1431
46. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K, Araki T (2007) Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2: 94–100
47. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M (2004) Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 58: 213–219
48. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Griffioen G, Senthil S, Swaminath A, Kopek N, Liu M, Moore K, Currie S, Senan S (2019) Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet* 393: 2051–2058

49. Palma DA, van Sörnsen de Koste J, Verbakel WFAR, Vincent A, Senan S (2011) Lung density changes after stereotactic radiotherapy: A quantitative analysis in 50 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 81: 974–978
50. Patel AN, Simone CB, Jabbour SK (2016) Risk factors and management of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 10: 338–348
51. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V (2011) Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *American Journal of Epidemiology* 173: 676–682
52. Radisky DC (2005) Epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Cell Science* 118: 4325–4326
53. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, McKenna MG, Algazy KM, McKenna WG (2000) Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 48: 89–94
54. Sekine I, Sumi M, Ito Y, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kodama T, Saijo N, Tamura T (2006) Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. *Radiotherapy and Oncology* 80: 93–97
55. Strieter RM, Remick DG, Ward PA, Spengler RN, Lynch JP, Larrick J, Kunkel SL (1988) Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  production by pentoxifylline. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 155: 1230–1236
56. Sun B, Brooks ED, Komaki RU, Liao Z, Jeter MD, McAleer MF, Allen PK, Balter PA, Welsh JD, O'Reilly MS, Gomez D, Hahn SM, Roth JA, Mehran RJ, Heymach JV, Chang JY (2017) 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase II clinical trial. *Cancer* 123: 3031–3039
57. Takeda A, Kunieda E, Takeda T, Tanaka M, Sanuki N, Fujii H, Shigematsu N, Kubo A (2008) Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 70: 1057–1065

58. 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. *Journal of Clinical Oncology* 24: 4833–4839
59. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski 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. *Journal of the American Medical Association* 303: 1070–1076
60. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, Huddart RA, Nutting CM, Ostler PJ, van As NJ (2013) Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *The Lancet Oncology* 14: e28-e37
61. van Furth AM, Verhard-Seijmonsbergen EM, van Furth R, Langermans JA (1997) Effect of liso-fylline and pentoxifylline on the bacterial-stimulated production of TNF-alpha, IL-1 beta IL-10 by human leucocytes. *Immunology* 91: 193–196
62. Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SMS, Dahele M, Slotman BJ, Senan S (2015) Patterns of disease recurrence after SABR for early stage non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 10: 1195–1200
63. Vogelius IR, Bentzen SM (2012) A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncologica* 51: 975–983
64. Weichselbaum RR, Hellman S (2011) Oligometastases revisited. *Nature Reviews Clinical Oncology* 8: 378–382
65. Zhao J, Yorke ED, Li L, Kavanagh BD, Li XA, Das S, Miften M, Rimner A, Campbell J, Xue J, Jackson A, Grimm J, Milano MT, Spring Kong FM (2016) Simple Factors Associated With Radiation-Induced Lung Toxicity After Stereotactic Body Radiation Therapy of the Thorax: A Pooled Analysis of 88 Studies. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 95: 1357–1366

# 11 Anhang

## Klassifikation der Tumorstadien des NSCLC nach TNM

Auf Basis der 8. Auflage der TNM-Klassifikation ergibt sich folgende Einteilung (Goldstraw et al., 2015; Leitlinienprogramm Onkologie zu Lungenkarzinom, 2023):

Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 3 cm in größter Ausdehnung (1a ≤ 1 cm, 1b > 1 bis ≤ 2 cm, 1c > 2 bis ≤ 3 cm)
T2	Tumor > 3 bis ≤ 5 cm in größter Ausdehnung (2a > 3 bis ≤ 4 cm, 2b > 4 bis ≤ 5 cm) und/oder erfüllt eins der folgenden Eigenschaften: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration des Hauptbronchus</li> <li>• Infiltration der viszeralen Pleura</li> <li>• Atelektase oder Pneumonitis</li> </ul>
T3	Tumor > 5 bis ≤ 7 cm und/oder erfüllt eins der folgenden Eigenschaften: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration von Brustwand, parietaler Pleura, Nervus phrenicus, parietalem Perikard</li> <li>• Zusätzlicher Tumor im gleichen Lungenlappen wie Primärtumor</li> </ul>
T4	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung und/oder erfüllt eins der folgenden Eigenschaften: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina</li> <li>• Zusätzlicher Tumor in anderem ipsilateralen Lungenlappen</li> </ul>

### Klassifikation der Tumorstadien des NSCLC nach UICC

Die verschiedenen Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms lassen sich nach UICC 8 wie folgt definieren (Leitlinienprogramm Onkologie zu Lungenkarzinom, 2023), wobei T für die Ausdehnung des Primärtumors, N für den Befall regionärer Lymphknoten und M für das Vorliegen von Metastasen steht:

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IA1	T1(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadium IA2	T1b	N0	M0
Stadium IA3	T1c	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T1a-c, T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a-c, T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T1a-c, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stadium IIIC	T3, T4	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a, M1b

Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1c
-------------	---------	---------	-----

### Charlson-Komorbiditätsindex

Die folgenden Krankheiten fließen in die Berechnung des Charlson-Index ein. Dieser gibt eine Einschätzung über die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate (Charlson et al., 1987; Quan et al., 2011).

Krankheit	Punkte
Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	
Demenz	
COPD	
Gastroduodenale Ulkuskrankheit	
Kollagenose	
Leukämie	
Lymphom	
Hemiplegie	
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	
Lokalisierte Tumor	
Diabetes mellitus	1
• Unkompliziert	
• Mit Endorganschädigung	2
Leichte bis schwere Lebererkrankung	1
• Leicht = chronische Hepatitis (oder Zirrhose ohne portale Hypertension)	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelschwer = Zirrhose und portale Hypertension, aber keine Varizenblutung</li> <li>• Schwer = Zirrhose und portale Hypertension mit Varizenblutung</li> </ul>	3
AIDS	6
Metastasierter Tumor	6

Das Alter des Patienten wird wie folgt hinzuaddiert:

- 50 – 59 Jahre: 1 Punkt
- 60 – 69 Jahre: 2 Punkte
- 70 – 79 Jahre: 3 Punkte
- 80 – 89 Jahre: 4 Punkte
- 90 – 99 Jahre: 5 Punkte

<b>Summe der Punkte</b>	<b>Jahresmortalität in %</b>
0 Punkte	12 %
1 – 2 Punkte	26 %
3 – 4 Punkte	52 %
> 5 Punkte	85 %

## **Klassifikation der oligometastasierten Erkrankung nach Guckenberger**

Matthias Guckenberger et al. nahmen folgende Klassifikation bei Patienten mit oligometastasierter Erkrankung vor, die auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde (Guckenberger et al., 2020).

### **1. De-novo oligometastatic disease (de novo oligometastatische Erkrankung):**

- **Synchronous oligometastatic disease (synchrone oligometastatische Erkrankung):**
  - T0: erstmalige Diagnose von Primärkrebs und Oligometastasen innerhalb von sechs Monaten
- **Metachronous oligorecurrence (metachrones Oligorezidiv):**
  - T-X: Diagnose und Therapie des Primärtumors in einem nicht-metastasierten Stadium
  - systemisches therapiefreies Intervall
  - T0: erstmalige Diagnose neuer Oligometastasen mehr als sechs Monate nach der Krebsdiagnose
- **Metachronous oligoprogession (metachrone Oligoprogession):**
  - T-X: Diagnose und Therapie des Primärtumors in einem nicht-metastasierten Stadium
  - unter Behandlung mit aktiver systemischer Therapie
  - T0: erstmalige Diagnose neuer Oligometastasen mehr als sechs Monate nach der Krebsdiagnose

### **2. Repeat oligometastatic disease (wiederholte oligometastatische Erkrankung):**

- **Repeat oligorecurrence (wiederholtes Oligorezidiv):**
  - T-X: Diagnose der Oligometastasierung, gefolgt von lokaler oder systemischer Behandlung oder beidem
  - systemisches therapiefreies Intervall
  - T0: Diagnose von neuen und wachsenden oder wieder wachsenden Oligometastasen
- **Repeat oligoprogession (wiederholte Oligoprogession):**
  - T-X: Diagnose der Oligometastasierung, gefolgt von lokaler oder systemischer Therapie oder beidem
  - unter Behandlung mit aktiver systemischer Therapie
  - T0: Diagnose von neuen und wachsenden oder wieder wachsenden Oligometastasen



- **Repeat oligopersistence (wiederholte Oligopersistenz):**
  - T-X: Diagnose der Oligometastasierung, gefolgt von lokaler oder systemischer Therapie oder beidem
  - unter Behandlung mit aktiver systemischer Therapie
  - T0: Diagnose von persistierenden, nicht-progredienten Oligometastasen

### 3. Induced oligometastatic disease (induzierte oligometastatische Erkrankung):

- **Induced oligorecurrence (induziertes Oligorezidiv):**
  - T-X: Diagnose der polymetastatischen Erkrankung, gefolgt von systemischer Therapie mit oder ohne lokale Behandlung
  - systemisches therapiefreies Intervall
  - T0: Diagnose von neuen und wachsenden oder wieder wachsenden Oligometastasen, mögliche nicht-progressive Restmetastasen
- **Induced oligoprogession (induzierte Oligoprogession):**
  - T-X: Diagnose der polymetastatischen Erkrankung, gefolgt von systemischer Therapie mit oder ohne lokale Behandlung
  - unter Behandlung mit aktiver systemischer Therapie
  - T0: Diagnose von neuen und wachsenden oder wieder wachsenden Oligometastasen, mögliche nicht-progressive Restmetastasen
- **Induced oligopersistence (induzierte Oligopersistenz):**
  - T-X: Diagnose der polymetastatischen Erkrankung, gefolgt von systemischer Therapie mit oder ohne lokale Behandlung
  - unter Behandlung mit aktiver systemischer Therapie
  - T0: Diagnose von persistierenden, nicht-progressiven Oligometastasen, bei denen das Ansprechen schlechter als bei anderen Restmetastasen ist

## 12 Publikation

Die Ergebnisse wurden im Mai 2022 als Abstract und Poster mit dem Titel „Beurteilung der lokalen Tumorkontrolle im Kontext radiogener Lungentoxizität nach SBRT des Lungenkarzinoms“ auf dem 28. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) in Stuttgart präsentiert.

## 13 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. J. Fleckenstein, Chefarzt für Strahlentherapie am Westpfalz-Klinikum in Kaiserslautern und zum Zeitpunkt der Datenerhebung Geschäftsführender Oberarzt am Universitätsklinikum des Saarlandes, für die vertrauensvolle Zusammenarbeit bedanken. Ich danke ihm für die vielen Abende und Wochenenden, an denen wir gemeinsam die Datenakquise durchführten, für die vielen Denkanstöße, Anregungen, konstruktiven Verbesserungsvorschläge und das entgegengebrachte Vertrauen.

Außerdem möchte ich ein großes Dankeschön an die Herren Dr. med. P. Jagoda und Dr. med. F. Frenzel, Oberärzte in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität des Saarlandes aussprechen, die für die Ermittlung der Pneumonitis- und Fibrorestadien zuständig waren.

Mein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. med. M. Niewald, ehemals leitender Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität des Saarlandes, der mich an Herrn PD Dr. med. J. Fleckenstein verwiesen hat, da mein ursprüngliches Dissertationsthema aufgrund der Coronapandemie nicht durchführbar war.

Herrn Dr. med. J. Palm, Oberarzt an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität des Saarlandes möchte ich danken, dass er mir bei technischen Problemen stets zur Seite stand und mir bei der Selektierung der Patientendaten aus der strahlentherapeutischen Datenbank behilflich war.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitenden der Strahlentherapie für die unkomplizierte Zusammenarbeit bedanken.

Herrn J. Schöpe, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik der Universität des Saarlandes, danke ich für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir immer, wenn nötig, den Rücken freihielten. Ihnen danke ich auch für die Durchsicht der vorliegenden Arbeit.

Ebenfalls danke ich Herrn Fabian Edlinger für seine Unterstützung und für sein stets entgegengebrachtes Verständnis.

## 14 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.