

**Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Universitätsmedizin Rostock  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. habil. G. Hildebrandt**

***Stereotaktische Strahlentherapie von Lungentumoren an der Klinik und  
Poliklinik für Strahlentherapie in Rostock zwischen 2012 und 2015  
- Indikation, Durchführung, Ergebnisse -***

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Johanna Schaeben, geb. am 11.01.1991 in Boppard

Rostock, Januar 2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. habil. E. Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

1. Gutachter Prof. Dr. med. Johann Christian Virchow, Pneumologie/Interdisziplinäre  
Internistische Intensivstation, Universitätmedizin Rostock

2. Gutachter Prof. Dr. med. Nicolaus Andratschke, Klinik und Poliklinik für  
Strahlentherapie UniversitätsSpital Zürich

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt, Klinik und Poliklinik für  
Strahlentherapie Universitätsmedizin Rostock

Einreichung im Jahr 2021

Verteidigung im Jahr 2022



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><u>VORWORT</u></b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>4</b>
<b>2.1</b>	<b>STEREOTAKTISCHE BESTRAHLUNG</b>	<b>4</b>
2.1.1	DEFINITION	4
2.1.2	ENTWICKLUNG	5
2.1.3	BESTRAHLUNGSPLANUNG UND -TECHNIK	6
2.1.4	PATIENTENLAGERUNG UND -FIXIERUNG	7
2.1.5	INDIKATIONEN	7
2.1.6	ERGEBNISSE	8
<b>2.2</b>	<b>BRONCHIALKARZINOM</b>	<b>9</b>
2.2.1	EPIDEMIOLOGIE	9
2.2.2	ÄTIOLOGIE	10
2.2.3	HISTOLOGIE	11
2.2.4	STADIENEINTEILUNG	12
2.2.5	KLINIK	14
2.2.6	DIAGNOSTIK	15
2.2.7	THERAPIE DES NSCLC	15
2.2.8	THERAPIE DES SCLC	18
<b>3</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>MATERIAL</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>METHODEN</b>	<b>20</b>
3.2.1	STEREOTAXIE LUNGE	20
3.2.2	AUSWERTUNG	22
<b>4</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>GRUPPE 1: BRONCHIALKARZINOME IN DEN STADIEN I UND II</b>	<b>25</b>
4.1.1	PATIENTEN-, TUMOR- UND BEHANDLUNGSCHARAKTERISTIK	25
4.1.2	LOKALE KONTROLLE	27
4.1.3	SYSTEMISCHE KONTROLLE	31
4.1.4	GESAMTÜBERLEBEN	33
4.1.5	TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN	36
4.1.6	KRANKHEITSFREIES ÜBERLEBEN	40
4.1.7	NEBENWIRKUNGEN	45
<b>4.2</b>	<b>GRUPPE 2: BRONCHIALKARZINOME IN DEN STADIEN III, IV, METASTASEN UND REZIDIVE</b>	<b>46</b>
4.2.1	PATIENTEN-, TUMOR- UND BEHANDLUNGSCHARAKTERISTIK	46
4.2.2	LOKALE KONTROLLE	48
4.2.3	SYSTEMISCHE KONTROLLE	52
4.2.4	GESAMTÜBERLEBEN	59
4.2.5	TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN	63

4.2.6	KRANKHEITSFREIES ÜBERLEBEN	68
4.2.7	NEBENWIRKUNGEN	74
<b>5</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>76</b>
<b>5.1</b>	<b>GRUPPE 1: BRONCHIALKARZINOME IN DEN STADIEN I UND II</b>	<b>76</b>
5.1.1	LOKALE KONTROLLE	76
5.1.2	SYSTEMISCHE KONTROLLE	78
5.1.3	GESAMTÜBERLEBEN	80
5.1.4	TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN	82
5.1.5	KRANKHEITSFREIES ÜBERLEBEN	83
5.1.6	NEBENWIRKUNGEN	84
<b>5.2</b>	<b>GRUPPE 2: BRONCHIALKARZINOME IN DEN STADIEN III, IV, METASTASEN UND REZIDIVE</b>	<b>87</b>
5.2.1	LOKALE KONTROLLE	87
5.2.2	SYSTEMISCHE KONTROLLE	89
5.2.3	GESAMTÜBERLEBEN	90
5.2.4	TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN	92
5.2.5	KRANKHEITSFREIES ÜBERLEBEN	93
5.2.6	NEBENWIRKUNGEN	94
<b>6</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>96</b>
<b>7</b>	<b><u>THESEN</u></b>	<b>99</b>
<b>8</b>	<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b>101</b>
<b>9</b>	<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b>102</b>
<b>10</b>	<b><u>TABELLENVERZEICHNIS</u></b>	<b>105</b>
<b>11</b>	<b><u>ANHANG</u></b>	<b>106</b>
<b>12</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b>112</b>
<b>13</b>	<b><u>DANKSAGUNG</u></b>	<b>129</b>
<b>14</b>	<b><u>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</u></b>	<b>130</b>

# 1 Vorwort

Das Bronchialkarzinom stellt bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Tumorentität an allen bösartigen Neubildungen dar. Daneben ist es bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste zum Tode führende Krebserkrankung. Im Jahr 2014 erkrankten 34.560 Männer und 19.280 Frauen an einem Bronchialkarzinom. Die Prognose ist mit einer relativen 5-Jahren-Überlebensrate von etwa 20 % bei Frauen und 15 % bei Männern ungünstig. [1]

Zu den Standardtherapien für die Behandlung von Bronchialkarzinomen gehören stadienabhängig die Operation, die konventionelle Strahlentherapie und die Chemotherapie. Je nach Tumorausbreitung werden Kombinationen mehrerer Therapiemodalitäten angewendet. Die stereotaktische Strahlentherapie wurde ursprünglich für die Bestrahlung intrakranieller Strukturen angewendet, gewann aber zunehmend durch technische Fortschritte auch an Bedeutung für die Bestrahlung extrakranieller Strukturen. Bezugnehmend auf die stereotaktische Bestrahlung von Lungentumoren, kommt diese Methode besonders für Bronchialkarzinome in frühen Stadien sowie für pulmonale Metastasen unterschiedlicher Entität zum Einsatz. [2]

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist die Auswertung der Behandlungsergebnisse von 80 Patienten/-innen, die zwischen April 2012 und Mai 2015 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock stereotaktisch an der Lunge bestrahlt wurden und der Vergleich der Effektivität mit der aktuellen Literatur.

## 2 Einleitung

### 2.1 Stereotaktische Bestrahlung

#### 2.1.1 Definition

Der Begriff Stereotaxie leitet sich vom griechischen stereós „hart, starr“ und táxis „Anordnung, Einrichtung“ ab. [3] Es handelt sich dabei um Lokalisations- und Positionierungssysteme, die ursprünglich für die Neurochirurgie entwickelt wurden. In der stereotaktischen Strahlentherapie werden diese Systeme genutzt, um definierte Zielvolumina hochkonformal mit meist hohen Dosen präzise und unter maximaler Schonung umliegender Gewebe durch einen steilen Dosisgradienten außerhalb des Volumens bestrahlen zu können. [3–5] Die Bestrahlung erfolgt in einem einzeitigen (sog. Radiochirurgie) oder hypofraktionierten Konzept. [6]

Für die millimetergenaue Umsetzung der Radiotherapie in stereotaktischer Technik werden neben Lokalisations- und Positionierungssystemen auch spezielle Fixierungssysteme eingesetzt. [3, 7] Zunächst noch auf die Bestrahlung intrakranieller Strukturen beschränkt, weitete sich die Anwendung dieser Methode durch Fortschritte in Bildgebung, Bestrahlungstechnik und -planung, Lagerungs- und Fixierungsmöglichkeiten auch auf extrakranielle Bereiche aus. [2] Für die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie (SBRT) gibt es bislang keine einheitliche und allgemeingültige Definition. Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) hat aber auf der Grundlage der Ausführungen der Forschungsgruppen verschiedener Länder (u.a. Amerika, Kanada und Großbritannien) eine eigene Definition entworfen: "Die SBRT ist eine Form der perkutanen Strahlentherapie, die mit hoher Präzision eine hohe Bestrahlungsdosis in einer oder wenigen Bestrahlungsfractionen in einem extrakraniellen Zielvolumen appliziert." [8] Zu den Inhalten der Definition gehört außerdem, dass sie an konventionellen Linearbeschleunigern mit entsprechend integrierter bildgestützter Technologie oder an für die SBRT zugeschnittenen Geräten (z.B. Gammaknife, Cyberknife) durchgeführt wird. [8, 9] Die Bestrahlung erfolgt typischerweise in einem hypofraktionierten Konzept mit 1-5 bis zu max. 12 Fractionen, wobei die radikalen Dosen konventioneller Fraktionierungskonzepte erreicht werden. [2, 5, 8, 9] Das Zielvolumen umfasst den makroskopischen Tumor sowie das denkbar infiltrierte mikroskopische Volumen unter der Voraussetzung, dass Risikostrukturen räumlich abgegrenzt und nicht diffus infiltriert sind. Zur Lokalisation des Zielvolumens ist vor jeder Bestrahlungssitzung eine geeignete Bildgebung erforderlich, um eine exakte Anpassung des Patienten in Bezug auf das berechnete Isozentrum (Drehachse Gantry, Kollimator und Tisch) vorzunehmen. Die Richtlinien gelten für die Photonen- und die Partikeltherapie. [8, 9]

### 2.1.2 Entwicklung

Die Entwicklung stereotaktischer Lokalisationssysteme für den Einsatz in der Neurochirurgie begann Ende des 18. Jahrhunderts. Im darauffolgenden Jahrhundert fanden sie weite Verbreitung. Im Jahr 1949 nutzte der schwedische Professor für Neurochirurgie Lars Leksell die Erkenntnisse dieses Verfahrens und überführte sie in die Radiotherapie. [3] Zwei Jahre später, im Jahr 1951, wendete er erstmals diese Technik am Karolinska-Institut in Stockholm für die Behandlung von extrapyramidalen Bewegungsstörungen an und setzte damit den Grundstein für die sogenannte „Radiochirurgie“. Genutzt wurden Röntgenstrahlen mit einer Röhrenspannung von 200 kV. [10, 11] Diese Bestrahlungsart konnte sich aufgrund zu geringer Durchdringbarkeit des Gewebes und nicht ausreichendem Dosisgradienten zu benachbarten Strukturen jedoch nicht durchsetzen. In der Folge wurden Protonenstrahlen am Gustav-Werner-Institut in Uppsala und im Massachusetts General Hospital in Boston angewendet. [10, 12–14]. In Berkeley wurden Protonenstrahlen und Heliumionen für die stereotaktische Bestrahlung eingesetzt. [10, 15]

Ein Meilenstein in der Entwicklung der Radiochirurgie wurde mit dem sog. Gamma-Knife erreicht, einem Isotopenbestrahlungsgerät aus zunächst 179 und später 201 radioaktiven zylindrischen  $^{60}\text{Co}$ -Quellen. [10, 16] Der erste Prototyp wurde im Dezember 1968 in Stockholm im Hospital Sophiahemmet eingerichtet. [3, 5] Mit der Therapie von funktionellen Erkrankungen beginnend, folgte bald auch die Behandlung von gut- und bösartigen Gehirntumoren sowie vaskulären Malformationen. [5]

Der Einsatz von Photonenstrahlung an entsprechend modifizierten Linearbeschleunigern begann in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts. [2] Angeregt wurde diese Entwicklung von dem schwedischen Physiker Björe Larsson. [10, 17] Nachdem die Stereotaxie zunächst nur für die Anwendung an intrazerebralen Strukturen ausgerichtet war, gewann sie seit Mitte der 90er Jahre zunehmend auch an Bedeutung für die Therapie extrakranieller Strukturen. Wegbereiter stellt auch hier das Karolinska Hospital dar. [5, 8]

Eine weitere Entwicklung in der stereotaktischen Therapie mit Photonen stellt das Cyberknife dar. [18] Es besteht aus einem Roboterarm mit sechs Freiheitsgraden sowie integrierter bildgeführter Technologie und computergesteuerter Robotik. [10]



### 2.1.3 Bestrahlungsplanung und -technik

Als Grundlage zur Festlegung des Zielvolumens als auch der anschließenden computer-gestützten Bestrahlungsplanung dient eine dreidimensionale Rekonstruktion einzelner digitaler Computertomographie (CT)-Schnittbilder (empfohlene Schichtdicke 2-3 mm). [8] Um eine zusätzliche dynamische Komponente (z.B. Atemzyklus) zu integrieren und die gesamte „range of motion“ des Tumors zu erfassen ist eine 4D-Bildgebung sinnvoll. [2, 8] Zur besseren Lokalisation des Zielvolumens sowie dessen Abgrenzung zu umliegenden Risikoorganen ist eine Bildfusion vom Planungs-CT mit anderen bildgebenden Verfahren (z.B. Magnetresonanztomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie-CT (PET-CT)) empfehlenswert. [2, 10] Bei der physikalischen Therapieplanung wird entweder eine vorwärtsgeplante, 3D-konformale Stehfeldtechnik oder eine dynamische Modulation angewendet. Bei der Vorwärtsplanung werden im ersten Schritt adäquate Einstrahlrichtungen festgelegt und im zweiten eine manuelle Anpassung der einzelnen Felder und Teilfelder bzw. deren Geometrie bis zur gewünschten Dosisverteilung vorgenommen. Moderne Linearbeschleuniger bieten auch die Möglichkeit mit geeigneter Software sogenannte dynamische Techniken wie die Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) und die Volumetric Modulated Arc Radiotherapy (VMAT) auszuführen. [6, 19] Bei diesen Techniken wird die Dosisverteilung durch eine rückwärtsgeplante (inverse) Berechnung erzeugt. Wie auch bei der 3D-konformalen Technik müssen zunächst verschiedene Einstrahlrichtungen (IMRT) bzw. Start- und Endwinkel (VMAT) vorgegeben werden. Im Gegensatz zu der vorwärtsgeplanten Technik, werden hierbei im zweiten Schritt exakte Ziele für den Tumor sowie für die umliegenden Risikoorgane in Form von unterschiedlich gewichteten Maximal- und Minimaldosen definiert. Anschließend versucht der Berechnungsalgorithmus iterativ diese Ziele (je nach ihrem individuellen Wichtungsfaktor) zu erreichen, indem er mittels Multisegmentblenden (MLC) verschiedene fluenzmodulierte Strahlungsfelder erzeugt. [20] Bei der VMAT wird die Dosisverteilung zusätzlich über die Rotationsgeschwindigkeit der Gantry und die vorhandene Spanne der Dosisleistung moduliert. Der Vorteil der dynamischen Techniken zeigt sich in einer höheren Konformalität und Homogenität der Dosisverteilung sowie eines damit einhergehenden steileren Dosisgradientens. Der mögliche Nachteil ist, dass bereits kleine Lagerungsungenauigkeiten und Bewegungen des Tumors dazu führen können, dass sich dieser nicht mehr im ursprünglichen Zielgebiet befindet. [8, 21] Die Verwendung einer hohen Dosisleistung (z.B. Flattening Filter-Free-Energie (FFF)) verkürzt die Bestrahlungszeit und die Immobilisation des Patienten. Dies führt zu einer Verringerung der lagerungsbedingten Unsicherheiten während der Bestrahlung und zwischen den Fraktionen. Mithilfe der im Rahmen der Image Guided Radiotherapy (IGRT) entwickelten Technologien ist eine Lageverifikation von Tumor und Risikostrukturen vor und auch während der Bestrahlung möglich (z.B. mit einem Cone-Beam-CT). [2] Das Deutsche Institut für Normung fordert eine Präzisionsgenauigkeit zwischen 0,5 bis 2 Millimetern. [22]

#### 2.1.4 Patientenlagerung und -fixierung

Es existieren verschiedene Lagerungssysteme zur Verifikation der korrekten Einstellung des Isozentrums. Neben der Verwendung eines stereotaktischen Rahmens mit stereotaktischem Koordinatensystem kommt in der Regel auch eine Patientenfixierung zum Einsatz. Besteht die Möglichkeit, die Lage mithilfe einer Bildgebung (z.B. Cone-Beam-CT) direkt am Gerät darzustellen, ist der Gebrauch einer speziellen Lagerungshilfe nicht zwingend erforderlich (rahmenlose Präzisionsbestrahlung). [2, 19]

Bei der Verwendung von Lagerungshilfen besteht die Möglichkeit der invasiven und nicht-invasiven Fixierung des Patienten. [4] Für die stereotaktische Strahlentherapie intrakranieller Strukturen können invasiv Dornschrauben an der Kalotte angebracht werden [19] oder nicht-invasiv thermoplastische Masken individuell an den Kopf angepasst oder Beißblöcke angewendet werden. [4] Für die Körperstereotaxie kommen Vakuummatratzen [19] oder mechanische Bauchpressen zur Verringerung der Atembeweglichkeit zum Einsatz. [2] Den Fixierungsmöglichkeiten ist gemeinsam, dass sie der Reposition des Patienten in immer gleicher Position bei jeder Bestrahlungssitzung und damit der präzisen Erfassung des Zielgewebes dienen. [23]

#### 2.1.5 Indikationen

Die stereotaktische Strahlentherapie wird für die Bestrahlung intrakranieller und zunehmend auch extrakranieller Strukturen angewendet. [2] Zum Einsatz kommt sie sowohl in der Therapie benigner als auch maligner Erkrankungen. [5] Die Indikation für die Durchführung einer stereotaktischen Strahlenbehandlung wird häufig interdisziplinär im Rahmen einer Tumorkonferenz gestellt. Da sie meist nicht der Standardtherapie entspricht, müssen alle alternativen Behandlungsmöglichkeiten sowie der Allgemeinzustand und der Wunsch des Patienten Berücksichtigung finden. [2]

Die kraniale Stereotaxie eignet sich vor allem für die Bestrahlung von Tumoren nahe strahlensensibler Risikostrukturen. [6] Zu den Indikationen gehören Hirnmetastasen, zerebrale arterio-venöse Malformationen, Schwannome (Akustikusneurinome, Trigemini-neurinome), Hypophysenadenome, ausgewählte primäre Hirntumoren sowie funktionelle Erkrankungen (Trigemini-neuralgie, Morbus Parkinson, Epilepsie). [3, 5] Zu den Indikationen für die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie gehören vor allem primäre Lungen- und Lebertumoren sowie Lungen- und Lebermetastasen. [5, 24] Inzwischen gibt es auch Ergebnisse, die für die Anwendung bei spinalen Tumoren und spinalen Metastasen, beim Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom, Nierenzellkarzinom, bei Kopf-, Halstumoren, gynäkologischen Tumoren sowie Metastasen unter anderem in Niere und Knochen sprechen. [5, 25–32]

### 2.1.6 Ergebnisse

Der Erfolg der stereotaktischen Strahlentherapie zeigt sich in hohen Tumorkontrollraten sowohl für frühe Stadien primärer Bronchialkarzinome als auch für pulmonale Metastasen unterschiedlicher Entität bei gleichzeitig geringer Nebenwirkungsrate. Die lokale Tumorkontrolle nach stereotaktischer Strahlenbehandlung wird in den bisherigen Studien zumeist bei > 80 % angegeben. [33–41] Dabei konnte in einigen Studien eine Abhängigkeit der lokalen Tumorkontrolle von der Biologisch Effektiven Dosis (BED) mit besseren Kontrollraten bei einer BED von über 100 Gy nachgewiesen werden. [35, 39, 42, 43]

Für die systematische Einteilung der Nebenwirkungen werden überwiegend die Common Toxicity Criteria (CTC) angewendet. Dabei handelt es sich um eine Einteilung von akuten ( $\leq 90$  Tage) und späten ( $> 90$  Tage) Nebenwirkungen hinsichtlich der Schweregrade CTC I-V. [7] Höhergradige Nebenwirkungen (CTC  $\geq$  III) werden nach Bestrahlung von Lungentumoren in stereotaktischer Technik in den bisher publizierten Studien überwiegend in weniger als 15 % berichtet. [33, 34, 38, 40, 41, 44–46]

Die Fraktionierungskonzepte sind insgesamt sehr heterogen und u.a. abhängig von der Tumorlokalisation. Zu den dosislimitierenden Faktoren gehören verschiedene Risikostrukturen, wie z.B. Ösophagus, große Gefäße und Rippen. [6] Unter der Voraussetzung des Erreichens einer angemessenen Dosis, Technik und Auswahl an Patienten lassen sich die Ergebnisse durchaus mit denen einer Operation vergleichen. Die bisherigen Studien zum Vergleich dieser Behandlungsmethoden sind allerdings überwiegend retrospektiv oder wurden vorzeitig geschlossen. [47–50]

## 2.2 Bronchialkarzinom

### 2.2.1 Epidemiologie

Im Jahr 2014 betrug die Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 476.120. Darunter wurde bei 34.560 Männern und bei 19.280 Frauen ein Bronchialkarzinom diagnostiziert. Dieser Tumor stellt bei Männern mit 13,9 % den zweithäufigsten und bei Frauen mit 8,5 % die dritthäufigste Entität an allen bösartigen Neubildungen dar (vgl. Abb. 1). [1] Hinsichtlich des Auftretens zeigt sich eine entgegengesetzte Entwicklung zwischen beiden Geschlechtern. Während die Zahl bei Frauen zunimmt, zeigt sie sich bei Männern fallend. [1, 6] Begründen lässt sich dieser Wandel mit den Veränderungen der Rauchgewohnheiten. [1]

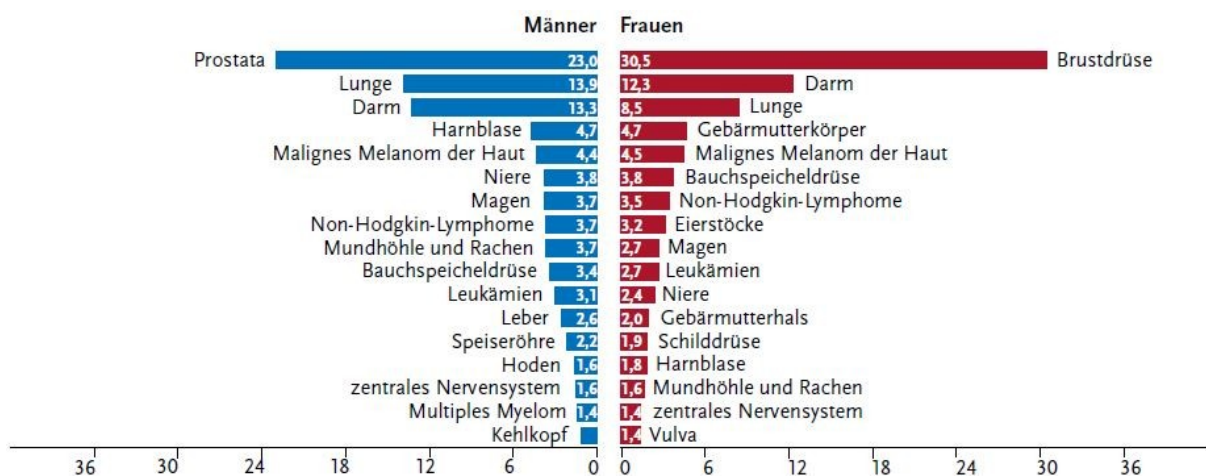


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) [1]

Das mittlere Erkrankungsalter für das Bronchialkarzinom lag im Jahr 2014 bei 70 Jahren für Männer und 69 Jahren für Frauen. Damit entsprach es dem mittleren Erkrankungsalter aller Krebserkrankungen in Deutschland in diesem Jahr. Im Jahr 2014 verstarben in Deutschland 29.560 Männer und 15.524 Frauen an den Folgen der Erkrankung. Mit einem prozentualen Anteil von 24,4 % ist es die häufigste bei Männern und mit 15,3 % die zweithäufigste bei Frauen zum Tode führende Krebserkrankung (vgl. Abb. 2). Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 20 % bei Frauen und 15 % bei Männern ist die Prognose des Bronchialkarzinoms ungünstig. Sie liegt deutlich unter der relativen 5-Jahres-Überlebensrate der Krebserkrankungen gesamt (Frauen 65 %, Männer 59 %). [1]

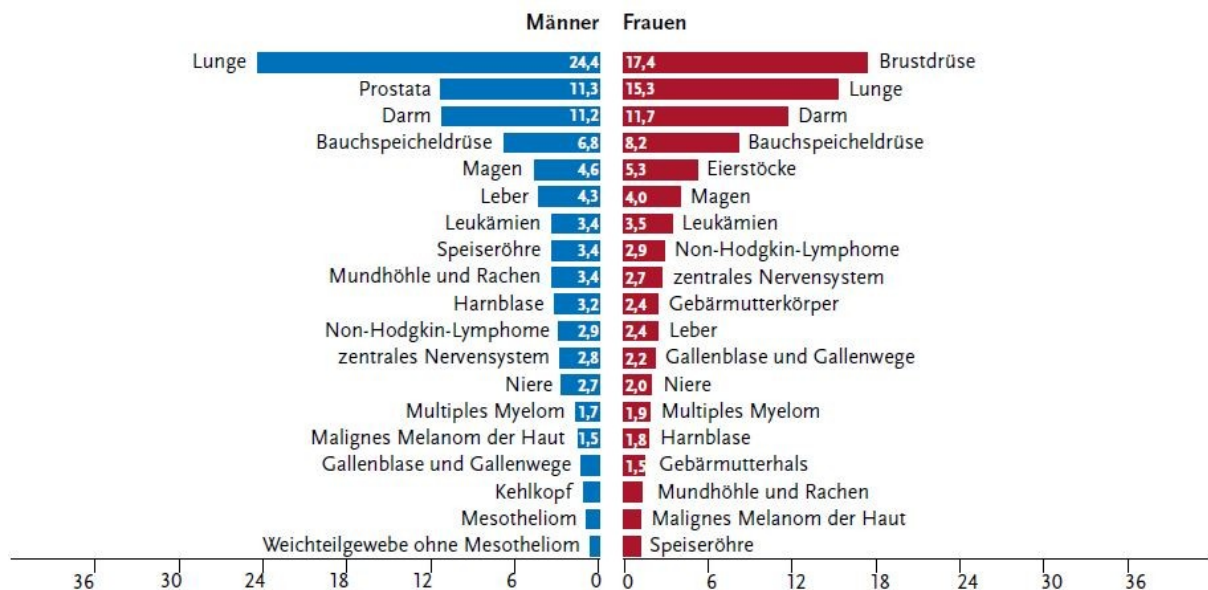


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2014 [1]

## 2.2.2 Ätiologie

Tabakrauch stellt den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung des Bronchialkarzinoms dar. [51, 52] Etwa 85 % der Fälle lassen sich auf aktives Rauchen zurückführen. [51] Eine europäische Studie hat im Vergleich zu Nichtraucher für männliche Zigarettenraucher ein 23,9-fach und für weibliche ein 8,7-fach erhöhtes Risiko zu erkranken ermittelt. [53] Passivraucher haben ein etwa 1,3-1,5-fach erhöhtes relatives Erkrankungsrisiko. [6] Dabei ist insbesondere die Dauer des Rauchens und die Menge gerauchter Zigaretten entscheidend. [54] Ein frühzeitiger Beginn im Jugendalter steigert daher das Risiko für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms [55, 56]. Eine Rauchabstinenz von 10 Jahren kann das Erkrankungsrisiko um 30-50 % senken [57], das relative Risiko ist allerdings auch nach 15-20 Jahre noch um das drei- bis vierfache und nach 30 Jahren um das zwei- bis dreifache erhöht. [3, 56] Die Exposition gegenüber anderen karzinogenen Noxen, wie Asbest, polyzyklischen Kohlenwasserstoffen, Quarz- und Nickelstäuben, Chromaten, Feinstaub und Dieselabgasen ist zwar mit der Entstehung von Bronchialkarzinomen assoziiert, hat aber einen untergeordneten Stellenwert. [1, 58] Sie können aber als Kokanzero gene bei Rauchern [59] sowie als Berufskrankheit von Bedeutung sein. Bei beruflicher Exposition ist in über 90 % der Fälle Asbest verantwortlich. Neben den kanzerogenen Stoffen nimmt auch die genetische Prädisposition einen Stellenwert in der Krebsentstehung ein. Das Risiko eines Kindes, dessen Elternteil an einem Bronchialkarzinom leidet, ist um das zwei- bis dreifache erhöht. Außerdem steigern verschiedene Genvarianten bei Rauchern das Krebsrisiko. [60] Auch Viren, wie das humane Papillomavirus und das Epstein-Barr-Virus, stehen mit einigen histologischen Subtypen des Bronchialkarzinoms in Verbindung. [61–63]

### 2.2.3 Histologie

Histologisch unterscheidet man beim Bronchialkarzinom im Hinblick auf Therapie und Prognose zwei Hauptgruppen voneinander. Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) und das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC). [6, 56] Das NSCLC findet sich in etwa 85 %, das SCLC in 15 % der Fälle. Bei jedem dritten Karzinom liegt eine Kombination mehrerer Histologien vor. [60] Unter den NSCLC sind zwei Subtypen am häufigsten: Das Plattenepithelkarzinom mit etwa 40 % und das Adenokarzinom mit etwa 35 %. Während das Plattenepithelkarzinom in über 60 % der Fälle zentral lokalisiert ist, findet sich das Adenokarzinom meist in der Peripherie. [3, 60] Das Adenokarzinom ist der häufigste Tumortyp bei Nichtrauchern und die Inzidenz steigend. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. [60] Das Plattenepithelkarzinom zeigt eine abnehmende Häufigkeit. [59] Das SCLC ist vor allem zentral lokalisiert. [60] Die Neuronenspezifische Enolase (NSE) kann beim SCLC erhöht und als Verlaufsp Parameter genutzt werden. Das SCLC zeichnet sich durch eine hohe Proliferationsrate aus. [3] Mit einer Tumorverdopplungszeit von 10-50 Tagen zeigt es das schnellste Wachstum. Bei den NSCLC liegt das Adenokarzinom mit einer Tumorverdopplungszeit von etwa 180 Tagen vor dem Plattenepithelkarzinom mit 300 Tagen. [60] Das Grading erfolgt in G1 (gut), G2 (mäßig), G3 (schlecht differenziert) und G4 (undifferenziert). Tabelle 1 zeigt die histologische Einteilung der Lungentumoren nach der WHO (World Health Organization) im Detail. [64]

<b>Epitheliale Tumoren</b>	<b>Adenokarzinom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lepidisch</li> <li>- Azinär</li> <li>- Papillär</li> <li>- Mikropapillär</li> <li>- Solide</li> <li>- Invasiv</li> <li>- Kolloidal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fetal</li> <li>- Enteral</li> <li>- Minimal invasiv</li> <li>- Präinvasive Läsionen</li> </ul>
	<b>Plattenepithelkarzinom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verhornend</li> <li>- Nicht-Verhornend</li> <li>- Basaloid</li> <li>- Präinvasive Läsionen</li> </ul>	
	Neuroendokrine Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Kleinzelliges Karzinom</b></li> <li>- Großzelliges neuroendokrines Karzinom</li> <li>- Karzinoide</li> <li>- Präinvasive Läsion</li> </ul>	
	Großzelliges Karzinom		
	Adenosquamöses Karzinom		
	Pleomorphes Karzinom		
	Spindelzelliges Karzinom		
	Riesenzelliges Karzinom		
	Karzinom Sarkom		
	Pulmonales Blastom		
	Andere und unklassifizierte Karzinome	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphoepitheliom-artiges Karzinom</li> <li>- NUT Karzinom</li> </ul>	
	Tumoren vom Speicheldrüsentyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mukoepidermoides Karzinom</li> <li>- Adenoidzystisches Karzinom</li> <li>- Epitheliales-myoepitheliales Karzinom</li> <li>- Pleomorphes Adenom</li> </ul>	
	Papillome		
	Adenome		

Tabelle 1: Auszug der WHO Klassifikation von Lungentumoren (2015) [64]

#### 2.2.4 Stadieneinteilung

Geschichtlich lässt sich die TNM-Klassifikation für maligne Tumoren auf Pierre Denoix zurückführen, der dieses System in den Jahren 1943 bis 1952 entwickelte. Weitergeführt wurde sie von der Union internationale contre le cancer (UICC) ab dem Jahr 1950. [65] Als weltweit anerkanntes System zur Bestimmung der Ausbreitung maligner Tumoren, ist sie insbesondere von prognostischem Wert und stellt den Ausgangspunkt für die Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens dar. [66] Für die aktuelle 8. Auflage haben die International Association for the Study of Lung Cancer/American Joint Committee on Cancer (IASLC/AJCC) und die UICC annähernd 100.000 Patienten herangezogen. Im Jahr 2017 erhielt diese Version ihre Gültigkeit. [67] Sie enthält einige Unterschiede im Vergleich zur 7. Auflage, die im Jahr 2010 eingeführt wurde. [3, 58] Die Tabellen 2 und 3 zeigen eine Gegenüberstellung der TNM-Klassifikation bzw. Stadieneinteilung für Tumoren der Lunge der 7. und 8. Auflage. Ergänzungen von Subgruppen gab es sowohl im T- als auch im M-Deskriptor, wobei die N-Nomenklatur unverändert geblieben ist. [68] Veränderungen des T-Deskriptors finden sich vor allem in Bezug auf die Tumorgößen, sowie die Beteiligung unterschiedlicher Strukturen (Hauptbronchus, Zwerchfell). Hinsichtlich des M-Deskriptors wurde aufgrund unterschiedlicher Prognosen und damit einhergehenden Änderungen der Therapiestrategien eine Unterteilung in M1b und M1c vorgenommen. [67, 69]

Die TNM-Klassifikation gilt sowohl für das SCLC als auch für das NSCLC. [70] Gebräuchlich ist für das SCLC jedoch häufig auch die von der Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALG) eingeführte Einteilung in "Limited Disease" und "Extensive Disease", die im Verlauf noch weiter modifiziert wurde. Es folgten die Einteilung nach der IASLC und die Marburger-Klassifikation. [71, 72] Das Stadium der "Limited Disease" wird in ca. 25-35 % der Fälle diagnostiziert, das Stadium der "Extensive Disease" in 60-70 % der Fälle. [67]

TNM 7. Auflage		TNM 8. Auflage	
T – Primärtumor			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden <i>oder</i> Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma in situ; Adenokarzinom in situ (AIS), Plattenepithelkarzinom in situ (SCIS)
T1	Tumor ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei	T1	Tumor ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura Hauptbronchus bronchoskopisch frei
		T1mi	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung, mit einem soliden Anteil < 5 mm Durchmesser)
T1a	Tumor ≤ 2 cm	T1a	Tumor ≤ 1 cm
T1b	Tumor > 2 cm und ≤ 3 cm	T1b	Tumor > 1 cm und ≤ 2 cm
		T1c	Tumor > 2 cm und ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm mit Befall von <ul style="list-style-type: none"><li>- Hauptbronchus ≥ 2 cm entfernt von Carina oder</li><li>- viszerale Pleura infiltriert oder</li><li>- Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</li></ul>	T2	Tumor > 3 cm ≤ 5 cm <i>oder</i> Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen <ul style="list-style-type: none"><li>- Tumor befällt Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina oder</li><li>- Tumor infiltriert viszerale Pleura oder</li><li>- assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lungen oder die ganzen Lungen einnehmend</li></ul>
T2a	Tumor > 3 cm und ≤ 5 cm	T2a	Tumor > 3 cm und ≤ 4 cm
T2b	Tumor > 5 cm und ≤ 7 cm	T2b	Tumor > 4 cm und ≤ 5 cm
T3	T2-Tumor > 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"><li>- Brustwand oder</li><li>- Zwerchfell oder</li><li>- mediastinaler Pleura oder</li><li>- parietalem Perikard</li></ul> Hauptbronchus ≤ 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehem. T4)	T3	Tumor > 5 cm und ≤ 7 cm <i>oder</i> Tumor mit Infiltration von: <ul style="list-style-type: none"><li>- Thoraxwand (inklusive Pleura parietalis und Sulcus superoir) oder</li><li>- Nervus phrenicus oder</li><li>- parietales Perikard <i>oder</i></li></ul> seperate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"><li>- Mediastinum oder</li><li>- Herz oder</li><li>- großen Gefäßen</li><li>- Trachea oder</li><li>- Ösophagus oder</li><li>- Wirbelkörper oder</li><li>- Carina</li></ul> Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehem. M1)	T4	Tumor > 7 cm oder Tumor jeder Größe mit Infiltration von: <ul style="list-style-type: none"><li>- Mediastinum oder</li><li>- Herz oder</li><li>- großen Gefäßen oder</li><li>- Trachea oder</li><li>- Ösophagus oder</li><li>- Wirbelkörper oder</li><li>- Carina oder</li><li>- Nervus laryngeus recurrens oder</li><li>- Zwerchfell <i>oder</i></li></ul> vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite
N – Regionale Lymphknoten			
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknoten		
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder in ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)		
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten		
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten		
M – Fernmetastasen			
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss Tumorherde in der kontralateralen Lunge	M1a	Vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleura- oder Perikarderguss
M1b	Fernmetastasen	M1b	Eine extrathorakale Metastase in einem Organ
		M1c	Multiple extrathorakale Metastasen in einem oder multiplen Organen

Tabelle 2: Vergleich der TNM-Klassifikationen der 7. und 8. Auflage [58, 65]



Stadium		7. Auflage		8. Auflage		
Okkultes Karzinom	TX	N0	M0	TX	N0	M0
	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a,b	N0	M0	T1	N0	M0
IA1				T1mi	N0	M0
				T1a	N0	M0
				T1b	N0	M0
IA2				T1c	N0	M0
IA3				T2a	N0	M0
IB	T2a	N0	M0	T2b	N0	M0
IIA	T1a,b, T2a	N1	M0			
	T2b	N0	M0			
IIB	T2b	N1	M0	T1a-c,T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0	T3	N0	M0
IIIA	T1a-T2b	N2	M0	T1a-c,T2a,b	N2	M0
	T3	N1,2	M0	T3	N1	M0
	T4	N0,1	M0	T4	N0,1	M0
IIIB	T1-4	N3	M0	T1a-c,T2a,b	N3	M0
	T4	N2	M0	T3, T4	N2	M0
IIIC				T3, T4	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1a,b	jedes T	jedes N	M1
IVA				jedes T	jedes N	M1a, M1b
IVB				jedes T	jedes N	M1c

Tabelle 3: Stadieneinteilung [58, 65]

### 2.2.5 Klinik

Die Symptomatik beim Bronchialkarzinom ist Folge der Ausbreitung des Primärtumors, der Beteiligung von Lymphknoten oder der Fernmetastasierung. Daneben kann es sich in Form von paraneoplastischen Syndromen äußern. [3, 73] Frühsymptome sind selten, weshalb das Bronchialkarzinom häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird. [6, 74] Aufgrund der Lage neigen zentrale Bronchialkarzinome eher zu klinischer Symptomatik als periphere. Initial finden sich am häufigsten unspezifische Symptome, wie Husten und Dyspnoe [58]. Bei vielfach schon über einen längeren Zeitraum bestehendem Husten stehen v.a. Veränderungen der Hustencharakteristik im Vordergrund. [73] Daneben können Brustschmerzen, Hämoptysen, Heiserkeit sowie Allgemeinsymptome, wie Gewichtsverlust, Fieber und Schwäche bestehen. Selten sind das Vena-cava-superior-Syndrom, Dysphagie oder Stridor vordergründig. Die Infiltration des Ganglion stellatum kann das Horner-Syndrom, Läsionen des Plexus brachialis können Schwäche und Lähmungen des Armes hervorrufen. [58] Die Metastasierung erfolgt am häufigsten in Knochen, Leber, Nebennieren, Gehirn sowie verschiedenen Lymphknotenstationen (intraabdominell, axillär, zervikal). [58, 73] Knochenschmerzen, neurologische Veränderungen und Ikterus entstehen als Ausdruck der Fernmetastasierung. [58] Paraneoplastische Syndrome werden in 10 % der Fälle beobachtet. [67] Sie können als Folge der von Tumorzellen gebildeten Polypeptide mit hormonähnlichem Verhalten oder autoantikörperähnlichen Substanzen entstehen. Beispiele für die paraneoplastischen Syndrome sind das Cushing-Syndrom, das Schwartz-Bartter-Syndrom, das Hyper- oder Hypokalzämiesyndrom, das Karzinoidsyndrom, das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, die Polyneuropathie oder das Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom. [75] Es besteht v.a. eine Assoziation des SCLC mit paraneoplastischen Endokrinopathien. [58, 60]

## 2.2.6 Diagnostik

Die Diagnostik dient der prätherapeutischen Erfassung der Tumorausbreitung, der Bestimmung der Histologie sowie der Einschätzung des Allgemeinzustandes des Patienten. [3] Die Basisdiagnostik umfasst zunächst die Anamnese einschließlich klinischer Untersuchung sowie die Bestimmung allgemeiner Laborparameter. Ergibt sich der Verdacht auf ein Lungenkarzinom stellt eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen eine Basisuntersuchung dar. Ein CT des Thorax unter Einschluss der Oberbauchregion mit Kontrastmittel liefert weitere Informationen über die Ausdehnung des Primärtumors sowie der Beteiligung anderer Strukturen. [67] Das Kontrastmittelenhancement kann dabei zur Einschätzung der Dignität beitragen. [67, 76] Spezifität und Sensitivität der CT-Untersuchung sind allerdings zu gering. [77–80] Die Diagnosesicherung erfolgt histologisch mit im Rahmen einer Bronchoskopie oder transthorakaler Nadelaspiration (Ultraschall- oder CT-gestützt) gewonnenen Probe. Ein Pleuraerguss kann punktiert und zytologisch untersucht werden. Ergänzend können zur Einschätzung der Infiltration des Mediastinums oder der Brustwand die Thorax-Sonographie, die MRT oder eine Videoassistierte Thorakoskopie (VATS) eingesetzt werden. [67] Die MRT ist auch für die Beurteilung der Beteiligung von Gefäßen oder neuronalen Strukturen, wie dem Plexus brachialis, sowie der Infiltration von Spinalkanal oder Wirbelkörpern ein geeignetes Verfahren. [3, 81] Die FDG-PET-CT dient sowohl der Beurteilung der Dignität eines Lungenrundherdes als auch der Ausbreitungsdiagnostik. [3, 67] Sie weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf. [82] Zur Ausbreitungsdiagnostik gehört ferner eine abdominelle Sonografie und gegebenenfalls ein CT Abdomen und eine Knochenszintigraphie. [67] Eine Knochenmarkbiopsie beim SCLC zur Beurteilung einer Knochenmarkinfiltration kann durchgeführt werden. [6]

## 2.2.7 Therapie des NSCLC

Die Therapie des NSCLC richtet sich nach der Art des Tumors (Typing), dem Grad der Malignität (Grading) und der Ausbreitung (Staging). [6] Zu den Therapiemodalitäten gehören die Operation, die Radiotherapie sowie die Chemo- und Immuntherapie. Die Entscheidung über die Therapie erfolgt unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten meist als gemeinsamer Konsens einer interdisziplinären Tumorkonferenz. Dem frühzeitigen Einsatz einer palliativmedizinischen Versorgung wird in der neuen Leitlinie besondere Bedeutung beigemessen. [67]

### 2.2.7.1 Stadium I/II und IIIA (T3 N1 M0)

In den Stadien I und II sowie im Stadium IIIA (T3 N1 M0) stellt die Operation in kurativer Intention mit freiem Resektionsrand die Therapie der Wahl dar. Neben der Lobektomie mit ipsilateraler Lymphknotendissektion kommen je nach Tumorlokalisation und -ausdehnung

selten auch die Pneumonektomie oder die Manschettenresektion in Betracht. Die systematische Lymphadenektomie wird bei allen Patienten zum Staging durchgeführt. [58, 67] Bei R1- oder R2-Resektionen erfolgt eine Nachresektion. Ist diese nicht möglich, schließt sich eine adjuvante konventionell fraktionierte Radiotherapie (60 Gy in 6 Wochen) an. [3, 6, 67] Bei Brustwandinfiltration ist eine R0-Resektion prognostisch von Bedeutung. Eine adjuvante Radiotherapie kann in dieser Situation diskutiert werden. [58, 67] Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand wird im Stadium II und IIIA nach der Operation die adjuvante cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie empfohlen. Im Stadium IB kann sie erwogen werden. Im Stadium IIIA kann im Anschluss an die Systemtherapie die Indikation für eine mediastinale Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50-60 Gy geprüft werden. [67] Bei funktionell inoperablen Patienten oder Patienten, die eine Operation ablehnen, stellt die definitive Radiotherapie im Stadium I und II eine effektive Alternative dar. [3, 67] Es wird in diesem Fall eine hyperfraktioniertere, akzelerierte Radiotherapie mit einer Gesamtdosis bis 54 Gy in 36 Fraktionen an 12 Tagen nach dem CHART-Regime oder ein konventionelles Fraktionierungskonzept mit einer Gesamtdosis von mindestens 60 Gy empfohlen. [67, 83] In den frühen Stadien I und II kann auch die stereotaktische Radiotherapie in Betracht gezogen werden, insbesondere bei inoperablen Patienten. [2, 5, 67]

#### *2.2.7.2 Stadium III (T1-3 N2/T1-3 N3/T4 N0-3)*

Die 8. Auflage der Klassifikation des Bronchialkarzinoms ersetzt die Einteilung der Stadien IIIA und IIIB durch die neue Einteilung in IIIA bis IIIC. Stadium IIIA ist als operabel, Stadium IIIB als meist inoperabel und IIIC als irrelevant für chirurgische Ansätze zu bewerten. [67] Zur Therapie der Subgruppe IIIA mit postoperativem N2-Status gehören die adjuvante Chemotherapie sowie die anschließende Mediastinalbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50-60 Gy. [67, 84, 85] Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin wird der Vorzug gegeben. Bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin kann Carboplatin eingesetzt werden. [67, 85, 85] Im Stadium IIIA mit präoperativ nachgewiesenem positivem Lymphknotenstatus kann eine Induktionschemotherapie oder eine -radiochemotherapie der Operation vorgeschaltet sein. Typische Kombination ist Cisplatin und Etoposid sowie die Radiotherapie bis zu einer Gesamtdosis von 40-50 Gy konventionell oder hyperfraktioniert akzeleriert. [67, 86–89] Bei nicht erfolgter Radiotherapie schließt sich die adjuvante Bestrahlung des Mediastinums an. [67] Im Stadium IIIA mit multiplem bzw. ausgedehntem N2-Status und IIIB wird eine definitive simultane Radiochemotherapie angestrebt. Bevorzugt werden cisplatinhaltige Behandlungsschemata in Kombination mit Etoposid oder Vincaalkaloid und eine Radiotherapie mit einer Gesamtdosis zwischen 60 und 66 Gy. [67] Eine konsolidierende platinhaltige Chemotherapie kann erwogen werden. [67, 90, 91] Die neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von der Operation ist in diesen Stadien nur in Ausnahmefällen zu erwägen. [67, 91] Patienten im Stadium III können bei Kontraindikationen gegen eine Radiochemotherapie oder gegen eine

Operation auch definitiv unter Einschluss des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten in kurativer Absicht radiotherapiert werden [67, 92]. Konzepte mit Gesamtdosen von über 60 bis 70 Gy und mit einer hohen biologisch effektiven Dosis (>60 Gy) konventionell oder hyperfraktioniert akzeleriert haben sich bewährt [93–95].

#### *2.2.7.3 Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur Lokaltherapie)*

Hinsichtlich der Therapie von Patienten im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur Lokaltherapie) hat es in der neuen Leitlinie 2018 einige Veränderungen gegeben. Grundlage dieser Entwicklung sind neue Therapiemöglichkeiten hinsichtlich molekularer Zielstrukturen (EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK- und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen, PD-L1-Expression), Immuntherapien und Therapien mit Antikörpern. Durch die Wahl geeigneter zielgerichteter Therapeutika lassen sich neben dem Erhalt der Lebensqualität eine Reduktion tumorbedingter Symptome sowie eine Verlängerung der Überlebenszeit erzielen. Bestandteile des Therapiekonzeptes sind zudem die Rehabilitation, die psychoonkologische Betreuung, die soziale Beratung sowie die palliative Therapie. [67]

In der oligometastasierten Situation kann ein Therapiekonzept mit potenziell kurativem Ansatz zum Einsatz kommen. Die Therapie erfolgt analog M0-Situation mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie als Induktion. [67, 96] Für Patienten mit einer isolierten Hirnmetastase stehen die stereotaktische Strahlentherapie oder die Operation mit Bestrahlung des Tumorbettes zur Verfügung. [67, 97, 98] Auch solitäre Nebennierenmetastasen können stereotaktisch oder operativ behandelt werden. [99, 100] Gleiches gilt für Knochenmetastasen. [67, 101, 102]

#### *2.2.7.4 Pancoast-Tumor*

Pancoast-Tumoren (T3/T4) stellen eine eigene Tumorentität dar. Durch die anatomische Lage in der Lungenspitze mit möglicher Infiltration des Plexus brachialis, des Ganglion stellatum, knöchernen Strukturen und supraklavikären Gefäßen können sie das Pancoast-Syndrom (u.a. Armschwäche, -paresen, Armvenenthrombosen, Horner-Syndrom) hervorrufen. [3, 67] Therapie der Wahl ist im Stadium II-III die neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie und anschließende Operation. [67, 103] Basischemotherapeutika sind Cisplatin und Etoposid. Übliche Dosierungen der Strahlentherapie liegen bei einer Gesamtdosis von 30-50 Gy konventionell oder hyperfraktioniert akzeleriert fraktioniert. [3, 67] Bei Kontraindikationen gegenüber der Chemotherapie erfolgt eine alleinige neoadjuvante Radiotherapie. In der R0-Situation können eine adjuvante Chemotherapie und Bestrahlung des Ganzhirns im Einzelfall erwogen werden. Ist eine Operation nicht möglich, stellt die definitive Radio-/Chemotherapie eine Therapieoption dar. [67]

## 2.2.8 Therapie des SCLC

Das SCLC hat mit einer mittleren Überlebenszeit von unter drei Monaten bei unbehandelten Erkrankungen eine äußerst schlechte Prognose [6]. Therapeutisch werden frühzeitig Kombinationschemotherapien [104, 105] und gegebenenfalls lokale Maßnahmen eingesetzt. Dazu zählen die Radiotherapie des Primärtumors sowie die Operation. Auch die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung ist Teil des Therapiekonzeptes. [67]

### 2.2.8.1 *Very limited Disease (T1-2 N0-1 M0)*

Bei nachgewiesenem SCLC ohne mediastinale Lymphknotenbeteiligung ist die Operation mit adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie indiziert. [67, 106] Im Anschluss wird eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung empfohlen. Die Radiotherapie des Mediastinums kann in der N1-Situation diskutiert werden, im N2-Status und bei R1/2-Resektionen ist sie indiziert. [67] Neben einer adjuvanten Chemotherapie kommt auch die neoadjuvante Chemotherapie infrage. [67, 107] Alternativ kann auch die definitive Radiochemotherapie eingesetzt werden. [67]

### 2.2.8.2 *Limited Disease (T3-4 und /oder N2-3 M0)*

Die Therapie in diesem Stadium erfolgt als simultane Radiochemotherapie. [67] Es wird bevorzugt Cisplatin in Kombination mit Etoposid eingesetzt. [67, 108, 109] Die Strahlentherapie erfolgt hyperfraktioniert akzeleriert oder konventionell fraktioniert. [110, 111] Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung wird empfohlen. [67, 112]

### 2.2.8.3 *Extensive Disease (T1-4 N0-3 M1)*

In diesem Stadium stehen Kombinationschemotherapien in palliativer Intention zur Verfügung. [113] Die Chemotherapie wird meist mit einem Platinderivat und Etoposid durchgeführt. [67] Bei Patienten mit Hirnmetastasen ist eine Radiotherapie des Gehirns indiziert. [114] Auch bei fehlender Metastasierung wird die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung empfohlen. [115] Eine konsolidierende Radiotherapie des Primarius bei Patienten mit Remission der Fernmetastasen kann erfolgen. [67, 116]

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Material

In der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock werden seit April 2012 stereotaktische Bestrahlungen von Bronchialkarzinomen bzw. Lungenmetastasen durchgeführt. Bis Mai 2015 ergab sich ein Patientenkollektiv von insgesamt 80 Patienten, die im Alter zwischen 45 und 91 Jahren mit dieser Methode behandelt worden sind. Unter den 80 Patienten befanden sich 21 Frauen (26,25 %) und 59 Männer (73,75 %) mit einem Karnofsky-Index zwischen 50 und 90 %. Bei einigen Patienten wurden mehrere Lungenherde gleichzeitig oder zu unterschiedlichen Zeitpunkten stereotaktisch bestrahlt, sodass sich in der Summe 99 Zielvolumina ergaben. Darunter fallen 55 primäre Bronchialkarzinome, 5 Rezidive und 39 Metastasen von primären Bronchialkarzinomen oder anderen Primärtumoren.

Die Indikation zur stereotaktischen Strahlenbehandlung wurde in der Regel nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz und im gemeinsamen Konsens mit dem Patienten individuell gestellt. Berücksichtigt wurden dabei jeweils sowohl patientenbezogene als auch tumorbezogene Faktoren. Dazu zählten insbesondere ein reduzierter Allgemeinzustand infolge Komorbidität oder hohen Alters, funktionelle oder technische Inoperabilität, der Wunsch des Patienten, eine bereits ausgeschöpfte Systemtherapie, Rezidive nach vorangegangener lokaler und/oder Systemtherapie sowie solitäre oder weniger als zwei Lungenmetastasen.

Für die Datenerfassung wurden vorrangig die archivierten Patientenakten sowie das Patientendatenmanagementsystem Mosaik genutzt. Da einige der Patienten die vereinbarten Nachsorgetermine allerdings nicht oder nur unzureichend wahrnahmen, wurde in Abstimmung mit der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock ein Fragebogen für die vertrauten Haus- und/oder Fachärzte erstellt. Dieser diente der Vervollständigung und Aktualisierung der jeweiligen Krankheitsverläufe. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich zwischen dem ersten Behandlungstag der stereotaktischen Strahlentherapie und der letzten ärztlichen Konsultation bzw. dem Tod des Patienten. Insgesamt ergaben sich Verläufe zwischen 0 und 55 Monaten.

Für die Auswertung wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Die Gruppe 1 umfasst Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom in den Stadien I und II, die Gruppe 2 Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom in den Stadien III und IV, mit Rezidiven oder mit Metastasen. Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurden Gesamtüberleben, tumorspezifisches und krankheitsfreies Überleben, lokale und systemische Kontrolle sowie akute und chronische Nebenwirkungen in beiden Gruppen ausgewertet.

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Stereotaxie Lunge

Die stereotaktische Bestrahlung von Lungentumoren/-metastasen erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock mit den Linerbeschleunigern der Firma Siemens (ONCOR Impression plus und Expression). Die Bestrahlungsplanung wurde mit dem Bestrahlungsplanungssystem Oncentra MasterPlan durchgeführt. Für die Bestrahlungsplanungs-CT's stand der 4D-Computertomograph Philips Brillance Big Bore (16-Zeilen-Spiral CT, 85 cm Gantryöffnung) zur Verfügung. Die Schichtdicke betrug 3-5 mm.

Nachdem sich die Lagerung mithilfe von Vakuummatratzen bzw. unter Anwendung einer mechanischen Abdominalpresse als nicht suffizient herausstellte, erfolgte die Umstellung auf eine rahmenlose Bestrahlung. Zur Kompensation der physiologischen Organ- und Atembeweglichkeit wurde ein ITV (Internal Target Volume) berechnet. Dieses Volumen setzt sich zusammen aus dem CTV (Clinical Target Volume) und einem entsprechenden Sicherheitssaum. Grundlage ist die 4D-CT-Information und die Konturierung des CTV in den verschiedenen 4D-CT-Phasen. Ziel ist die Rekonstruktion des Atemzyklus und ständige Abdeckung des CTV auch innerhalb der Atemphasen. Das PTV (Planning Target Volume) ergibt sich aus dem CTV bzw. ITV mit einem weiteren Sicherheitssaum.

Die einzelnen Fraktionierungsschemata sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Die biologisch effektive Dosis (BED) zur Vergleichbarkeit der verschiedenen Fraktionierungsschemata wurde wie folgt berechnet ( $\alpha/\beta$ -Wert = 10):

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

<b>Fraktionierungsschema</b>	<b>BED</b>
<b>3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf 60/65 %</b>	84
<b>3 x 13 Gy bis 39 Gy auf 60 %</b>	90
<b>3 x 15 Gy bis 45 Gy auf 60 %</b>	113
<b>4 x 12,5 bis 50 Gy auf 60 %</b>	113
<b>4 x 7 Gy bis 28 Gy auf 60 %</b>	48
<b>5 x 5 Gy bis 25 Gy auf 60 %</b>	38
<b>5 x 7 Gy bis 35 Gy auf 60/80 %</b>	60
<b>5 x 7,5 Gy bis 37,5 Gy auf 60 %</b>	66
<b>5 x 8 Gy bis 40 Gy auf 60 %</b>	72
<b>6 x 7 Gy bis 42 Gy auf 60/80 %</b>	71
<b>7 x 5 Gy bis 35 Gy auf 60/80 %</b>	53
<b>7 x 7 Gy bis 49 Gy auf 80 %</b>	83
<b>8 x 5 Gy bis 40 Gy auf 80 %</b>	60
<b>8 x 6 Gy bis 48 Gy auf 80 %</b>	77
<b>8 x 7,5 Gy bis 60 Gy auf 80 %</b>	105

Tabelle 4: Fraktionierungsschemata und BED

Vor jeder Bestrahlungssitzung wurde eine Verifikation der Lagerung mithilfe eines am Bestrahlungsgerät integrierten Cone-Beam-CT vorgenommen (IGRT). Dies ermöglichte die korrekte Anpassung der Lagerung bei jeder Fraktion durch entsprechende Tischverschiebungen oder Umlagerung des Patienten. Die Bestrahlung erfolgte als Mehrfelder-Technik (i.d.R. mindestens acht Bestrahlungsfelder) aus unterschiedlichen Einstrahlwinkeln. Für die Anpassung an das Zielvolumen und zur Schonung umliegender Risikostrukturen ist ein Multi-Leaf-Kollimator (MLC), bestehend aus vielen verschiedenen Bleilamellen im Linearbeschleuniger integriert.

Die Abb. 3 und 4 zeigen beispielhaft Bestrahlungspläne stereotaktisch behandelter Patienten, deren Ergebnisse in diese Arbeit eingeflossen sind. In den verschiedenen Körperebenen (Transversal-, Coronar- und Sagittalebene) sind sowohl die Lokalisation des Zielvolumens als auch die berechnete Dosisverteilung in Form von verschiedenfarbigen Isodosen dargestellt. Es sind außerdem das Dosis-Volumen-Histogramm und die entsprechende Dosisstatistik für die verschiedenen Strukturen (Zielvolumen und Risikostrukturen) aufgeführt.

In Abb. 3 handelt es sich um einen 59-jährigen funktionell inoperablen Patienten mit einem histologisch gesicherten NSCLC (Adenokarzinom, G2) im rechten Lungenoberlappen im TNM-Stadium cT2a cN0 cM0 (UICC-Stadium IA). Der Patient wurde mit dem Fraktionierungskonzept 6 x 7 Gy bis 42 Gy auf die umschließende 80 % Isodose in kurativer Intention bestrahlt.

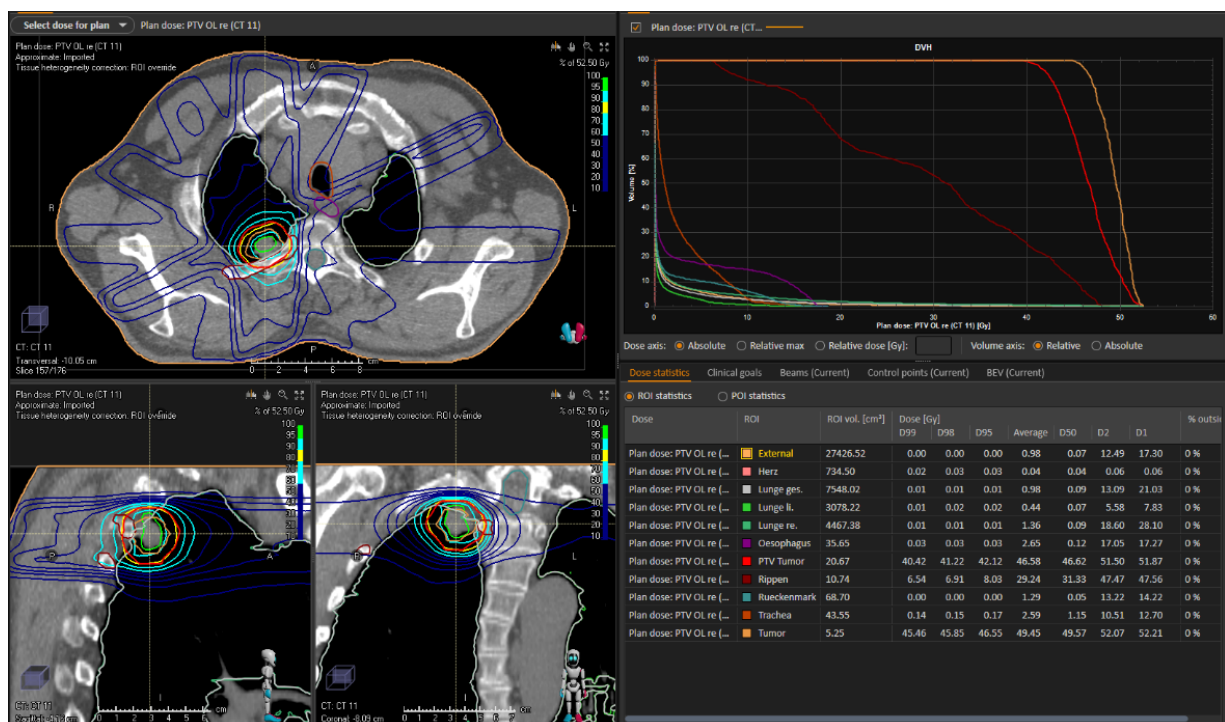


Abbildung 3: Patient mit einem NSCLC im UICC-Stadium IA (cT2a cN0 cM0)



In Abb. 4 handelt es sich um einen 63-jährigen Patienten mit einem pulmonal metastasierten Karzinom ex pleomorphem Adenom der Glandula parotis. Die Behandlung der Metastase im linken Oberlappen erfolgte mit dem Fraktionierungskonzept 3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf die umschließende 60 % Isodose in kurativer Intention bei oligometastasierter Situation.

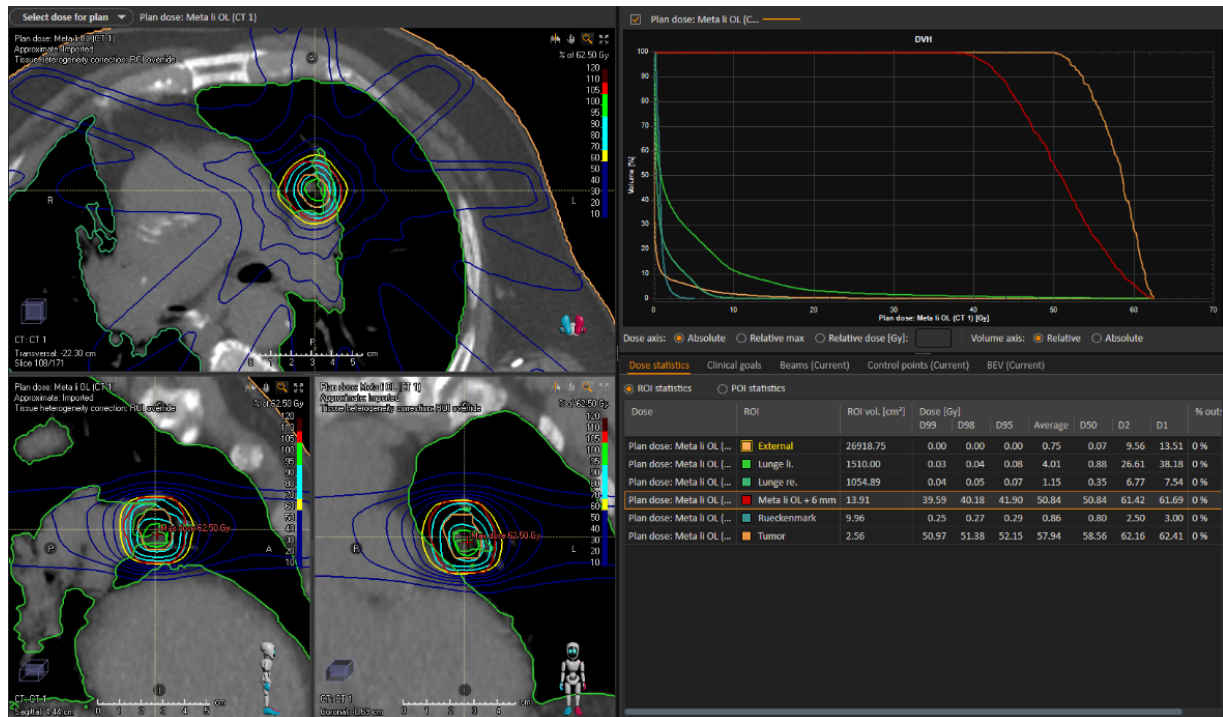


Abbildung 4: Patient mit einem pulmonal metastasierten Karzinom ex pleomorphem Adenom der Glandula parotis

### 3.2.2 Auswertung

Für die Auswertung wurden die Patientendaten zunächst in eine Microsoft Excel-Tabelle eingepflegt. Im Anschluss erfolgte die Übertragung der Daten in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 25.0 durch Umkodierung. Die gesamte Analyse wurde dann mithilfe dieses Programmes durchgeführt. Nach Ermittlung der Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristiken der Gruppen 1 und 2 wurden die für den Therapieerfolg maßgeblichen Parameter untersucht. Diese umfassten das Gesamtüberleben (OS), das tumorspezifische (CSS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS), die lokale und systemische Kontrolle sowie die akuten und späten Nebenwirkungen. Ein tumorspezifisches Überleben lag vor, wenn ein Patient die Nachsorge lebend verließ oder nicht infolge der Tumorerkrankung verstarb. Dabei war es unerheblich, ob der Patient in dieser Zeit einen Progress der Erkrankung erlitt oder nicht. Die Zuordnung eines Patienten zur Gruppe derjenigen mit einem krankheitsfreien Überleben erfolgte bei solchen Patienten, die die Nachsorge lebend verließen und bei denen kein Tumorprogress diagnostiziert wurde.

Die Überlebenszeitanalysen erfolgten mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens und wurden auf diese Weise graphisch dargestellt. Für die Auswertung der verschiedenen möglichen Einflussfaktoren auf die in dieser Arbeit untersuchten Parameter wurden der Log-Rang-Test sowie der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Die statistisch signifikanten Zusammenhänge werden tabellarisch im jeweiligen Abschnitt aufgeführt. Als Grundlage dienen die der Tabelle 5 zu entnehmenden Einflussgrößen. Als statistisch signifikant wurden Werte von  $p \leq 0,05$  angenommen.

Parameter						
Patientenbezogene Faktoren						
Geschlecht	Weiblich			Männlich		
Alter	> Median			≤ Median		
Altersgruppen	Einteilung in Dekaden					
Karnofsky-Index	50	60	70	80	90	100
Weitere systemische Erkrankungen	Ja			Nein		
RT Vorbelastung	Ja			Nein		
Todesursache	Tumorbedingt		Nicht-tumorbedingt		Unbekannt	
Tumorbezogene Faktoren						
Tumorstadium	IA	IB	II	III	IV	
Histologie	Plattenepithel-CA	Adeno-CA	Adeno-squamos es CA	Großzellige s CA	Kleinzellig es CA	unbekannt
Histologie	Ja			Nein		
Grading	G1		G2	G3	G4	unbekannt
Lokalisation des Tumors	Zentral			Peripher		
Lokale Kontrolle	Ja			Nein		
Systemische Kontrolle	Ja			Nein		
Behandlungsbezogene Faktoren						
CTV	Größe in cm³					
CTV [Median]	> Median			≤ Median		
PTV	Größe in cm³					
PTV [Median]	> Median			≤ Median		
Behandlungsschema Gruppe 1	3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf 60 %		6 x 7 Gy bis 42 Gy auf 80 %		Alle anderen Schemata	
Behandlungsschema Gruppe 2	3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf 60 %		5 x 7 Gy bis 35 Gy auf 80 %		Alle anderen Schemata	
BED	In Gy					
BED [80 Gy]	> 80 Gy			< 80 Gy		
Akute Nebenwirkungen [CTC]	Keine	1	2	3	4	
Späte Nebenwirkungen [CTC]	Keine	1	2	3	4	

Tabelle 5: Untersuchte Parameter

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gruppe 1: Bronchialkarzinome in den Stadien I und II

#### 4.1.1 Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristik

Dieser Abschnitt befasst sich mit den Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristika der stereotaktisch bestrahlten Patienten mit primären Bronchialkarzinomen in den frühen Stadien I und II. Tabelle 6 bildet die in diese Gruppe eingeschlossenen Patienten ab. Von den 36 erfassten Patienten war mit 75 % der überwiegende Anteil männlich (n=27). Frauen machten 25 % (n=9) des Kollektivs aus. Das Alter der Patienten bei Bestrahlungsbeginn lag zwischen 50 und 90 Jahren (im Median 73 Jahre). Der Karnofsky-Index bewegte sich zu diesem Zeitpunkt zwischen 50 und 90 % (im Median 80 %). Die Indikation für die stereotaktische Bestrahlung wurde zum überwiegenden Teil aufgrund von Komorbiditäten und/oder hohen Patientenalters (42,7 %) und Faktoren wie funktioneller (u.a. bei reduzierter Lungenfunktion) und/oder technischer Inoperabilität (36,1 %) gestellt. Vier Patienten (11,1 %) lehnten eine OP ab und entschieden sich für die Durchführung der stereotaktischen Bestrahlung. Die Patienten wurden in einem Zeitraum von zwei bis 64 Monaten beobachtet (im Median 20,5 Monate). In dieser Beobachtungszeit verstarben insgesamt 16 Patienten. 43,8 % (n=7) starben an den Folgen ihrer Tumorerkrankung und 31,3 % (n=5) nicht-tumorbedingt. Bei 25 % (n=4) konnte retrospektiv keine Todesursache ermittelt werden.

<b>Anzahl Patienten</b>	36
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich (n, %)	9 (25)
Männlich (n, %)	27 (75)
<b>Alter [Jahre]</b>	55-91
Median	73
Mittelwert	71,53
<b>Karnofsky-Index (%)</b>	50-90
Median	80
<b>Indikation</b>	
Komorbiditäten/hohes Patientenalter (n, %)	19 (42,7)
Funktionelle/technische Inoperabilität (n, %)	13 (36,1)
Patientenwunsch (n, %)	4 (11,1)
<b>Beobachtungszeitraum [Monate]</b>	2-64
Median	20,5
Mittelwert	24,39
<b>Todesursache (n=16)</b>	
Tumorbedingt (n, %)	7 (43,8)
Nicht-tumorbedingt (n, %)	5 (31,3)
Unbekannt (n, %)	4 (25,0)

Tabelle 6: Patientencharakteristik der Gruppe 1

Die Tumorcharakteristika der Gruppe 1 wird in Tabelle 7 dargestellt. Das Stadium IA machte mit 17 Fällen (47,2 %) nahezu die Hälfte der Tumoren in den frühen Stadien aus, gefolgt von Stadium IB mit 14 Fällen (38,9 %). Das Stadium IIB wurde in fünf Fällen diagnostiziert (13,9 %). Eine histologische Sicherung erfolgte bei 22 (61,1 %) der 36 Tumoren. In den übrigen 13 Fällen (38,9 %) wurde die Diagnose bildmorphologisch gestellt und von einer histologischen Sicherung aufgrund eines für den Patienten erhöhten Risikos bei der Proben-gewinnung abgesehen. Die histologische Untersuchung ergab bei elf Tumoren (30,6 %) ein Adenokarzinom, bei acht Tumoren (22,2 %) ein Plattenepithelkarzinom und bei drei Tumoren (8,3 %) ein Adenosquamöses Karzinom. Damit lassen sich alle der histologisch gesicherten Tumoren den NSCLCs zuordnen. Bei 21 (58,3 %) der 36 Tumoren wurde zusätzlich ein Differenzierungsgrad angegeben. Gut differenziert (G1) waren drei (8,3 %) der Tumoren, mäßig differenziert (G2) zehn (27,8 %) und schlecht differenziert (G3) acht (22,2 %). Die Lokalisation war mit 72,2 % (n=26) zum überwiegenden Teil peripher und zu 27,8 % (n=10) zentral.

<b>Anzahl Tumoren</b>	36
<b>Stadium</b>	
<b>IA (n, %)</b>	17 (47,2)
<b>IB (n, %)</b>	14 (38,9)
<b>IIB (n, %)</b>	5 (13,9)
<b>Histologie</b>	
<b>Adenokarzinom (n, %)</b>	11 (30,6)
<b>Plattenepithelkarzinom (n, %)</b>	8 (22,2)
<b>Adenosqamöses Karzinom (n, %)</b>	3 (8,3)
<b>Unbekannt (n, %)</b>	13 (38,9)
<b>Grading</b>	
<b>G1 (n, %)</b>	3 (8,3)
<b>G2 (n, %)</b>	10 (27,8)
<b>G3 (n, %)</b>	8 (22,2)
<b>Unbekannt (n, %)</b>	14 (41,7)
<b>Lokalisation</b>	
<b>Peripher (n, %)</b>	26 (72,2)
<b>Zentral (n, %)</b>	10 (27,8)

Tabelle 7: Tumorcharakteristik der Gruppe 1

Tabelle 8 zeigt die Behandlungscharakteristik der Tumoren in den frühen Stadien I und II. Die Bestrahlungsvolumen CTV und PTV wiesen jeweils eine große Spannweite auf. Das CTV lag zwischen 3,431 cm<sup>3</sup> und 99,318 cm<sup>3</sup> mit einem Median von 15,387 cm<sup>3</sup>, das PTV zwischen 16,761 cm<sup>3</sup> und 197,779 cm<sup>3</sup> mit einem Median von 48,480 cm<sup>3</sup>. Es wurde eine BED von 53 Gy bis 113 Gy erreicht (Median 71 Gy). Die Fraktionierungsschemata waren heterogen und sind der Tabelle zu entnehmen. Am häufigsten wurde das Konzept 6 x 7 Gy bis 42 Gy auf die umschließende 80 % Isodose gewählt (33,3 %), gefolgt von 3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf die 60 % Isodose bzw. in einem Fall auf die 65 % Isodose (16,7 %).

<b>Anzahl Zielvolumina</b>	36
<b>CTV [cm<sup>3</sup>]</b>	3,431-99,318
<b>Median</b>	15,387
<b>Mittelwert</b>	24,979
<b>PTV [cm<sup>3</sup>]</b>	16,761-197,779
<b>Median</b>	48,480
<b>Mittelwert</b>	68,127
<b>BED auf PTV [Gy]</b>	53-113
<b>Median</b>	71,00
<b>Mittelwert</b>	74,38
<b>Behandlungsschemata (n, %)</b>	
3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf 60/65 %	6 (16,7 %)
3 x 13 Gy bis 39 Gy auf 60 %	2 (5,6 %)
3 x 15 Gy bis 45 Gy auf 60 %	1 (2,8 %)
4 x 12,5 bis 50 Gy auf 60 %	1 (2,8 %)
5 x 7 Gy bis 35 Gy auf 60 %	4 (11,1 %)
5 x 7 Gy bis 35 Gy auf 80 %	4 (11,1 %)
5 x 7,5 Gy bis 37,5 Gy auf 60 %	2 (5,6 %)
5 x 8 Gy bis 40 Gy auf 60 %	1 (2,8 %)
6 x 7 Gy bis 42 Gy auf 60 %	1 (2,8 %)
6 x 7 Gy bis 42 Gy auf 80 %	12 (33,3 %)
7 x 5 Gy bis 35 Gy auf 80 %	1 (2,8 %)
8 x 7,5 Gy bis 60 Gy auf 80 %	1 (2,8 %)

*Tabelle 8: Behandlungscharakteristik der Gruppe 1*

#### 4.1.2 Lokale Kontrolle

Die lokale Kontrolle in der Gruppe der Bronchialkarzinome in den frühen Stadien I und II lag nach einem Jahr bei 87,3 % und nach zwei Jahren bei 82,9 % (vgl. Abb. 5). Insgesamt wurden bei den 36 Tumoren fünf Lokalrezidive beobachtet. Vier der fünf Lokalrezidive traten innerhalb des ersten Jahres, ein weiteres im zweiten Jahr nach Behandlungsbeginn ein. Das erste frühe Lokalrezidiv zeigte sich bei einem Tumor im Stadium IB bereits nach vier Monaten, das zweite bei einem Tumor im Stadium IA nach fünf Monaten. Im zweiten Fall wurde zeitgleich auch eine zerebelläre Fernmetastasierung beobachtet.

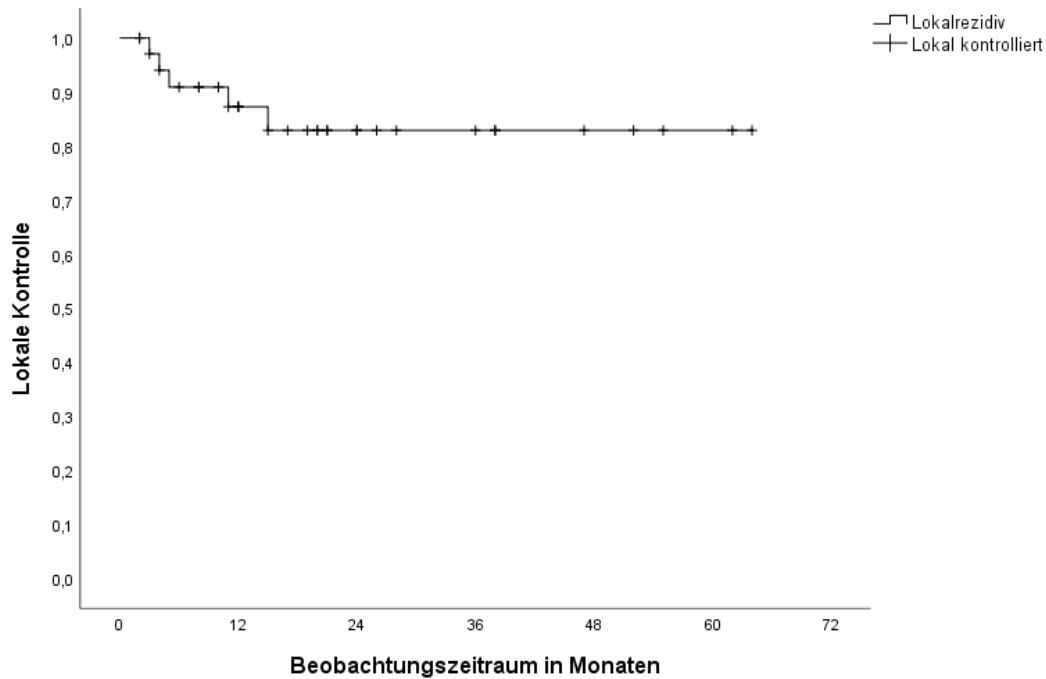


Abbildung 5: Lokale Kontrolle der Gruppe 1

Die Untersuchung des Einflusses der Histologie ergab eine signifikant höhere lokale Kontrolle bei Tumoren ohne histologische Sicherung im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen ( $p=0,011$ ). Während bei Tumoren ohne Histologie weder nach einem noch nach zwei Jahren ein lokales Rezidiv beobachtet wurde, lag die lokale Kontrolle bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom nach einem Jahr bei 68,6 % und nach zwei Jahren bei 51,4 %. Auch gegenüber den anderen Histologien hatten die Plattenepithelkarzinome die ungünstigste lokale Kontrolle (allerdings nicht statistisch signifikant). (vgl. Abb. 6)

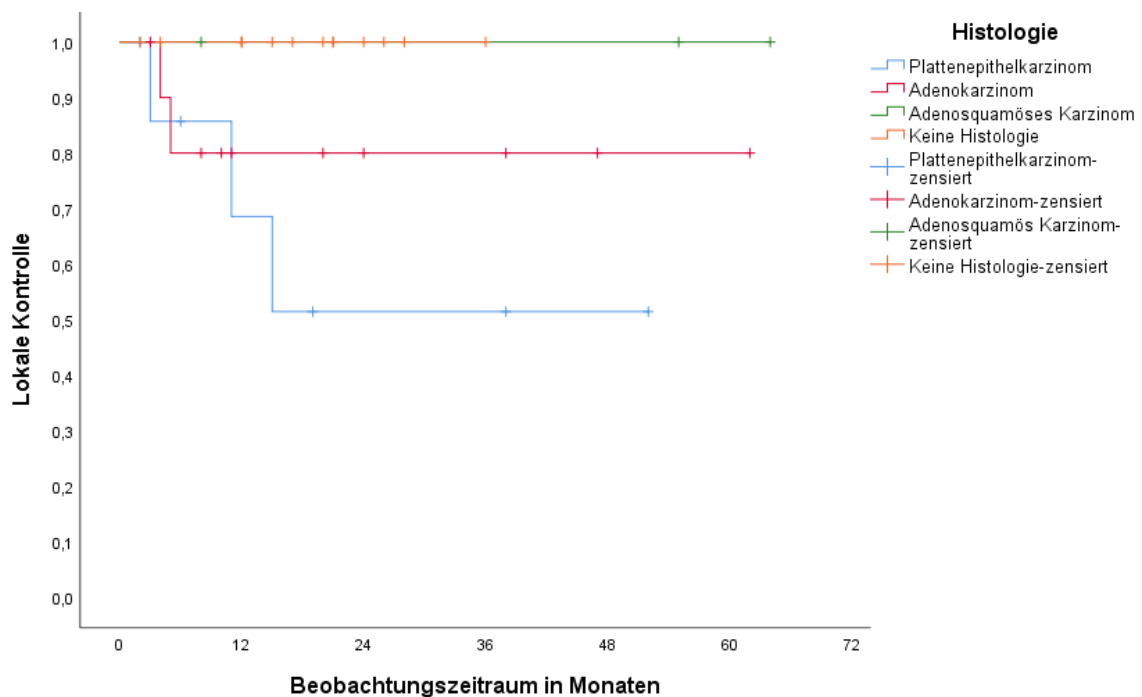


Abbildung 6: Einfluss der Histologie auf die lokale Kontrolle der Gruppe 1

Der Differenzierungsgrad erwies sich zwischen den Gruppen gut differenziert (G1) und unbekannt ( $p=0,031$ ) sowie zwischen mäßig differenziert (G2) und unbekannt ( $p=0,008$ ) als statistisch signifikant hinsichtlich der lokalen Kontrolle. Die lokale Kontrolle in der Gruppe der Patienten mit unbekanntem Grading lag nach einem Jahr bzw. zwei Jahren bei 100 %, in der Gruppe der G1-Tumoren bei 66,7 % und der G2-Tumoren bei 71,1 % bzw. 47,4 % (vgl. Abb. 7).

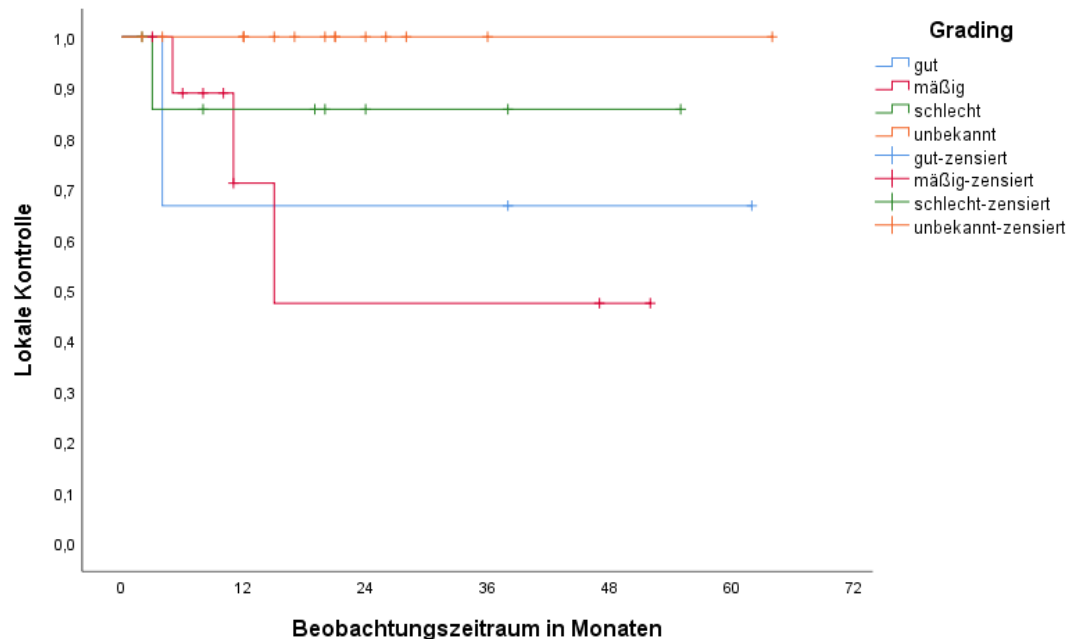


Abbildung 7: Einfluss des Differenzierungsgrades auf die lokale Kontrolle der Gruppe 1

Die Größe des CTV in  $\text{cm}^3$  zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle ( $p=0,043$ ). Im Median lag das CTV bei Patienten mit einem lokalen Rezidiv signifikant höher als bei lokal kontrollierten Tumoren ( $51,241 \text{ cm}^3$  vs.  $11,757 \text{ cm}^3$ ) (vgl. Abb. 8). Dieser Zusammenhang zeigte sich auch hinsichtlich der Größe des PTV in  $\text{cm}^3$  ( $p=0,042$ ). Der Median des PTV war auch hier bei Patienten mit Lokalrezidiv größer ( $117,619 \text{ cm}^3$  vs.  $46,875 \text{ cm}^3$ ) (vgl. Abb. 9)



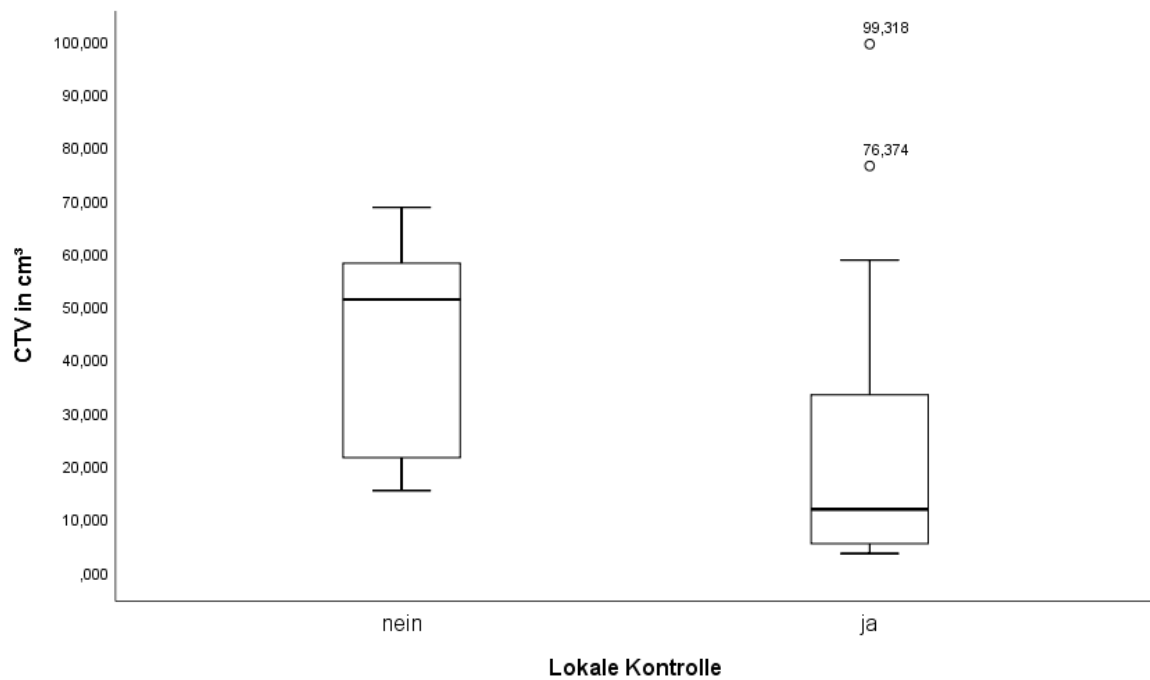


Abbildung 8: Einfluss der Größe des CTV in cm³ auf die lokale Kontrolle der Gruppe 1

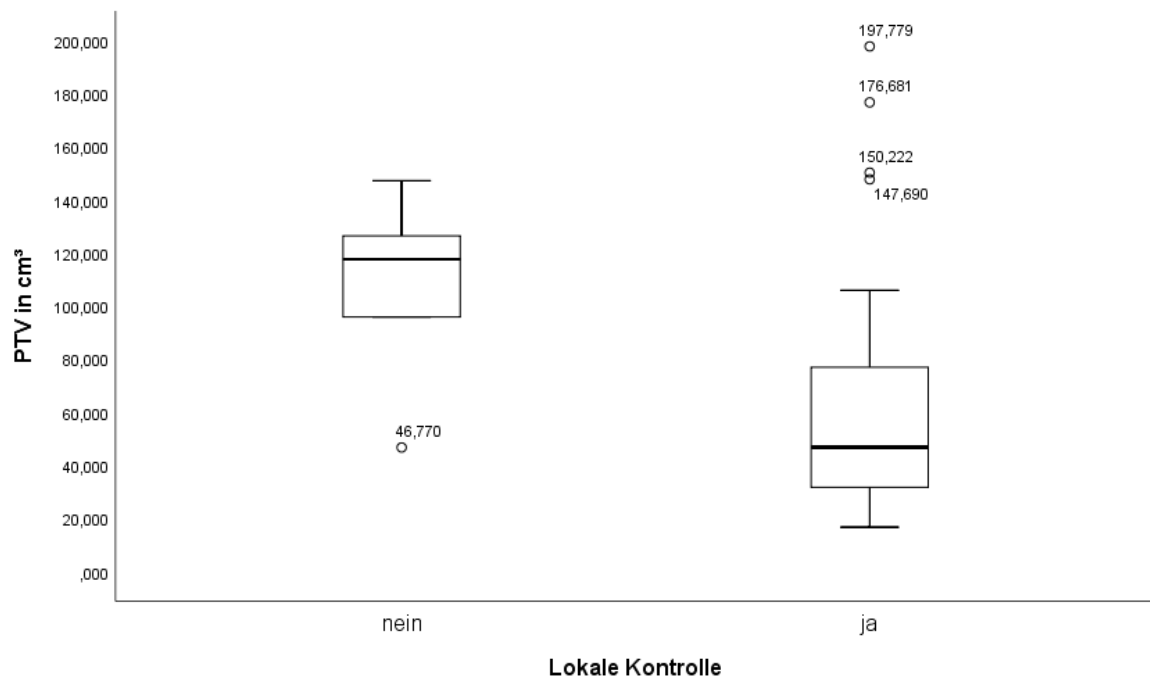


Abbildung 9: Einfluss der Größe des PTV in cm³ auf die lokale Kontrolle der Gruppe 1

Die BED von 53 Gy zeigte einen signifikanten Nachteil gegenüber einer BED von 60 Gy ( $p=0,005$ ) sowie von 71 Gy ( $p<0,001$ ) und von 84 Gy ( $p=0,014$ ) hinsichtlich der lokalen Kontrolle. Als nachteilig erwies sich ebenfalls eine BED von 72 Gy im Vergleich zu einer BED von 60 Gy ( $p=0,005$ ), 71 Gy ( $p=0,014$ ) sowie 84 Gy ( $p=0,001$ ). Eine statistische Signifikanz zwischen einer BED von  $< 80$  Gy bzw.  $>80$  Gy zeigte sich nicht ( $p=0,116$ ), wenngleich alle Rezidive bei Patienten beobachtet wurden, die mit einer BED  $< 80$  Gy behandelt wurden.

Zur Übersicht sind in Tabelle 9 die statistisch signifikanten Parameter der Gruppe 1 bezüglich der lokalen Kontrolle nochmals aufgeführt.

Parameter	p-Wert	Test
Plattenepithelkarzinom vs. keine Histologie	0,011	Log-Rang
Gut differenziert vs. unbekanntes Grading	0,031	Log-Rang
Mäßig differenziert vs. unbekanntes Grading	0,008	Log-Rang
CTV [cm <sup>3</sup> ]	0,043	MWU
PTV [cm <sup>3</sup> ]	0,042	MWU
BED 53 Gy vs. 60 Gy, 71 Gy, 84 Gy	0,005, <0,001, 0,014	Log-Rang
BED 72 Gy vs. 60 Gy, 71 Gy, 84 Gy	0,005, 0,014, 0,001	Log-Rang

Tabelle 9: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Gruppe 1

#### 4.1.3 Systemische Kontrolle

Von den 36 Patienten in der Gruppe 1 wurde bei neun ein systemischer Progress beobachtet. Dies führte zu einer systemischen Kontrolle nach einem Jahr von 79,7 % und nach zwei Jahren von 67,3 %. (vgl. Abb. 10) Der systemische Progress ereignete sich bei vier Patienten im Stadium IA, bei drei im Stadium IB und bei einem im Stadium IIB. Das Stadium erwies sich jedoch nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die systemische Kontrolle ( $p=0,799$ ). Bei drei der neun Patienten ereignete sich neben einem systemischen auch ein lokaler Progress.

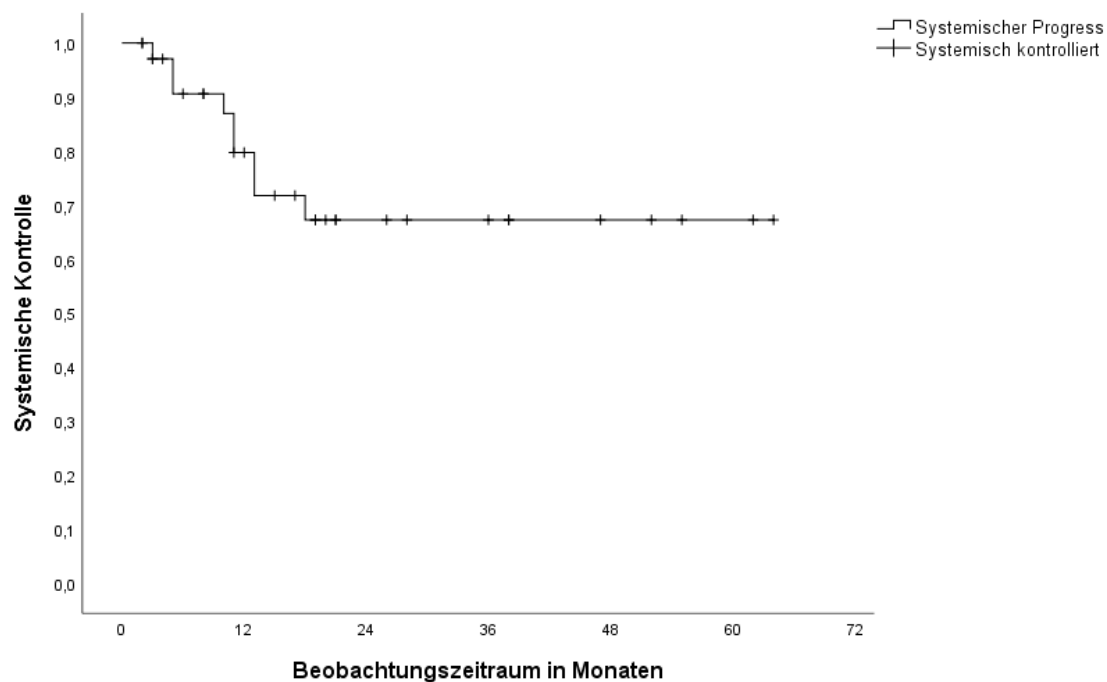


Abbildung 10: Systemische Kontrolle der Gruppe 1

Ein signifikanter Zusammenhang in der Gruppe der Bronchialkarzinome in den frühen Stadien I und II zeigte sich zwischen der Todesursache und der systemischen Kontrolle ( $p=0,032$ ). Patienten, die an den Folgen ihrer Tumorerkrankung verstarben, wiesen eine schlechtere systemische Kontrolle auf als Patienten, deren Todesursache nicht-tumorbedingt war.

( $p=0,036$ ). In der Gruppe der Patienten, deren Todesursache unbekannt war, ereignete sich kein systemischer Progress. (vgl. Abb. 11)

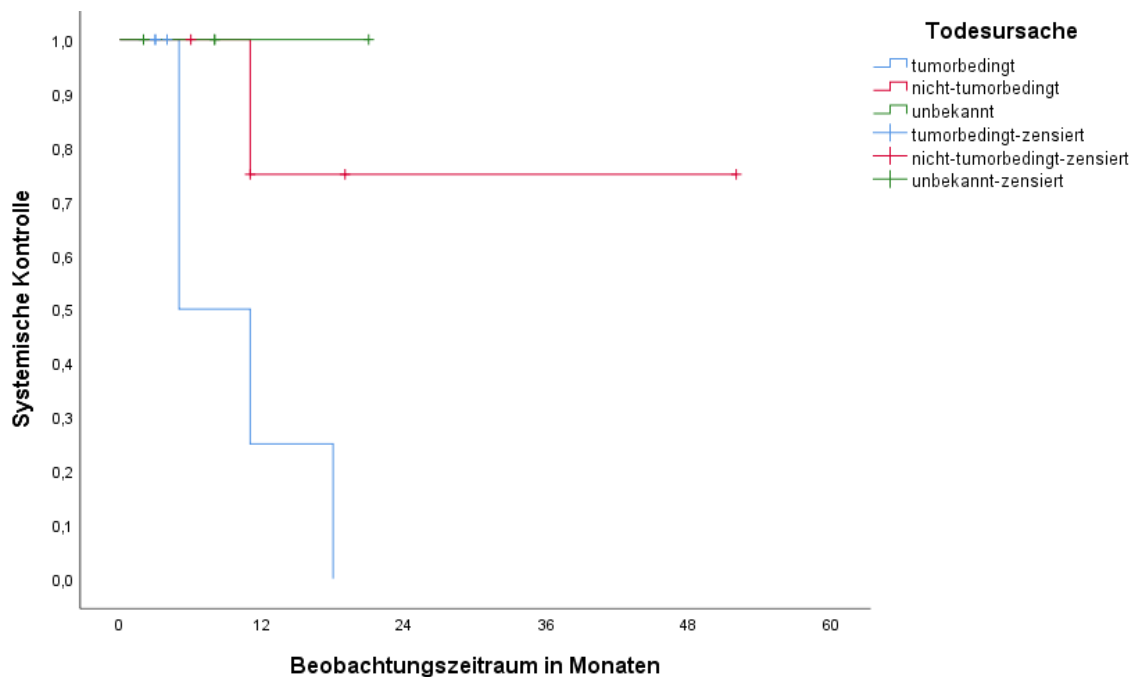


Abbildung 11: Einfluss der Todesursache auf die systemische Kontrolle der Gruppe 1

Die Größe des CTV bzw. des PTV hatte keinen signifikanten Einfluss auf die systemische Kontrolle ( $p=0,497$  bzw.  $0,756$ ). Auch die BED erwies sich nicht als statistisch signifikant. Als unterlegen zeigte sich das Behandlungsschema  $3 \times 12,5$  Gy bis  $37,5$  Gy auf die umschließende 60 % Isodose im Vergleich zu den anderen Behandlungsschemata ( $p=0,036$ ). Die systemische Kontrolle lag hier nach einem bzw. zwei Jahren bei 50 % gegenüber 91,7 % bzw. 81,5 %. (vgl. Abb. 12)

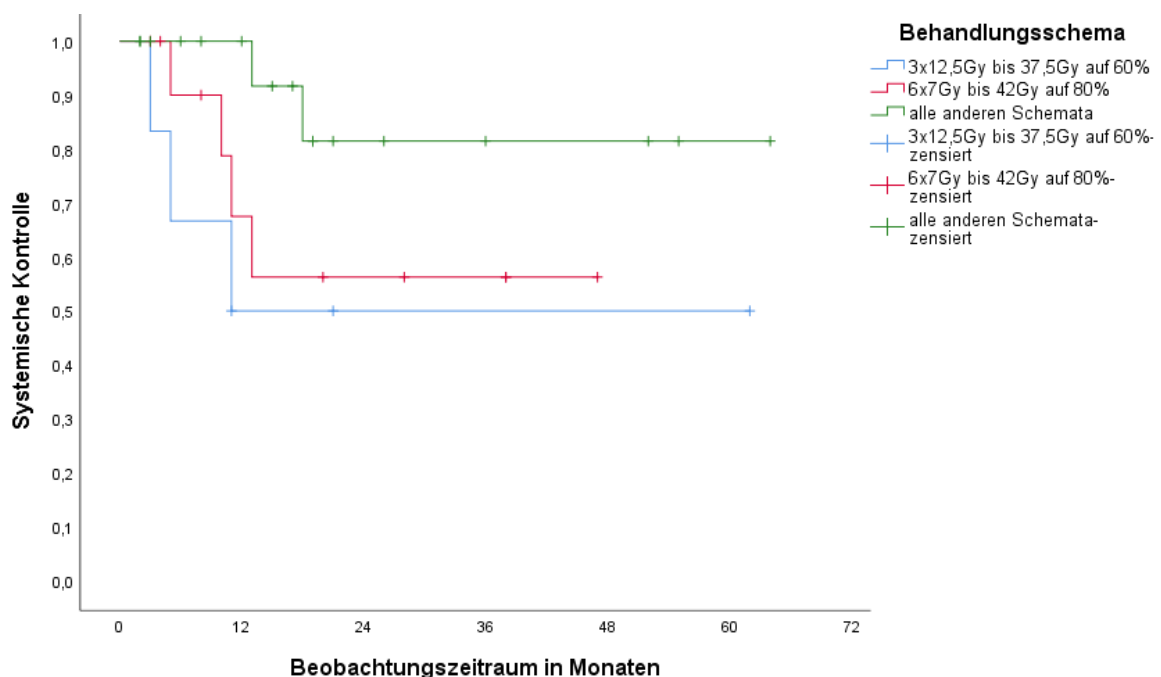


Abbildung 12: Einfluss des Behandlungsschemas auf die systemische Kontrolle der Gruppe 1

In Tabelle 10 sind die für die systemische Kontrolle der Gruppe 1 statistisch relevanten Parameter zusammengefasst.

Parameter	p-Wert	Test
Todesursache gesamt	0,032	Log-Rang
Todesursache tumorbedingt vs. nicht-tumorbedingt	0,035	Log-Rang
3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf 60 % vs. alle anderen Schemata	0,026	Log-Rang

Tabelle 10: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich der systemischen Kontrolle der Gruppe 1

#### 4.1.4 Gesamtüberleben

In der Gruppe der Bronchialkarzinome in den frühen Stadien I und II verstarben im Beobachtungszeitraum 20 (55,5%) der 36 Patienten. Es ergab sich eine Gesamtüberlebensrate nach einem Jahr von 80,1 %, nach zwei Jahren von 57,1 %, nach drei bzw. vier Jahren von 51,9 % und nach fünf Jahren von 38,9 %. (vgl. Abb. 13) Sieben Patienten verstarben an den Folgen der Tumorerkrankung (43,8 %), fünf verstarben nicht-tumorbedingt (31,1 %) und in fünf Fällen blieb die Todesursache unbekannt (25 %).

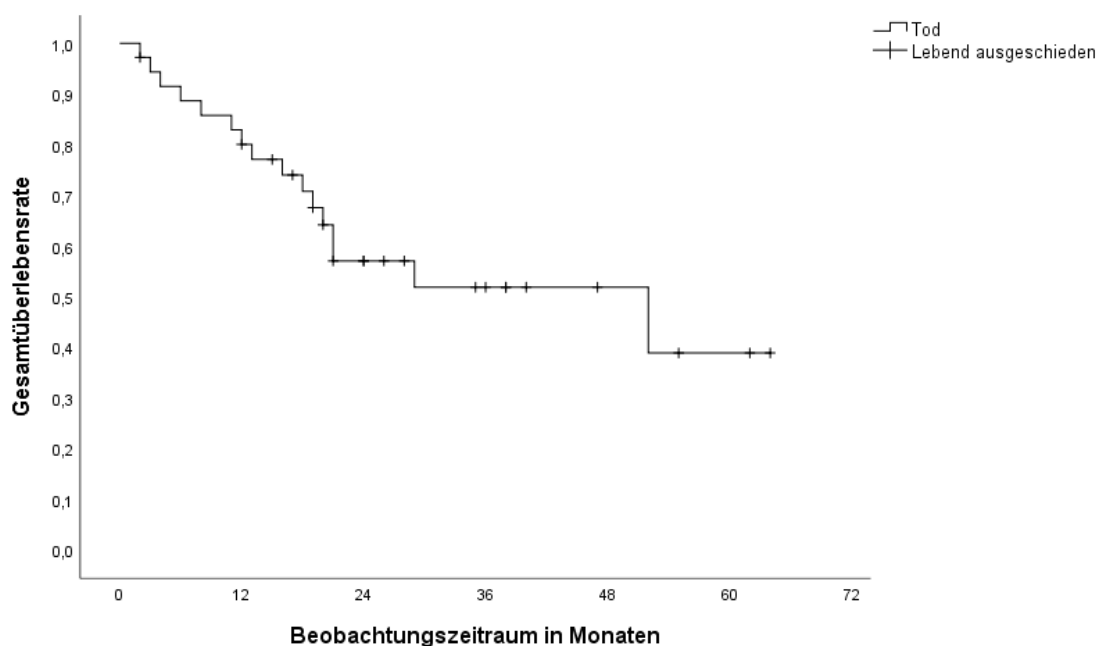


Abbildung 13: Gesamtüberleben der Gruppe 1 (n=36)

Für das Gesamtüberleben stellte sich der Vergleich der Altersgruppen in Dekaden miteinander als statistisch signifikant heraus. Dies zeigte der Vergleich der Altersgruppe 80-89 Jahre mit 50-59 Jahren sowie mit 60-69 Jahren ( $p=0,021$  bzw.  $p=0,038$ ). Die Altersklasse 50-59 Jahre wies eine Gesamtüberlebensrate nach einem Jahr von 83,3 % bzw. nach zwei Jahren von 66,7 % auf. In der Altersgruppe 60-69 Jahre betrug das Gesamtüberleben nach einem bzw. zwei Jahren 77,8 %. Die Patienten im Alter von 80-89 Jahren überlebten zwar alle das erste Jahr, keiner überlebte jedoch das zweite Jahr. (vgl. Abb. 14)

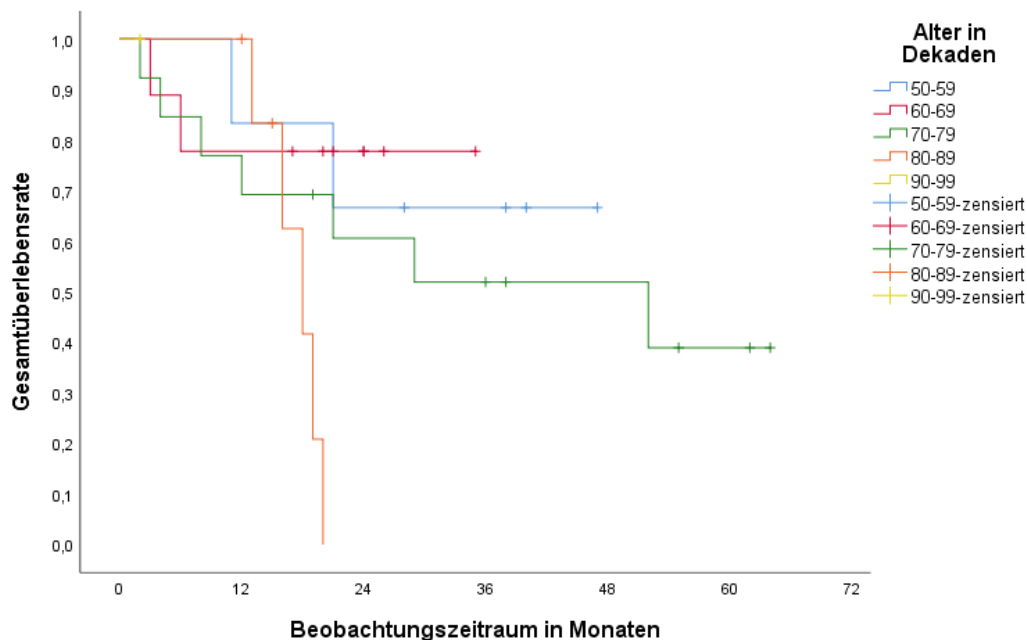


Abbildung 14: Einfluss des Alters in Dekaden auf das Gesamtüberleben der Gruppe 1

Einen statistischen Zusammenhang erbrachte auch die Zuordnung der Patienten in Bezug auf das mediane Alter von 73 Jahren zugunsten der jüngeren Patienten ( $p=0,015$ ). Die Gesamtüberlebensrate nach einem, zwei und drei Jahren lag bei einem Alter  $\leq 73$  Jahre bei 84,2 %, 77,7 % und 66,6 %. In der Altersgruppe  $> 73$  Jahre betrug das Gesamtüberleben nach einem Jahr 75,3 % und nach zwei bzw. drei Jahren bei 30,4 %. (vgl. Abb. 15)

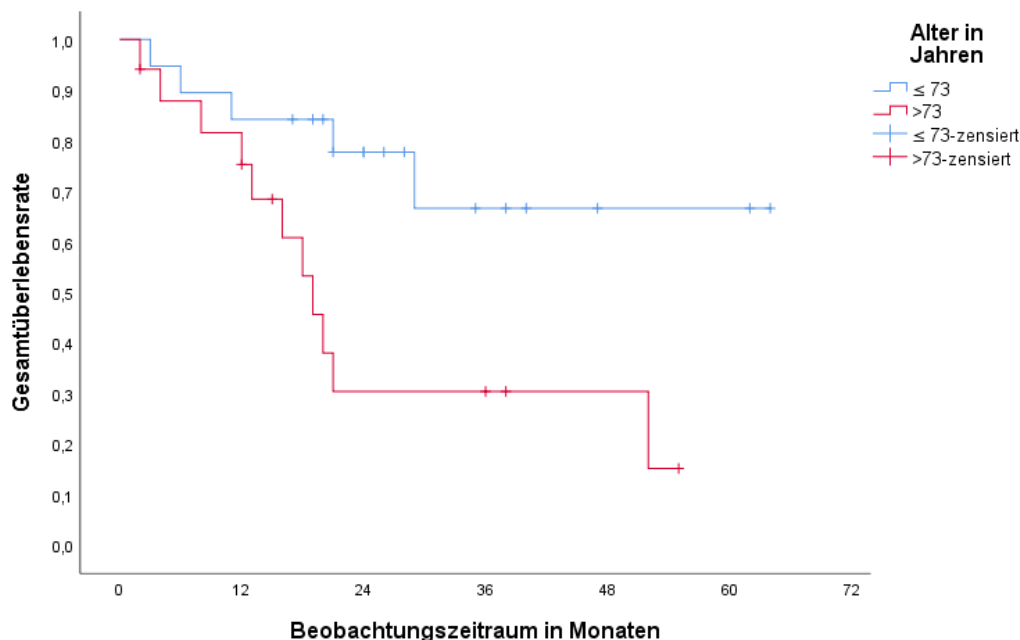


Abbildung 15: Einfluss des Alters im Median (73 Jahre) auf das Gesamtüberleben der Gruppe 1

Ein Einfluss des Karnofsky-Index auf die Gesamtüberlebensrate konnte nicht nachgewiesen werden ( $p=0,758$ ). Auch das Stadium zeigte hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate keine statistische Signifikanz ( $p=0,698$ ).

Die Größe des CTV erwies sich im Hinblick auf den Median ( $15,387 \text{ cm}^3$ ) als statistisch signifikant für das Gesamtüberleben ( $p=0,040$ ). Die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit einem  $\text{CTV} \leq 15,387 \text{ cm}^3$  lag bei 83,3 % bzw. bei 70,9 %. Bei Patienten, die im Median ein  $\text{CTV} > 15,387 \text{ cm}^3$  aufwiesen zeigte sich hingegen eine 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate von 81,6 % bzw. 43,2 %. (vgl. Abb. 16)

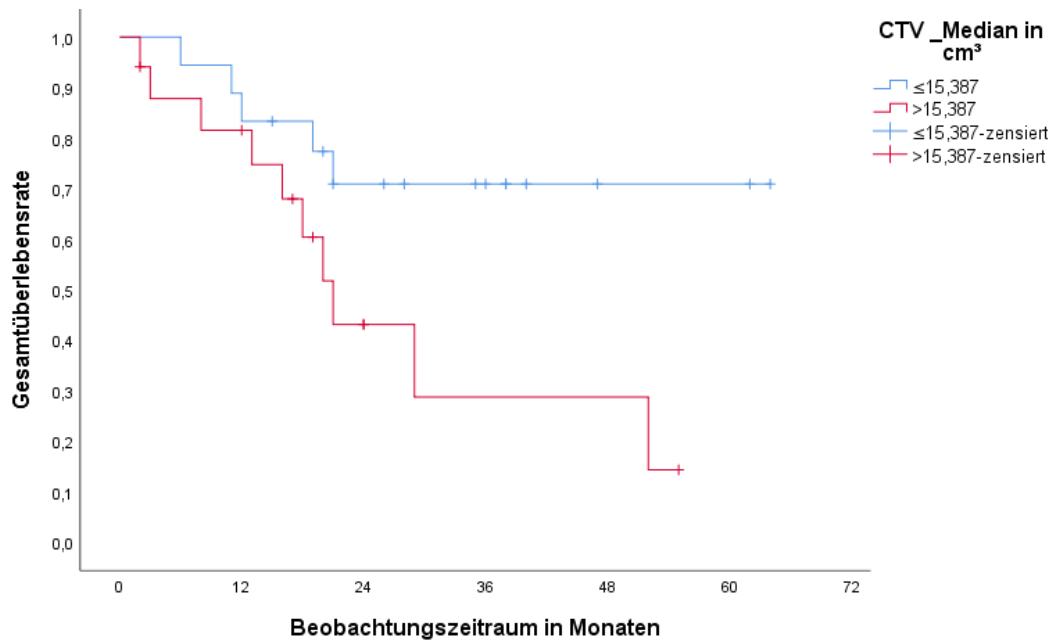


Abbildung 16: Einfluss der Größe des CTV im Median auf das Gesamtüberleben der Gruppe 1

Dieser Zusammenhang konnte auch in Bezug auf den Median des PTV ( $48,480 \text{ cm}^3$ ) beobachtet werden ( $p=0,025$ ). Hier lagen die 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei Patienten, die ein  $\text{PTV} \leq 48,480 \text{ cm}^3$  aufwiesen bei 83,3 % bzw. 70,9 %, bei einem  $\text{PTV} > 48,480 \text{ cm}^3$  bei 76,7 % bzw. 40,6 %. (vgl. Abb. 17)

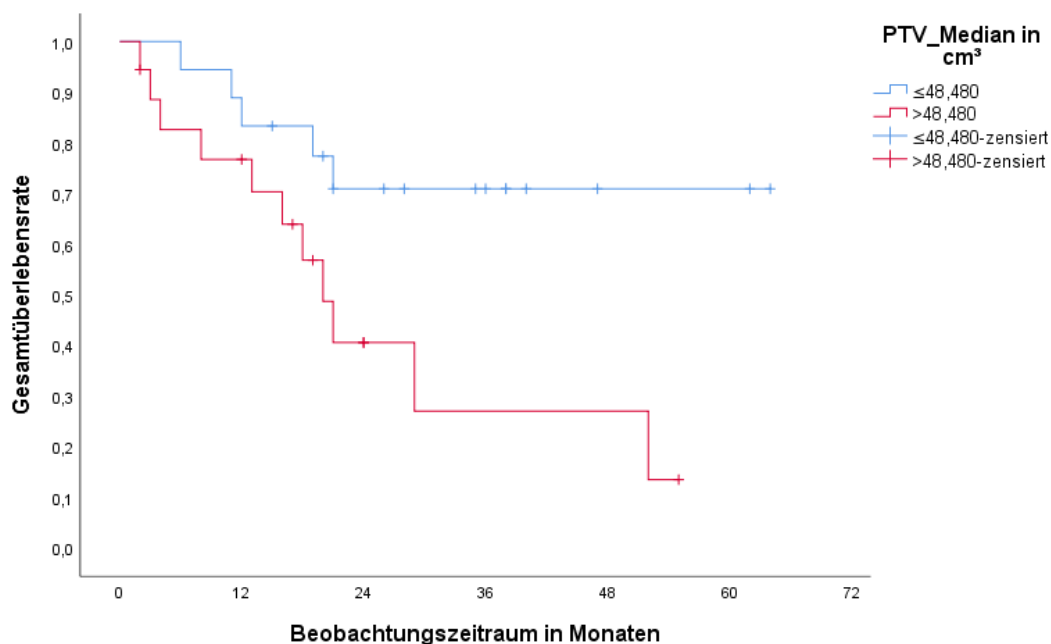


Abbildung 17: Einfluss der Größe des PTV im Median auf das Gesamtüberleben der Gruppe 1

Ein Behandlungsschema konnte nicht als überlegen herausgestellt werden. Tabelle 11 zeigt zusammengefasst die für das Gesamtüberleben in Gruppe 1 relevanten Parameter.

Parameter	p-Wert	Test
80-89 Jahre mit 50-59 Jahren bzw. 60-69 Jahren	0,021 bzw. 0,038	Log-Rang
Alter im Median ( $\leq$ bzw. $>$ 73 Jahre)	0,015	Log-Rang
CTV im Median ( $\leq$ bzw. $>$ 15,387 cm <sup>3</sup> )	0,040	Log-Rang
PTV im Median ( $\leq$ bzw. $>$ 48,480 cm <sup>3</sup> )	0,025	Log-Rang

Tabelle 11: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Gruppe 1

#### 4.1.5 Tumorspezifisches Überleben

Für die Bestimmung des tumorspezifischen Überlebens wurde für die an unbekannter Ursache verstorbenen Patienten (n=4) davon ausgegangen, dass hier die Todesursache tumorbedingt war. Demzufolge wurde für elf Patienten eine tumorbedingte Todesursache angenommen. Fünf Patienten verstarben nicht aufgrund ihrer Tumorerkrankung. Unter diesen Voraussetzungen ergab sich bei 16 von 36 verstorbenen Patienten in der Gruppe der Bronchialkarzinome in den frühen Stadien I und II ein tumorspezifisches Überleben nach einem Jahr von 88,6 %, nach zwei Jahren von 66,2 % und nach drei bzw. fünf Jahren von 60,2 % (vgl. Abb 18).

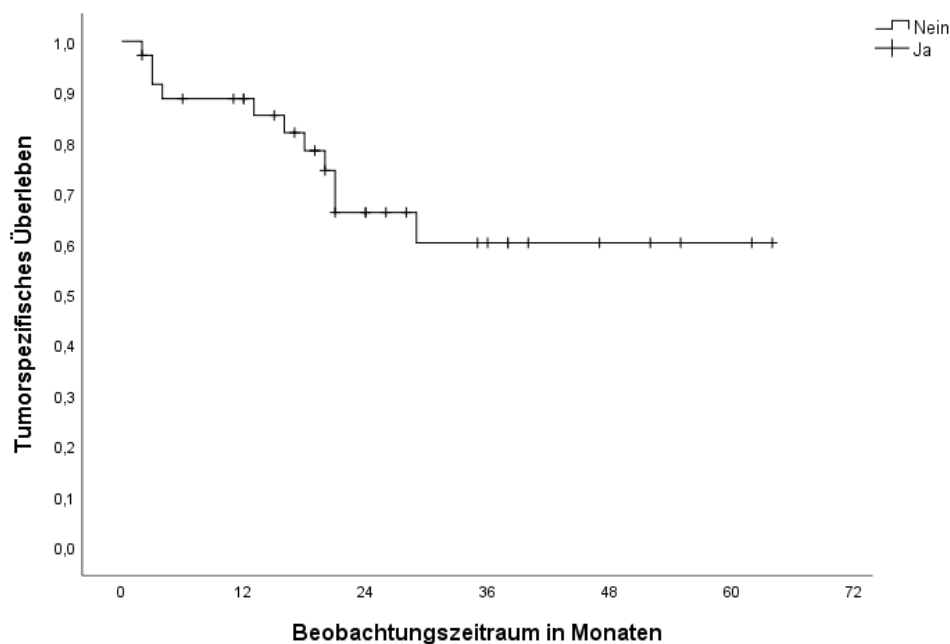


Abbildung 18: Tumorspezifischen Überleben der Gruppe 1

Bei der Unterteilung des Alters in Dekaden zeigte sich eine statistische Signifikanz im Vergleich der Altersgruppen 50-59 Jahre mit 80-89 Jahren ( $p=0,008$ ) sowie 60-69 Jahre mit 80-89 Jahren ( $p=0,029$ ) mit einem tumorspezifischen Überlebensvorteil der Patienten der jüngeren Altersgruppen (vgl. Abb. 19).

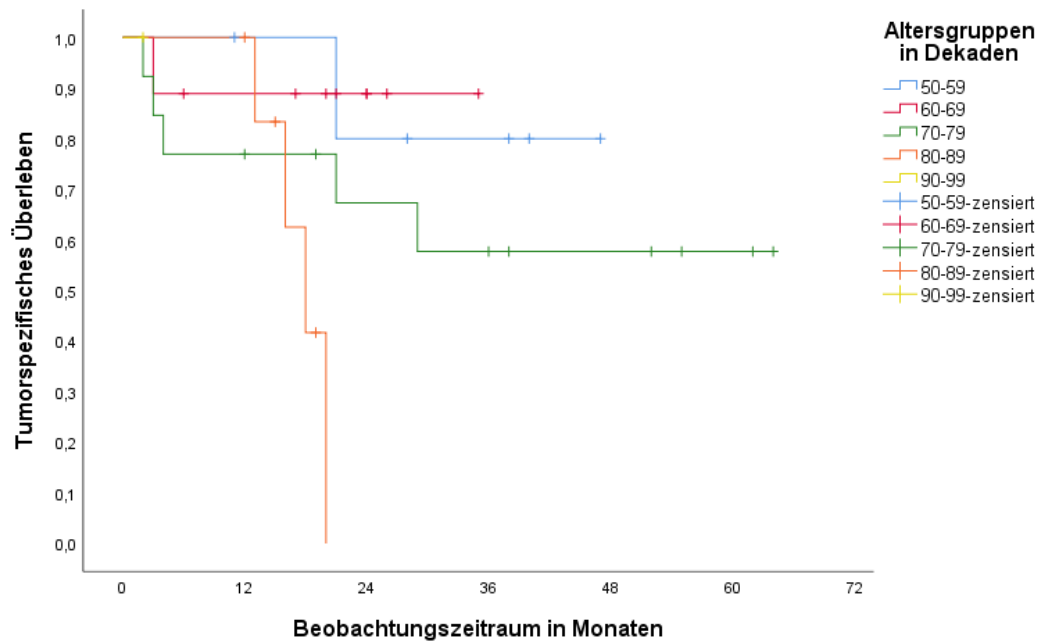


Abbildung 19: Einfluss des Alters in Dekaden auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1

Ein signifikanter Einfluss auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1 ergab sich auch bei der Unterteilung der Patienten in Altersgruppen in Bezug zum Median ( $\leq 73$  Jahre bzw.  $> 73$  Jahre). Hier hatten Patienten  $\leq 73$  Jahren ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben als Patienten  $> 73$  Jahre ( $p=0,014$ ). Dies äußerte sich in einem tumorspezifischen Überleben nach einem Jahr von 94,7 % gegenüber 81,6 %, nach zwei Jahren von 87,4 % gegenüber 38,4 % und nach drei bzw. fünf Jahren von 75 % gegenüber 38,4 %. (vgl. Abb. 20)

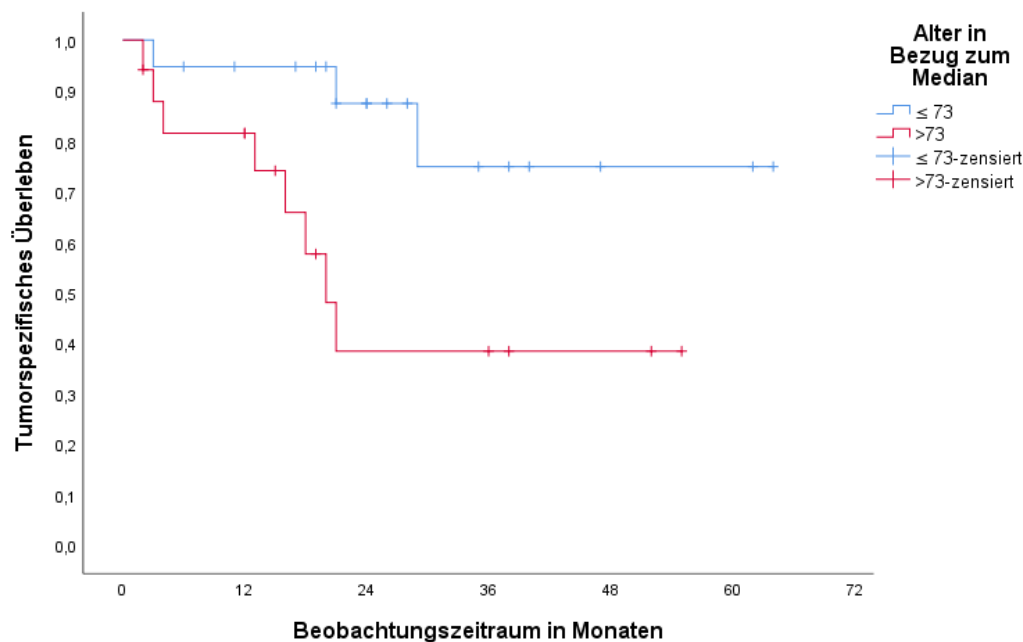


Abbildung 20: Einfluss des Alters im Median auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1

Sowohl die Größe des CTV in  $\text{cm}^3$  als auch die Größe des PTV in  $\text{cm}^3$  erwiesen sich als statistisch signifikant hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens ( $p=0,006$  bzw.  $p=0,009$ ).



Das CTV bzw. das PTV bei Patienten, die ein tumorspezifisches Überleben aufwiesen, war mit einem Median von 10,465 cm<sup>3</sup> bzw. 41,769 cm<sup>3</sup> deutlich kleiner als das CTV bzw. das PTV der Gruppe der Patienten, die kein tumorspezifisches Überleben aufwiesen, mit einem Median von 34,091 cm<sup>3</sup> bzw. 90,978 cm<sup>3</sup>. (vgl. Abb. 21 und Abb. 22)

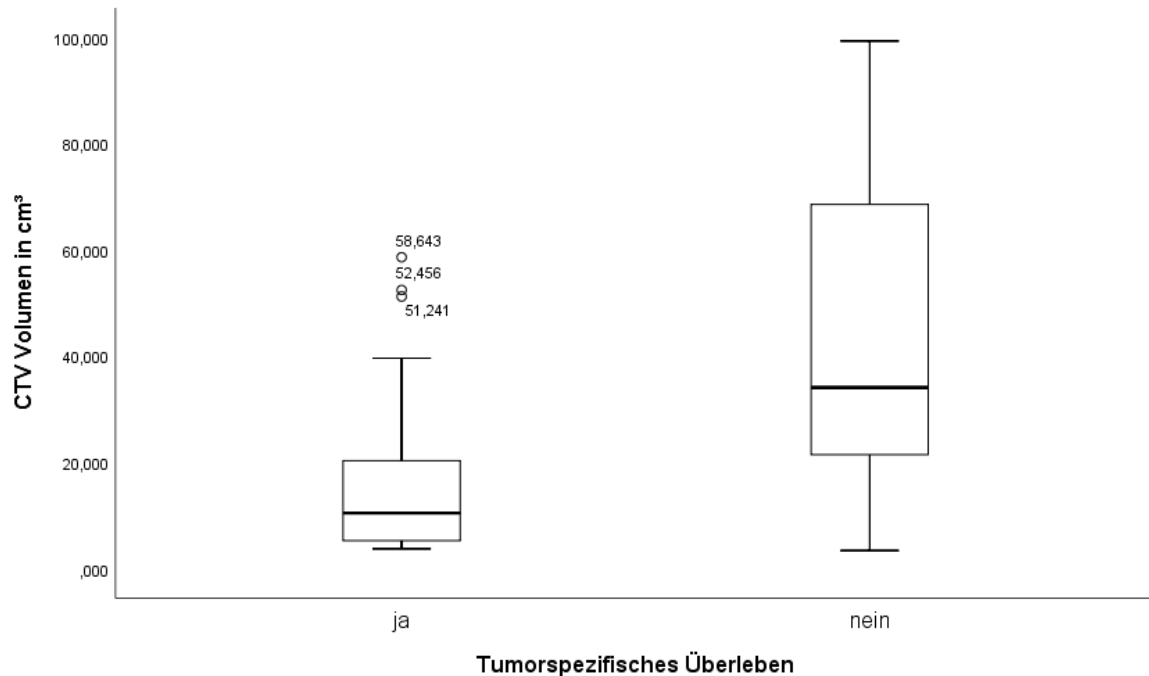


Abbildung 21: Einfluss der Größe des CTV in cm<sup>3</sup> auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1

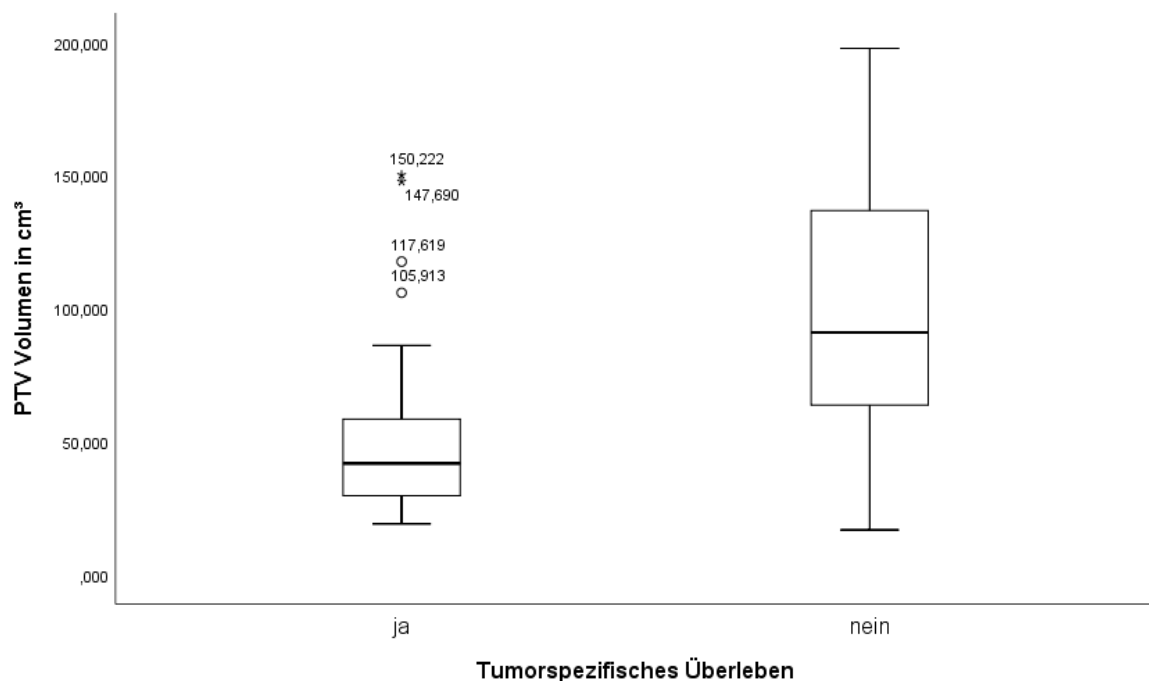


Abbildung 22: Einfluss der Größe des PTV in cm<sup>3</sup> auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1

Die Untersuchung der Größe des CTV im Median (15,387 cm<sup>3</sup>) bzw. des PTV im Median (48,480 cm<sup>3</sup>) der Gesamtgruppe erbrachte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das CSS mit einem Überlebensvorteil für kleinere Volumina (jeweils p=0,001). Bei einem CTV

$\leq 15,387 \text{ cm}^3$  lag das CSS nach einem Jahr bei 100 % und nach zwei bzw. fünf Jahren bei 91,7 %. Demgegenüber betrug das CSS bei einem CTV  $> 15,387 \text{ cm}^3$  nach einem Jahr 81,6 %, nach zwei Jahren 43,2 % und nach vier Jahren 28,8 % (vgl. Abb. 23). Gleicher Zusammenhang zeigte sich bei der Betrachtung des PTV in Bezug zum Median. Hier lag das CSS bei einem PTV  $\leq 48,480 \text{ cm}^3$  nach einem Jahr bei 100 %, und nach zwei bzw. fünf Jahren bei 91,7 %, bei einem PTV  $> 48,480 \text{ cm}^3$  nach einem Jahr bei 76,7 %, nach zwei Jahren bei 40,6 % und nach drei bzw. vier Jahren bei 27,1 %. (vgl. Abb. 24)

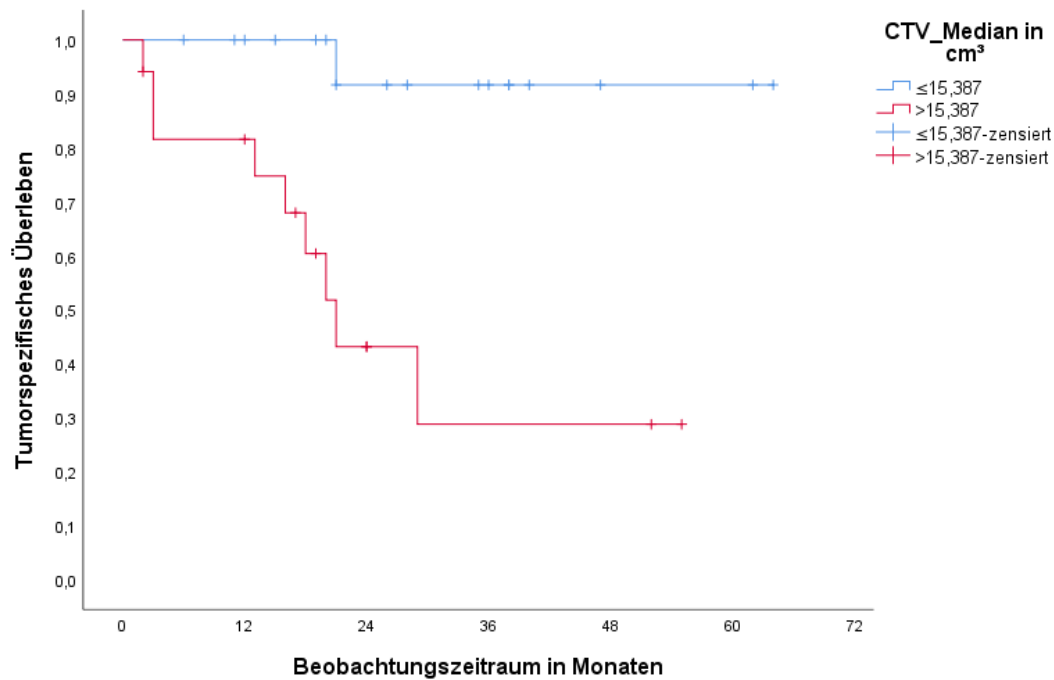


Abbildung 23: Einfluss der Größe des CTV im Median auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1

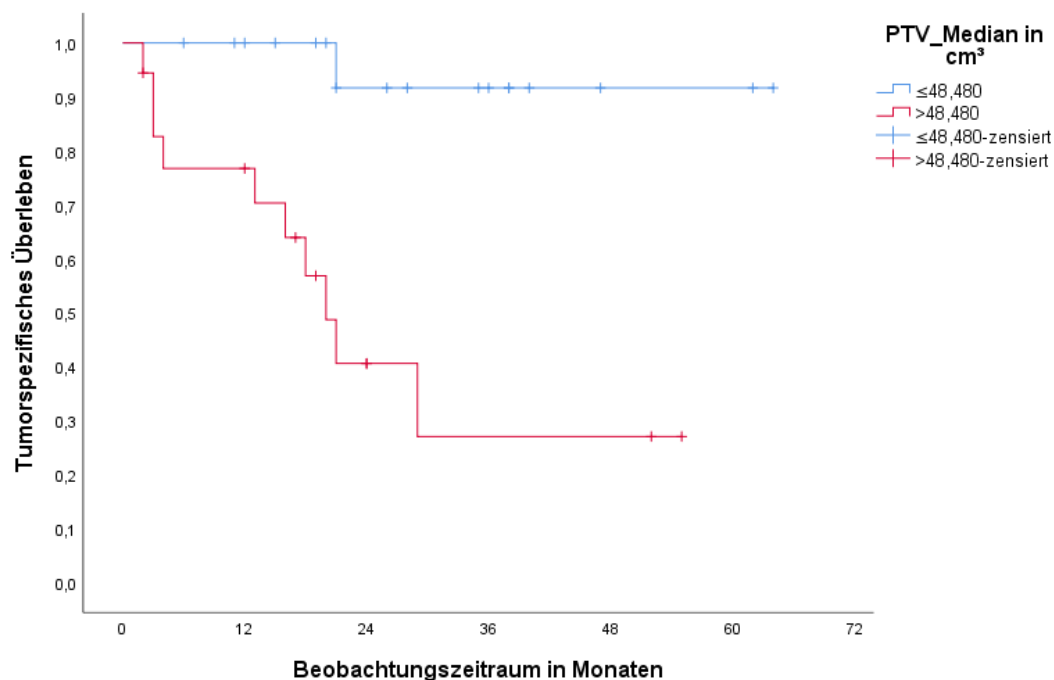


Abbildung 24: Einfluss der Größe des PTV im Median auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1

Weitere statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das tumorspezifische Überleben konnten nicht nachgewiesen werden. Tabelle 12 hebt die relevanten Parameter nochmals hervor.

Parameter	p-Wert	Test
80-89 Jahre vs. 50-59 Jahre bzw. 60-69 Jahre	0,008 bzw. 0,029	Log-Rang
Alter im Median ( $\leq$ bzw. $>$ 73 Jahre)	0,014	Log-Rang
CTV in cm <sup>3</sup>	0,006	MWU
PTV in cm <sup>3</sup>	0,009	MWU
CTV im Median ( $\leq$ > 15,387 cm <sup>3</sup> )	0,001	Log-Rang
PTV im Median ( $\leq$ > 48,480 cm <sup>3</sup> )	0,001	Log-Rang

Tabelle 12: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens der Gruppe 1

#### 4.1.6 Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben in der Gruppe der Bronchialkarzinome in den frühen Stadien I und II betrug nach einem Jahr 54,3 %, nach zwei Jahren 44,8 %, nach drei bzw. vier Jahren 39,9 % und nach fünf Jahren 29,9 % (vgl. Abb. 25). Es überlebten 15 der 36 Patienten in der Gruppe 1 den Beobachtungszeitraum ohne ein Fortschreiten ihrer Erkrankung. Von den verbliebenen 21 Patienten verstarben zehn ohne einen Tumorprogress, bei zwei Patienten wurde ausschließlich ein Lokalrezidiv, bei sechs Patienten ein rein systemischer Progress und bei drei Patienten sowohl ein lokaler als auch systemischer Progress beobachtet.

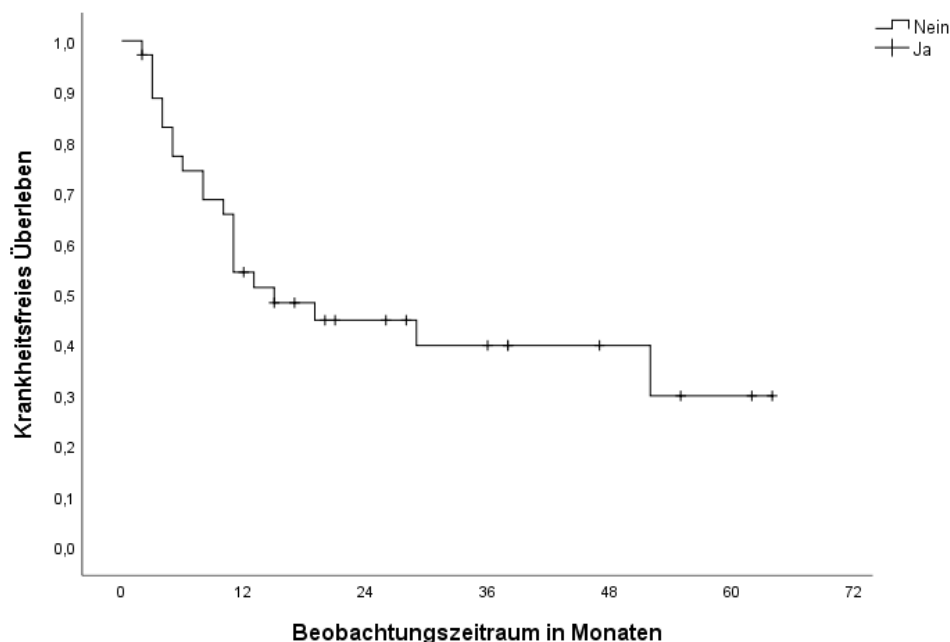


Abbildung 25: Krankheitsfreies Überleben in der Gruppe 1

Für das krankheitsfreie Überleben erwies sich die Todesursache als statistisch signifikant ( $p=0,039$ ). Die Subgruppenanalyse ergab ein längeres krankheitsfreies Überleben bei Patienten, die nicht-tumorbedingt verstarben im Vergleich zu Patienten, deren Todesursache tumorbedingt war ( $p=0,010$ ). (vgl. Abb. 26)

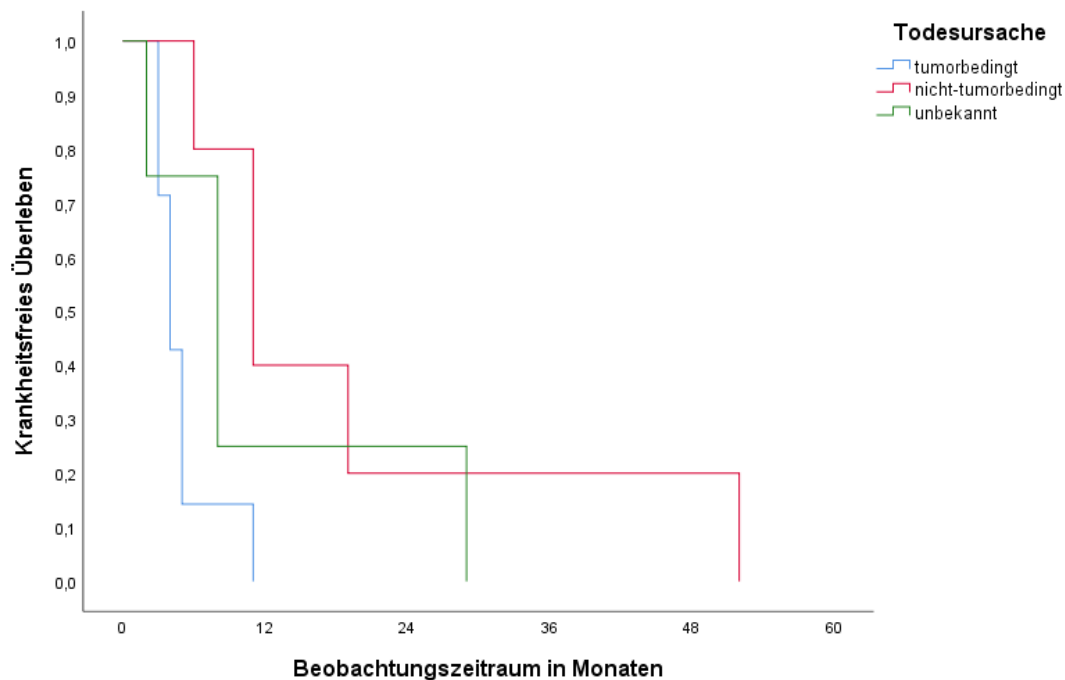


Abbildung 26: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Todesursache in der Gruppe 1

Die Untersuchung der Histologie erbrachte kein signifikantes Ergebnis. Allerdings ergab die Subgruppenanalyse hinsichtlich des Differenzierungsgrades ein signifikant kürzeres krankheitsfreies Überleben bei Tumoren, die mäßig differenziert waren im Vergleich zu denen mit einem unbekannten Differenzierungsgrad ( $p=0,024$ ). Dies äußerte sich in einem krankheitsfreien Überleben nach einem Jahr bzw. zwei Jahren bei G2-Tumoren von 30 % bzw. 20 %, bei Tumoren unbekannten Gradings von jeweils 71,4 %. (vgl. Abb. 27)

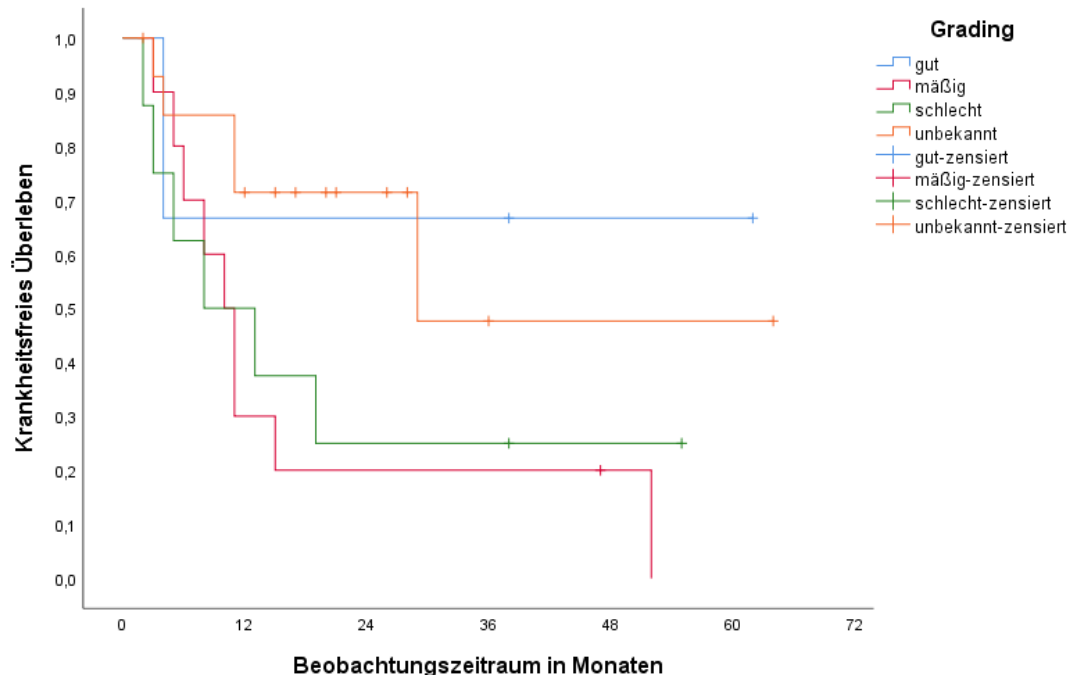


Abbildung 27: Einfluss des Differenzierungsgrades auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1

Hinsichtlich der Lokalisation zeigte sich bei peripher gelegenen Tumoren ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben im Vergleich zu zentral gelegenen Tumoren ( $p=0,021$ ). Das krankheitsfreie Überleben betrug nach einem Jahr bzw. zwei Jahren bei peripheren Tumoren 60 % bzw. 55 % und bei zentralen Tumoren 40 % bzw. 20 %. (vgl. Abb. 28)

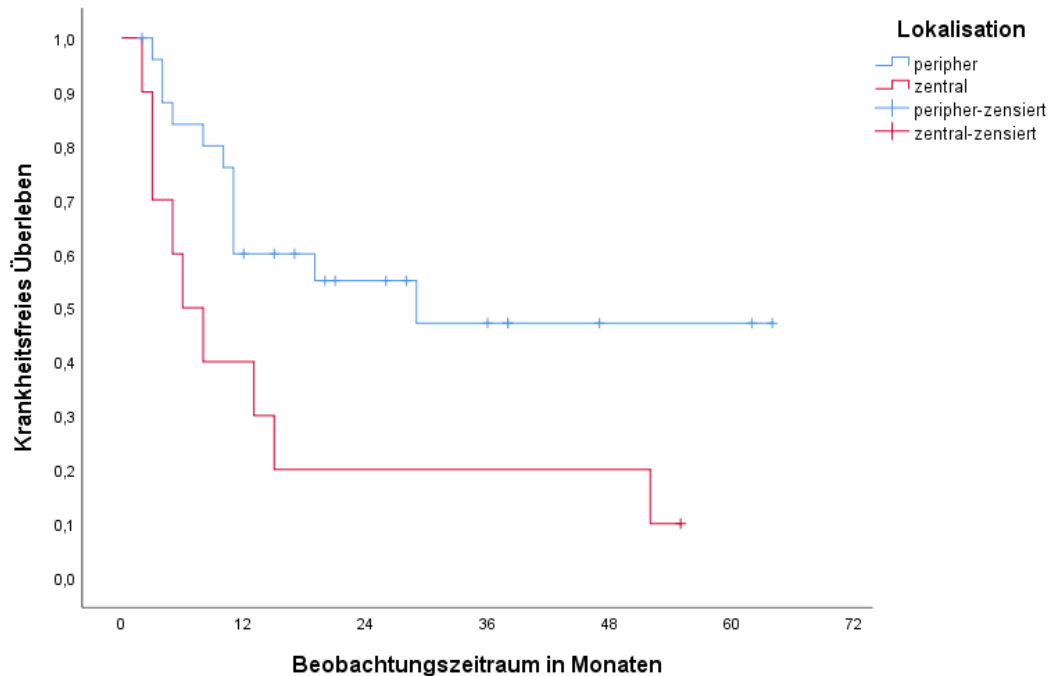


Abbildung 28: Einfluss der Lokalisation (zentral vs. peripher) auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1

Auch die Größe des CTV in  $\text{cm}^3$  zeigte einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben ( $p=0,014$ ). Im Median war das CTV bei Patienten, die ein krankheitsfreies Überleben aufwiesen mit  $9,132 \text{ cm}^3$  deutlich kleiner als bei Patienten ohne krankheitsfreies Überleben mit  $23,562 \text{ cm}^3$  (vgl. Abb. 29). Dieser Zusammenhang konnte auch hinsichtlich der Größe des PTV in  $\text{cm}^3$  beobachtet werden ( $p=0,018$ ). Das PTV lag im Median bei  $36,617 \text{ cm}^3$  gegenüber  $69,630 \text{ cm}^3$ . (vgl. Abb. 30)

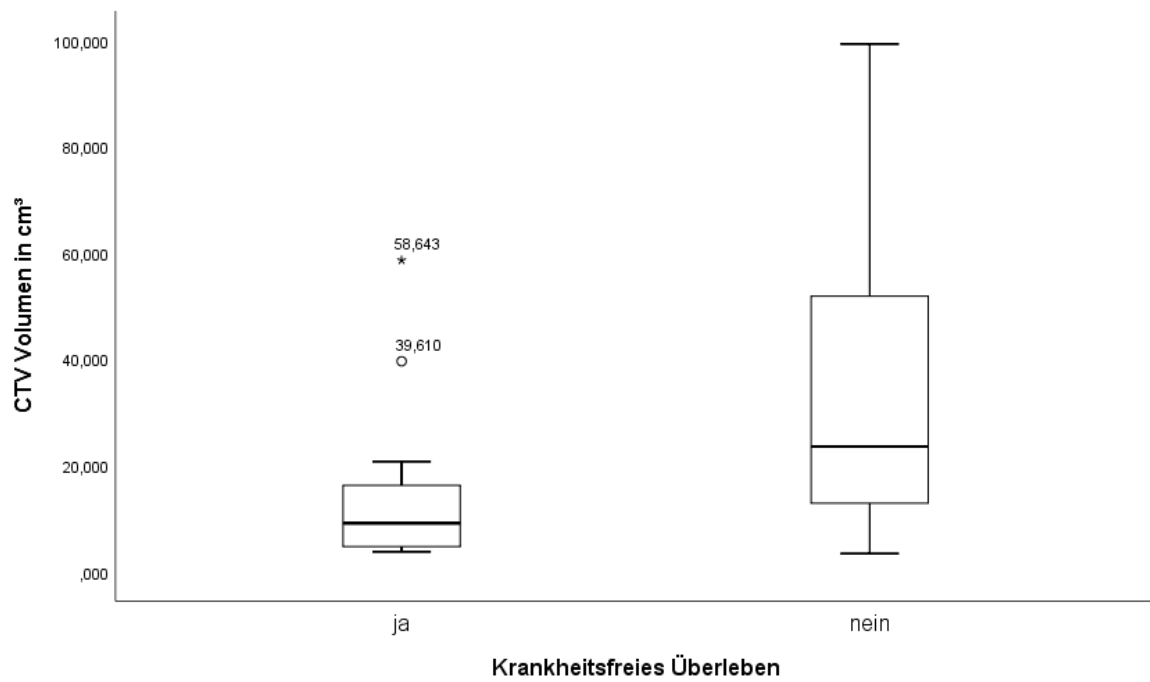


Abbildung 29: Einfluss der Größe des CTV in cm<sup>3</sup> auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1

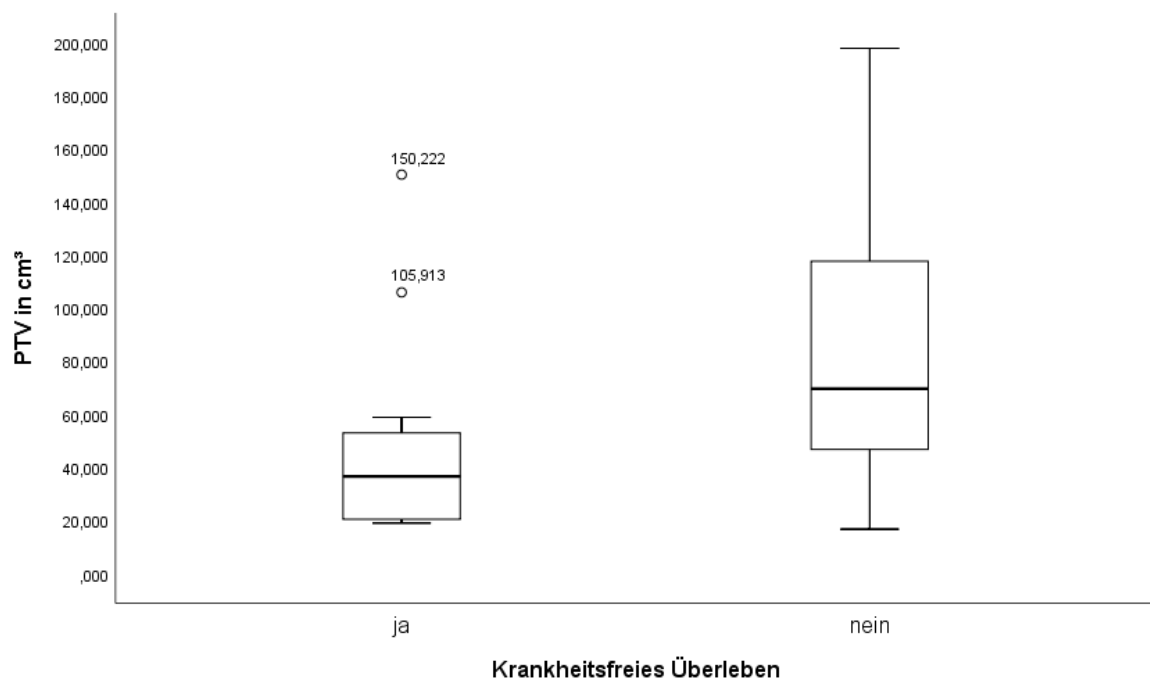


Abbildung 30: Einfluss der Größe des PTV auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1

Für die Größe des CTV im Median (15,387 cm<sup>3</sup>) in der Gesamtgruppe wurde ebenfalls ein signifikanter Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben nachgewiesen ( $p=0,005$ ). Dies zeigte sich in einem krankheitsfreien Überleben nach einem bzw. zwei Jahren für ein CTV  $\leq 15,387$  cm<sup>3</sup> von 66,7 % bzw. 60,67 % und für ein CTV  $>15,387$  cm<sup>3</sup> von 43,9 % bzw. 29,3 %. (vgl. Abb. 31)

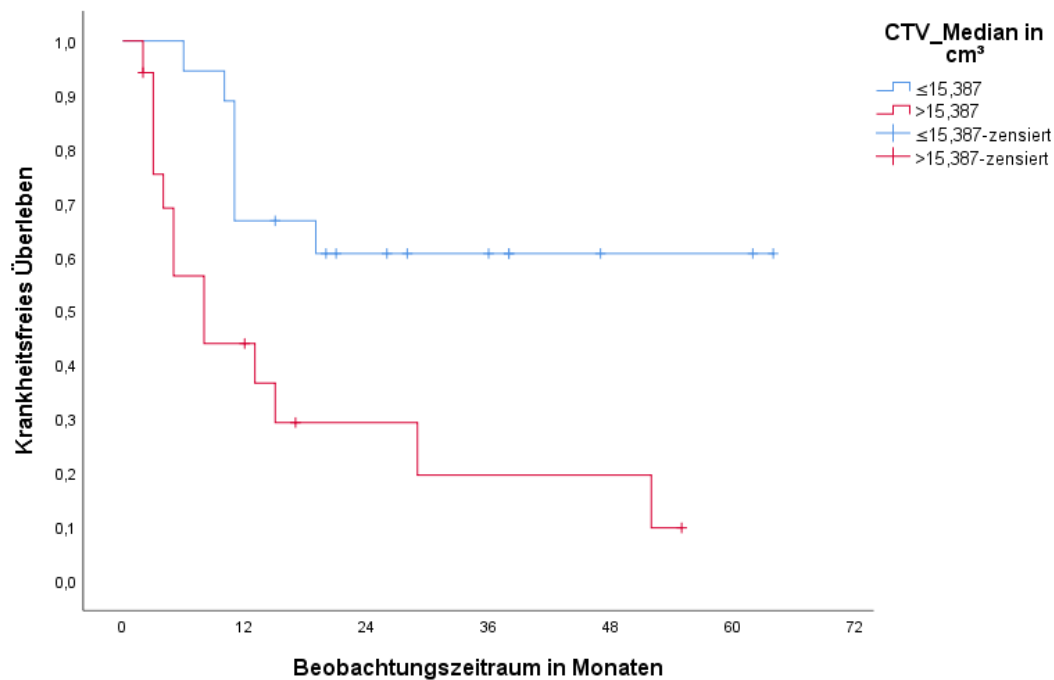


Abbildung 31: Einfluss der Größe des CTV im Median auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1

Gleiches erbrachte die Analyse der Größe des PTV im Median (48,480 cm³) bezüglich des krankheitsfreien Überlebens ( $p=0,003$ ). Hier lag das krankheitsfreie Überleben nach einem Jahr bzw. zwei Jahren bei einem PTV  $\leq 48,480$  cm³ bei 66,7 % bzw. 60,6 % und bei einem PTV  $> 48,480$  cm³ bei 41,3 % bzw. 27,5 %. (vgl. Abb. 32)

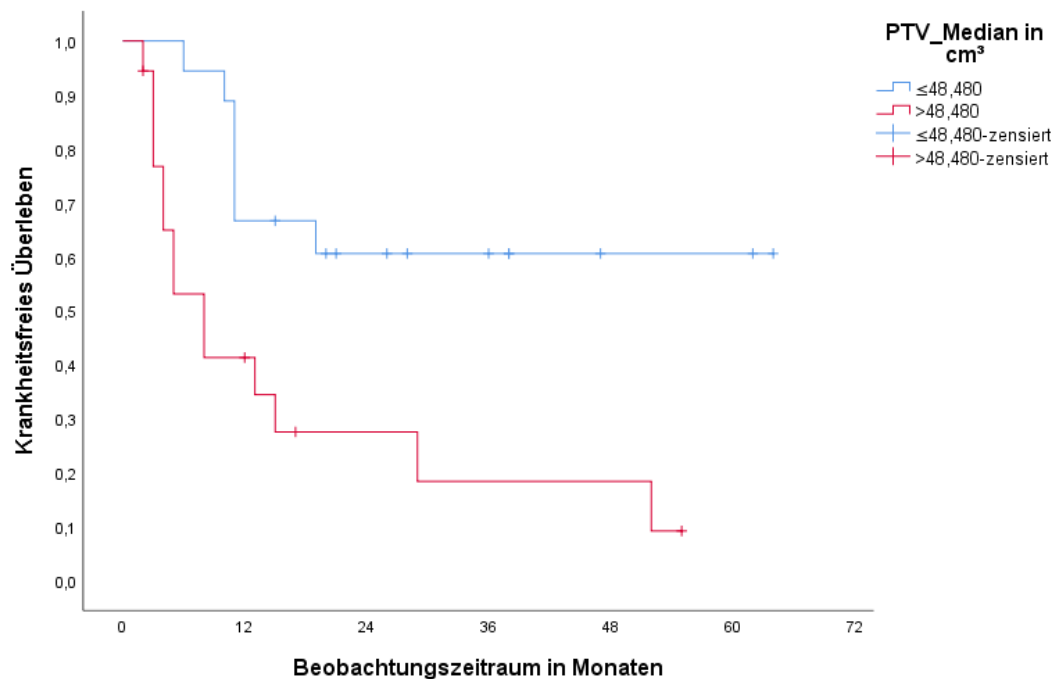


Abbildung 32: Einfluss der Größe des PTV im Median auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1

Die signifikanten Einflussfaktoren im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben sind in Tabelle 13 nochmals aufgeführt.

Parameter	p-Wert	Test
Todesursache	0,039	Log-Rang
Todesursache tumorbedingt vs. nicht-tumorbedingt	0,010	Log-Rang
G2 vs. unbekannt	0,024	Log-Rang
Lokalisation: peripher vs. zentral	0,021	Log-Rang
CTV in cm <sup>3</sup>	0,014	MWU
PTV in cm <sup>3</sup>	0,018	MWU
CTV Median ( $\leq$ > 15,387 cm <sup>3</sup> )	0,005	Log-Rang
PTV Median ( $\leq$ > 48,480 cm <sup>3</sup> )	0,003	Log-Rang

*Tabelle 13: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens der Gruppe 1*

#### 4.1.7 Nebenwirkungen

In der Gruppe 1 (n=36) entwickelten insgesamt sechs Patienten (16,7 %) akute bzw. späte Nebenwirkungen. Akute Nebenwirkungen innerhalb der ersten drei Monate nach Bestrahlungsende konnten bei drei Patienten (8,3 %), späte Nebenwirkungen nach Ablauf von drei Monaten bei vier Patienten (11,1 %) beobachtet werden.

Eine akute Nebenwirkung gemäß CTC I äußerte sich bei einem Patienten (2,8 %) als Dyspnoe, bei zwei Patienten (5,6 %) als radiogene Dermatitis. Zwei dieser Patienten zeigten neben einer CTC I auch eine CTC II Nebenwirkung in Form einer behandlungsbedürftigen radiogenen Pneumonitis (2,8 %) bzw. dysphagischer Beschwerden (2,8 %). Die Tumoren dieser beiden Patienten waren zentral in der Lunge lokalisiert. Ein statistischer Zusammenhang mit der Größe des PTV bzw. CTV in cm<sup>3</sup> konnte nicht ermittelt werden (p=0,407 bzw. p=0,316). Es zeigte sich dennoch eine Tendenz zum Auftreten akuter Nebenwirkungen bei größeren Bestrahlungsvolumina. Der Median des PTV lag bei 86,072 cm<sup>3</sup> gegenüber 47,583 cm<sup>3</sup>, der des CTV bei 33,281 cm<sup>3</sup> gegenüber 15,336 cm<sup>3</sup>. Die Behandlungsschemata bei den Nebenwirkungen waren 5 x 7 Gy bis 35 Gy auf die umschließende 60 % bzw. 80 % Isodose bzw. 3 x 13 Gy auf die umschließende 60 % Isodose. Die BED lag in 66,7% < 80 Gy.

Eine späte Nebenwirkung gemäß CTC I äußerte sich bei einem Patienten als bildmorphologisch nicht behandlungsbedürftige radiogene Pneumonitis (2,8 %) und bei einem Patienten als Dyspnoe (2,8 %), eine späte Nebenwirkung entsprechend CTC II bei einem Patienten als behandlungsbedürftige radiogene Pneumonitis mit Husten und Dyspnoe (2,8 %) und bei einem Patienten als Dyspnoe (2,8 %). Drei dieser Tumoren lagen peripher, einer zentral. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Größe des PTV bzw. CTV in cm<sup>3</sup> (p=0,339 bzw. p=0,351). Jedoch zeichnete sich auch hier ein größeres Bestrahlungsvolumen mit dem Auftreten von Spätreaktionen ab. Der Median des PTV lag bei 95,993 cm<sup>3</sup> gegenüber 47,229 cm<sup>3</sup>, der des CTV bei 36,336 cm<sup>3</sup> gegenüber 15,284 cm<sup>3</sup>. Die Behandlungsschemata waren in drei Fällen 5 x 7 Gy bis 35 Gy auf die 80 % Isodose und in einem Fall 5 x 8 Gy auf die 60 % Isodose. Die BED lag bei allen beobachteten Fällen < 80 Gy.



## 4.2 Gruppe 2: Bronchialkarzinome in den Stadien III, IV, Metastasen und Rezidive

### 4.2.1 Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristik

Tabelle 14 zeigt die Patientencharakteristika der Gruppe 2. Das Kollektiv umfasste insgesamt 44 Patienten und 63 Zielvolumina. Behandelt wurden drei Patienten mit einem Bronchialkarzinom im Stadium III, 13 Patienten im Stadium IV, 23 Patienten mit pulmonalen Metastasen und fünf Rezidive. Ein Patient im Stadium IV wurde an zwei verschiedenen Lokalisationen bestrahlt, sodass sich hier eine Anzahl von 14 Zielvolumina ergab. Drei weitere Patienten im Stadium IV wurden zeitgleich bzw. unmittelbar hintereinander an dem Primarius und jeweils einer pulmonalen Metastase bestrahlt. Zwei dieser drei Patienten wurden bei einer erneuten pulmonalen Metastasierung nach ca. einem Jahr auch an diesen Lokalisationen stereotaktisch bestrahlt. Dies erbrachte eine Anzahl von insgesamt 40 Zielvolumina in der Gruppe der Metastasen. Von den Patienten mit Rezidiven wurde ein Patient an zwei benachbarten Regionen bestrahlt. Daraus ergaben sich in der Gruppe der Rezidive sechs Zielvolumina. In der Gruppe 2 war mit 72,7 % (n=32) der überwiegende Anteil männlich. Die Altersspanne bei Behandlungsbeginn lag zwischen 45 und 82 Jahren (im Median 71 Jahre). Die Patienten wiesen einen Karnofsky-Index von 60 % bis 100 % auf (im Median 80 %). Der Beobachtungszeitraum umfasste 0 bis 62 Monate (im Median 14 Monate). Im Verlauf der Nachsorge verstarben 23 der 44 Patienten. Die häufigste Todesursache war tumorbedingt (78,3 %), gefolgt von unbekannter Ursache (13 %) und nicht-tumorbedingter Ursache (8,7 %).

	<b>Gruppe 2</b>	<b>Stadium III</b>	<b>Stadium IV</b>	<b>Metastasen</b>	<b>Rezidive</b>
<b>Anzahl Patienten</b>	44	3	13	23	5
<b>Anzahl Zielvolumina</b>	63	3	14	40	6
<b>Geschlecht</b>					
<b>Männlich (n, %)</b>	32 (72,7)	1 (33,3)	7 (53,8)	19 (82,6)	5 (100)
<b>Weiblich (n, %)</b>	12 (27,3)	2 (66,7)	6 (46,2)	4 (17,4)	0 (0)
<b>Alter [Jahre]</b>	45-82	51-79	58-82	45-81	71-81
<b>Median</b>	71	65	79	70	79
<b>Mittelwert</b>	69,3	65	69,08	68,17	77,6
<b>Karnofsky-Index</b>	60-100	70-90	60-100	60-90	60-90
<b>Median</b>	80	80	80	80	80
<b>Beobachtungszeitraum [Monate]</b>	0-62	2-8	0-54	1-62	4-54
<b>Median</b>	14	7	9	20	7
<b>Mittelwert</b>	20,39	5,67	15,54	25,17	19,8
<b>Todesursache (n=23)</b>					
<b>Tumorbedingt (n, %)</b>	18 (78,3)	1 (100)	7 (100)	10 (71,4)	-
<b>Nicht-tumorbedingt (n, %)</b>	2 (8,7)	-	-	2 (14,3)	-
<b>Unbekannt (n, %)</b>	3 (13)	-	-	2 (14,3)	1 (100)

Tabelle 14: Patientencharakteristik der Gruppe 2

Die Tumorcharakteristika der Gruppe 2 sind in Tabelle 15 aufgeführt. Bei 23 der Bronchialkarzinome im Stadium III und IV bzw. der Rezidive lag eine Histologie vor. Den größten Anteil machte mit 43,5 % (n=10) das Plattenepithelkarzinom aus. Ein Adenokarzinom wurde in 34,8 % (n=8), ein Großzelliges Karzinom in 13 % (n=3) und ein Kleinzelliges Karzinom in 8,7 % (n=2) der Fälle diagnostiziert. Der Differenzierungsgrad erbrachte in 17,4 % einen mäßig differenzierten (G2), in 43,5 % einen schlecht differenzierten (G3) und in 8,7 % einen undifferenzierten Tumor (G4). In 30,4 % der Fälle wurde kein Grading angegeben. 61,9 % der Bestrahlungsvolumina lagen peripher, 38,1 % zentral.

	Gruppe 2	Stadium III	Stadium IV	Metastasen	Rezidive
<b>Histologie (n=23)</b>					
Adenokarzinom (n, %)	8 (34,8)	2 (66,7)	6 (42,9)	s. Abbildung	-
Plattenepithelkarzinom (n, %)	10 (43,5)	1 (33,3)	5 (35,7)		4 (66,7)
Großzelliges Karzinom (n, %)	3 (13)	-	1 (7,1)		2 (33,3)
Kleinzelliges Karzinom (n, %)	2 (8,7)	-	2 (14,3)		-
<b>Grading (n=23)</b>					
G2 (n, %)	4 (17,4)	1 (33,3)	3 (21,4)	-	-
G3 (n, %)	10 (43,5)	2 (66,7)	5 (35,7)	-	3 (50)
G4 (n, %)	2 (8,7)	-	2 (14,3)	-	-
Unbekannt (n, %)	7 (30,4)	-	4 (28,6)	-	3 (50)
<b>Lokalisation</b>					
Peripher (n, %)	39 (61,9)	2 (66,7)	7 (50)	29 (72,5)	1 (16,7)
Zentral (n, %)	24 (38,1)	1 (33,3)	7 (50)	11 (27,5)	5 (83,3)

Tabelle 15: Tumorcharakteristik der Gruppe 2

Die Histologie der Primärtumoren in der Gruppe der Metastasen wird in Abb. 33 dargestellt. Die drei häufigsten Primärtumoren waren Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (32,5 %), Rektumkarzinome (22,5 %) und Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches (20 %).

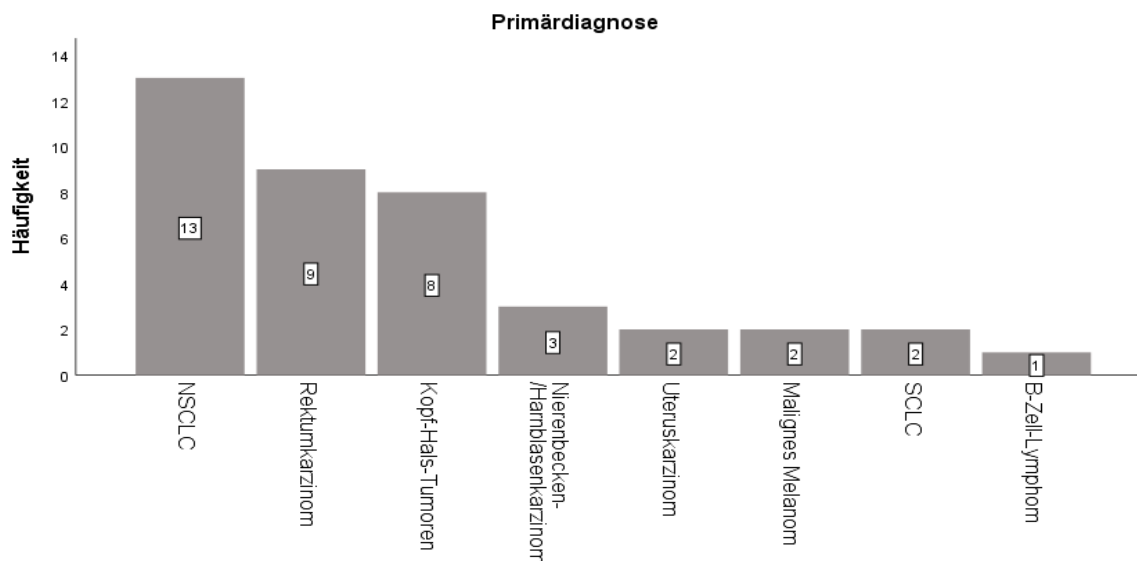


Abbildung 33: Primärdiagnose der Metastasen

In Tabelle 16 sind die Behandlungscharakteristika der Gruppe 2 dargestellt. Die Größe des CTV hatte mit 0,725 cm<sup>3</sup> bis 361,542 cm<sup>3</sup> (Median 11,4 cm<sup>3</sup>) eine große Spannbreite. Gleiches zeigte die Größe des PTV mit Werten zwischen 7,415 cm<sup>3</sup> und 476,921 cm<sup>3</sup> (Median 45,901 cm<sup>3</sup>). Die größten Zielvolumina lagen in der Gruppe der Primärtumoren im Stadium IV vor. Die im Median auf das CTV applizierte Dosis lag zwischen 36,25 Gy und 66,88 Gy, die des PTV zwischen 33,77 Gy bis 63,88 Gy. Für die BED wurden Werte zwischen 38 Gy und 84 Gy erreicht. Eine BED unter 80 Gy lag in 77,8 % (n=49), eine BED über 80 Gy lag in 22,2 % (n=14) vor. Die beiden am häufigsten angewandten Behandlungsschemata waren mit 22,2 % 3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf die umschließende 60 % Isodose (n=14) sowie mit 20,6 % 5 x 7 Gy bis 35 Gy auf die umschließende 80 % Isodose (n=13).

	<b>Gruppe 2</b>	<b>Stadium III</b>	<b>Stadium IV</b>	<b>Metastasen</b>	<b>Rezidive</b>
<b>Anzahl Zielvolumina</b>	63	3	14	40	6
<b>CTV [cm<sup>3</sup>]</b>	0,725-361,542	6,31-53,198	4,558-361,542	0,752-185,923	9,232-81,472
<b>Median</b>	11,4	8,031	28,563	10,849	41,94
<b>Mittelwert</b>	38,848	22,513	66,386	29,673	43,925
<b>PTV [cm<sup>3</sup>]</b>	7,415-476,921	25,065-145,465	20,244-476,921	7,415-328,363	39,551-202,423
<b>Median</b>	45,901	32,278	80,958	37,891	103,441
<b>Mittelwert</b>	90,697	67,603	127,552	76,798	108,913
<b>BED auf PTV [Gy]</b>	38-84	60-72	38-84	48-84	53-84
<b>Median</b>	60	60	65,5	60	60
<b>Mittelwert</b>	66,63	64	65,29	67,78	63,5
<b>Behandlungsschema (n, %)</b>					
<b>3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf 60 %</b>	14 (22,2)	-	2 (14,3)	11 (27,5)	1 (16,7)
<b>4 x 7 Gy bis 28 Gy auf 60 %</b>	3 (4,8)	-	1 (7,1)	2 (5)	-
<b>5 x 5 Gy bis 25 Gy auf 60 %</b>	1 (1,6)	-	1 (7,1)	-	-
<b>5 x 7 Gy bis 35 Gy auf 60 %</b>	9 (14,3)	1 (33,3)	3 (21,4)	4 (10)	1 (16,7)
<b>5 x 7 Gy bis 35 Gy auf 80 %</b>	13 (20,6)	1 (33,3)	1 (7,1)	10 (25)	1 (16,7)
<b>5 x 7,5 Gy bis 37,5 Gy auf 60 %</b>	1 (1,6)	-	-	1 (2,5)	-
<b>5 x 8 Gy bis 40 Gy auf 60 %</b>	2 (3,2)	1 (33,3)	-	1 (2,5)	-
<b>6 x 7 Gy bis 42 Gy auf 80 %</b>	8 (12,7)	-	4 (28,6)	3 (7,5)	1 (16,7)
<b>7 x 5 Gy bis 35 Gy auf 60 %</b>	5 (7,9)	-	1 (7,1)	2 (5)	2 (33,3)
<b>7 x 7 Gy bis 49 Gy auf 80 %</b>	1 (1,6)	-	1 (7,1)	-	-
<b>8 x 5 Gy bis 40 Gy auf 80 %</b>	4 (6,3)	-	-	4 (10)	-
<b>8 x 6 Gy bis 48 Gy auf 80 %</b>	2 (3,2)	-	-	2 (5)	-

Tabelle 16: Behandlungscharakteristik der Gruppe 2

#### 4.2.2 Lokale Kontrolle

Für die Gruppe 2 mit 63 Zielvolumina ergab sich eine lokale Kontrolle nach einem, zwei und drei Jahren von 92,6 %, 82,9 % und 74,8 % (vgl. Abb. 34). In der Gruppe der Patienten mit einem Primärtumor im Stadium III blieben innerhalb des Beobachtungszeitraums von acht

Monaten alle lokal kontrolliert. Von den Primärtumoren im Stadium IV rezidierte ein Tumor nach neun Monaten, sodass sich eine lokale Kontrolle nach einem Jahr von 85,7 % ergab. Die übrigen zwölf in dieser Gruppe blieben innerhalb des Beobachtungszeitraums von bis zu 54 Monaten lokal kontrolliert. Von den drei Rezidiven rezidierten zwei nach 25 bzw. 28 Monaten. Daraus ergab sich eine lokale Kontrolle nach einem und zwei Jahren von 100 %, nach drei Jahren von 33,3 %. In der Gruppe der Metastasen lag die lokale Kontrolle nach einem bzw. zwei Jahren bei 93,5 % bzw. 80,8%. Bei der Betrachtung der Subgruppen miteinander zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der lokalen Kontrolle. (vgl. Abb. 35)

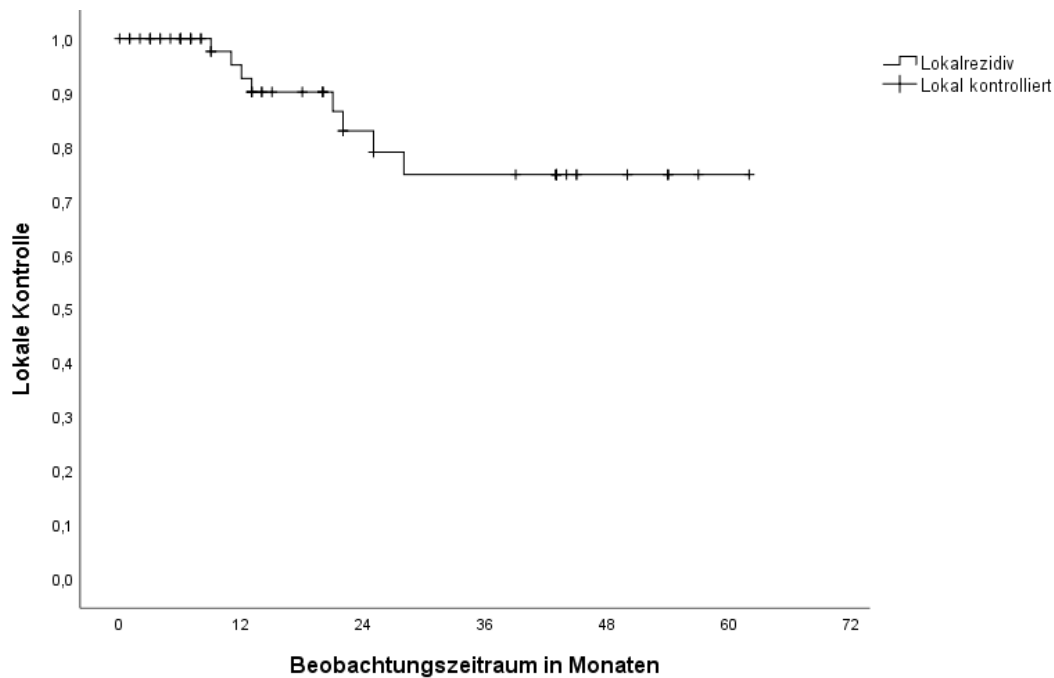


Abbildung 34: Lokale Kontrolle der Gruppe 2

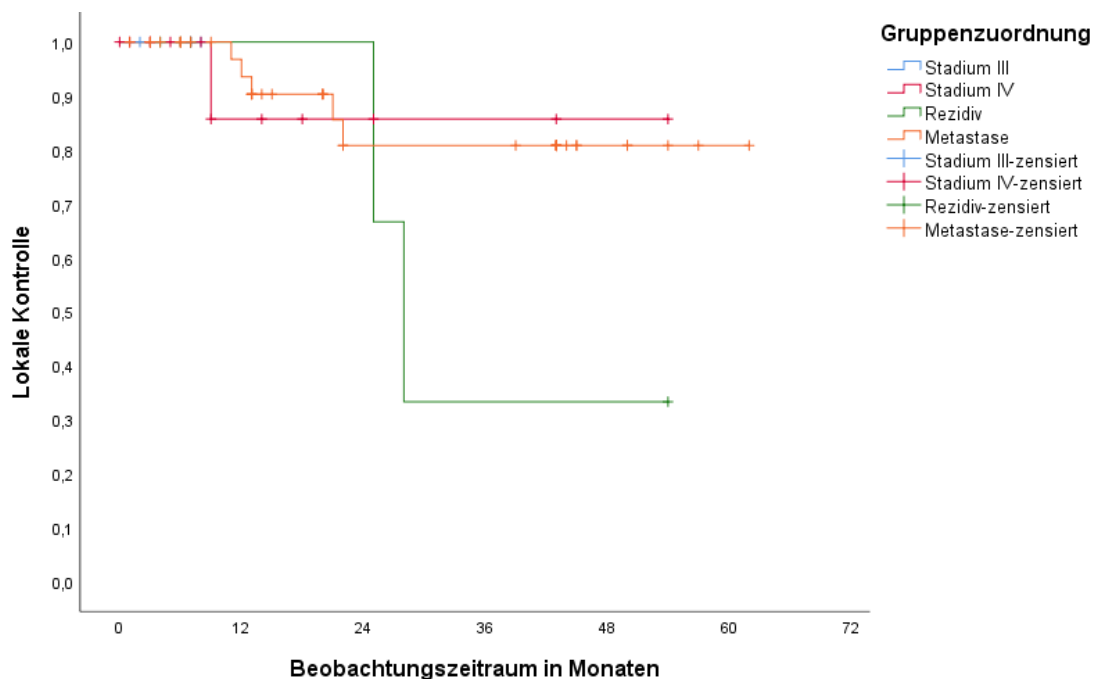


Abbildung 35: Lokale Kontrolle der Gruppe 2\_Subgruppen

Bei der Untersuchung des Einflusses der Histologie auf die lokale Kontrolle in der Gruppe 2 erwies sich das Großzellige Karzinom als prognostisch ungünstiger im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom ( $p=0,039$ ). Während alle histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinome lokal kontrolliert blieben, ereigneten sich beim Großzelligen Karzinom zwei Lokalrezidive nach 25 bzw. 28 Monaten.

Die Betrachtung der Tumorlokalisation zentral gegenüber peripher erbrachte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle in der Gruppe 2 ( $p=0,004$ ). Bei den peripher lokalisierten Tumoren wurde eine lokale Kontrolle nach einem Jahr bzw. zwei Jahren von 100 % bzw. 88,9 % erreicht, bei zentraler Lokalisation hingegen 75 % bzw. 66,7 %. (vgl. Abb. 36). Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in der Subgruppenanalyse der Metastasen ( $p=0,029$ ). Hier lag die lokale Tumorkontrolle nach einem Jahr bzw. zwei Jahren bei peripherer Lokalisation bei 100 % bzw. 86,7 %, bei zentraler Lokalisation bei 71,4 % bzw. 57,1 %. (vgl. Abb. 37)

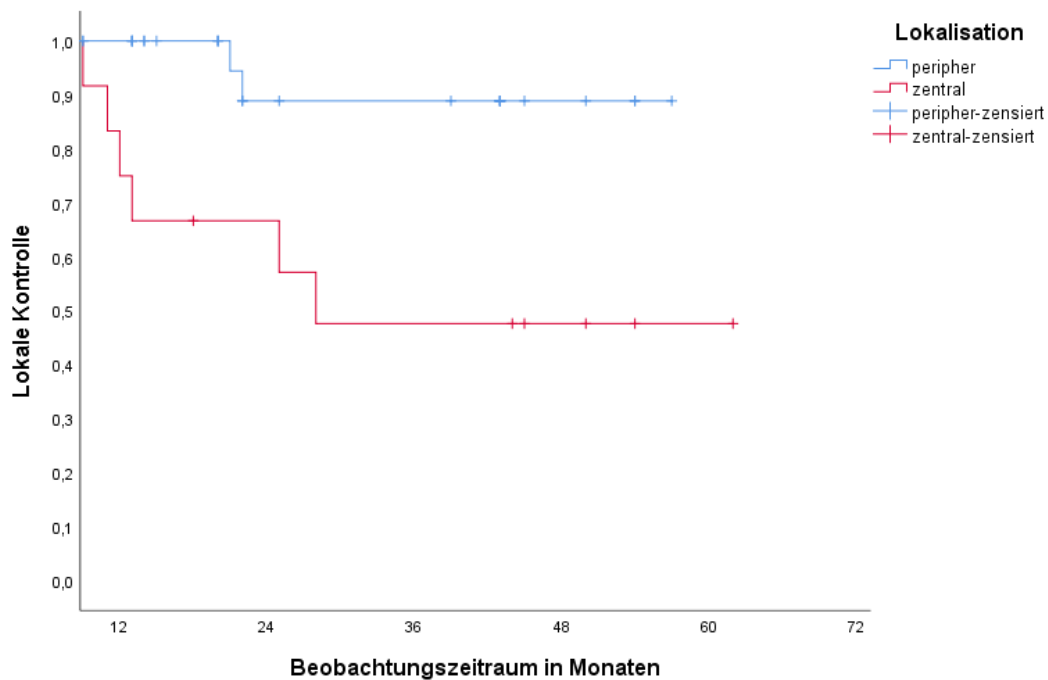


Abbildung 36: Einfluss der Tumorlokalisation auf die lokale Kontrolle der Gruppe 2

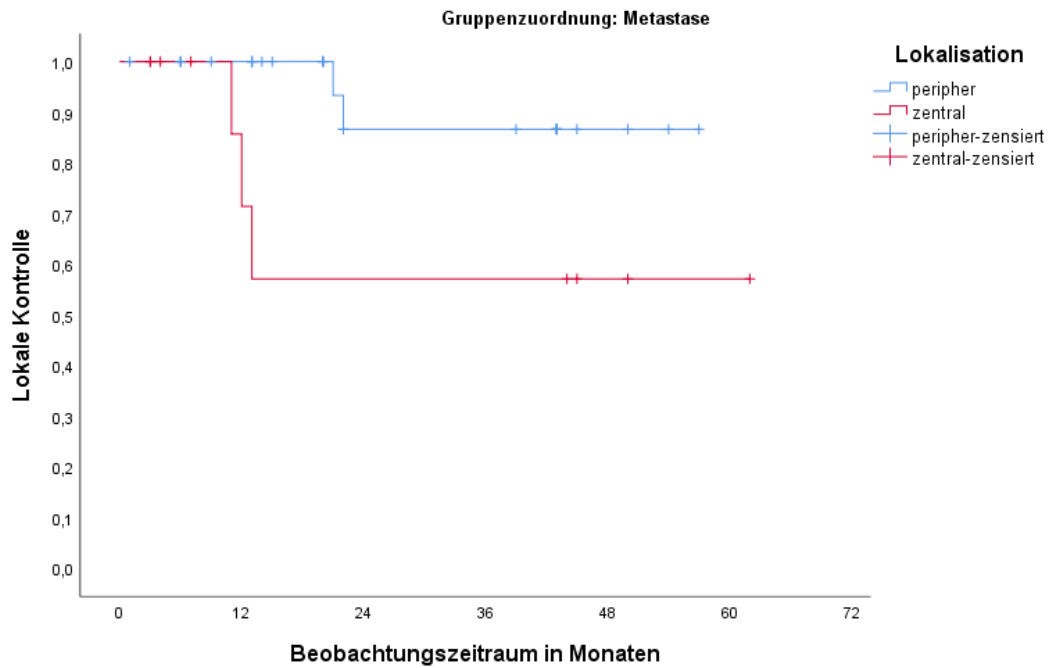


Abbildung 37: Einfluss der Lokalisation auf die lokale Kontrolle\_Subgruppe Metastasen

Einen signifikanten Einfluss der BED auf die lokale Kontrolle der gesamten Gruppe 2 ergab sich nur bei dem Vergleich einer BED von 53 Gy mit einer BED von 71 Gy ( $p=0,018$ ). Hier zeigte sich bei einer BED von 71 Gy nach 43 Monaten noch eine lokale Kontrolle von 100 %, während bei einer BED von 53 Gy nach 25 Monaten bereits 50 % ein Lokalrezidiv erlitten. Hinsichtlich einer BED  $< 80$  Gy bzw.  $> 80$  Gy zeigte sich keine statistische Signifikanz ( $p=0,518$ ), jedoch ließ sich eine Tendenz zu einer besseren lokalen Kontrolle bei einer BED  $> 80$  Gy feststellen. (vgl. Abb. 38)

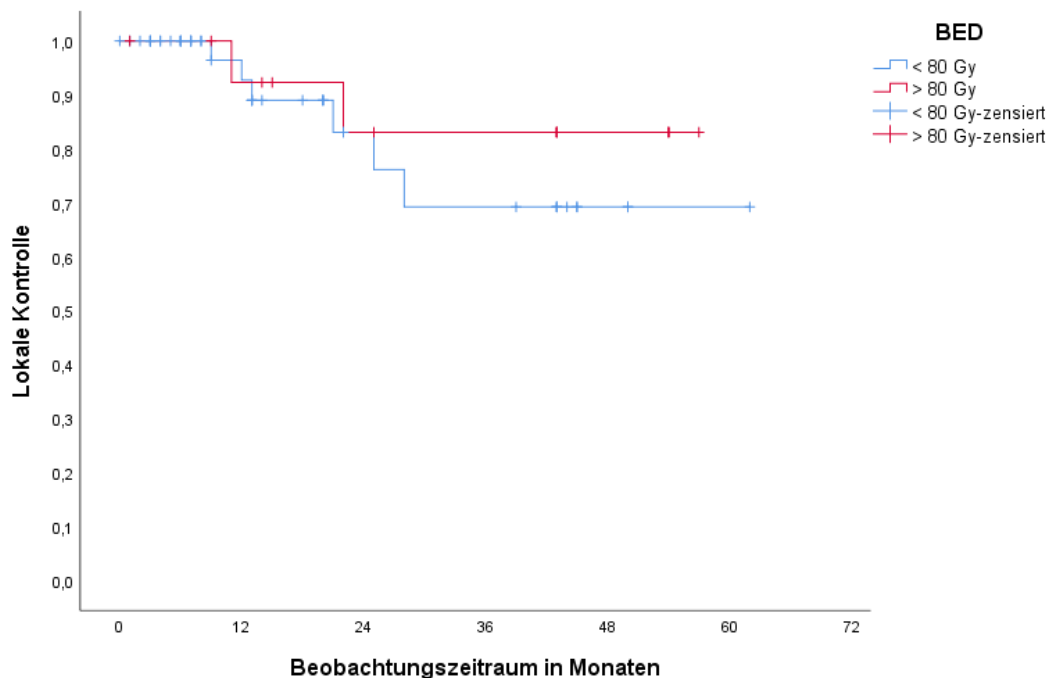


Abbildung 38: Einfluss einer BED  $<$  bzw.  $> 80$  Gy auf die lokale Kontrolle der Gruppe 2

Weitere statistisch signifikante Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle konnten nicht nachgewiesen werden. Tabelle 17 zeigt nochmals die relevanten Parameter.

Parameter	p-Wert					Test
	Gruppe 2	Stadium III	Stadium IV	Metastasen	Rezidive	
Plattenepithelkarzinom vs. Großzelliges Karzinom	<b>0,039</b>	-	-	0,225	-	Log-Rang
Zentral vs. peripher	<b>0,004</b>		0,248	<b>0029</b>	0,225	Log-Rang
BED 53 Gy vs. 71 Gy	<b>0,018</b>	-	-	-	-	Log-Rang

Tabelle 17: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Gruppe 2

#### 4.2.3 Systemische Kontrolle

Für die Betrachtung der systemischen Kontrolle der Gruppe 2 wurden ausschließlich Patienten integriert, deren Grunderkrankung zum Zeitpunkt der stereotaktischen Bestrahlung kontrolliert war bzw. die zu diesem Zeitpunkt keinen weiteren systemischen Befall aufwiesen. Aus der Gruppe der Primärtumoren im Stadium III musste kein Patient ausgeschlossen werden, in der Gruppe der Primärtumoren im Stadium IV blieben zehn Fälle übrig, von den Metastasen 33 und von den Rezidiven sechs. Wie Abb. 39 zeigt, lag die systemische Kontrolle in der Gruppe 2 nach einem Jahr, zwei bzw. drei Jahren bei 55 %, 35,8 % bzw. 25,1 %. Insgesamt blieben in einem Zeitraum von 0 bis 57 Monaten 42,3 % der Zielvolumina systemisch kontrolliert. Der Zeitpunkt des systemischen Progresses war im Median nach 11 Monaten (1 bis 37 Monate). Die Tumoren im Stadium III blieben alle, im Stadium IV 50 %, von den Metastasen 30,3% und von den Rezidiven 66,7 % systemisch kontrolliert.

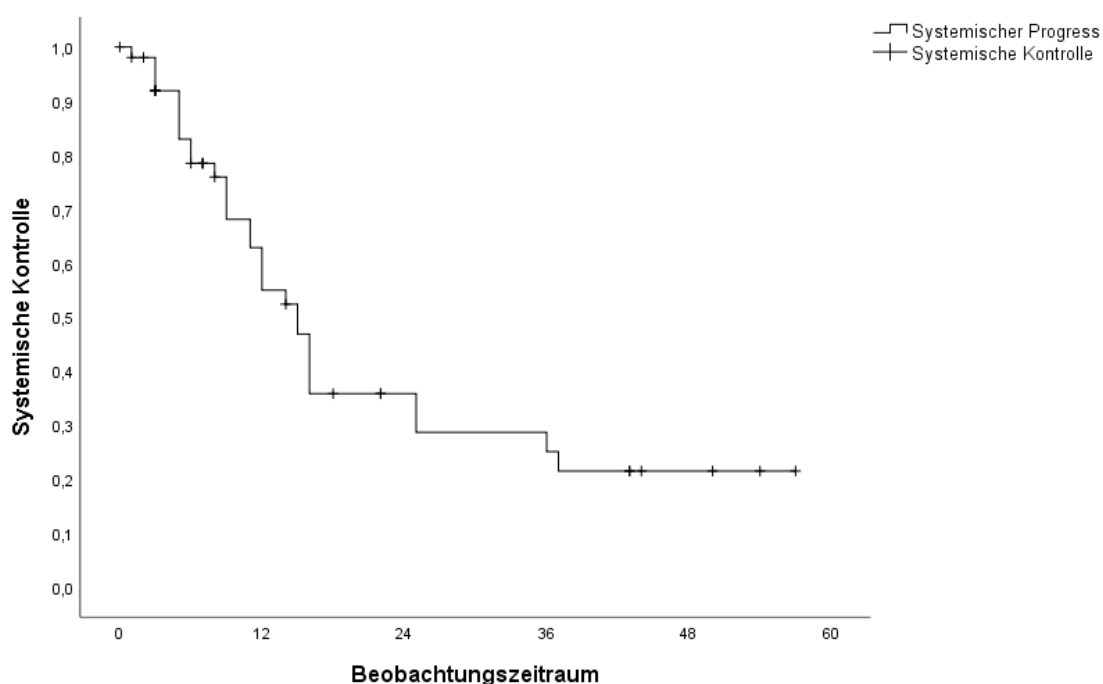


Abbildung 39: Systemische Kontrolle der Gruppe 2

In der Subgruppenanalyse konnte keine statistische Signifikanz hinsichtlich der systemischen Kontrolle nachgewiesen werden ( $p=0,520$ ). (vgl. Abb. 40)

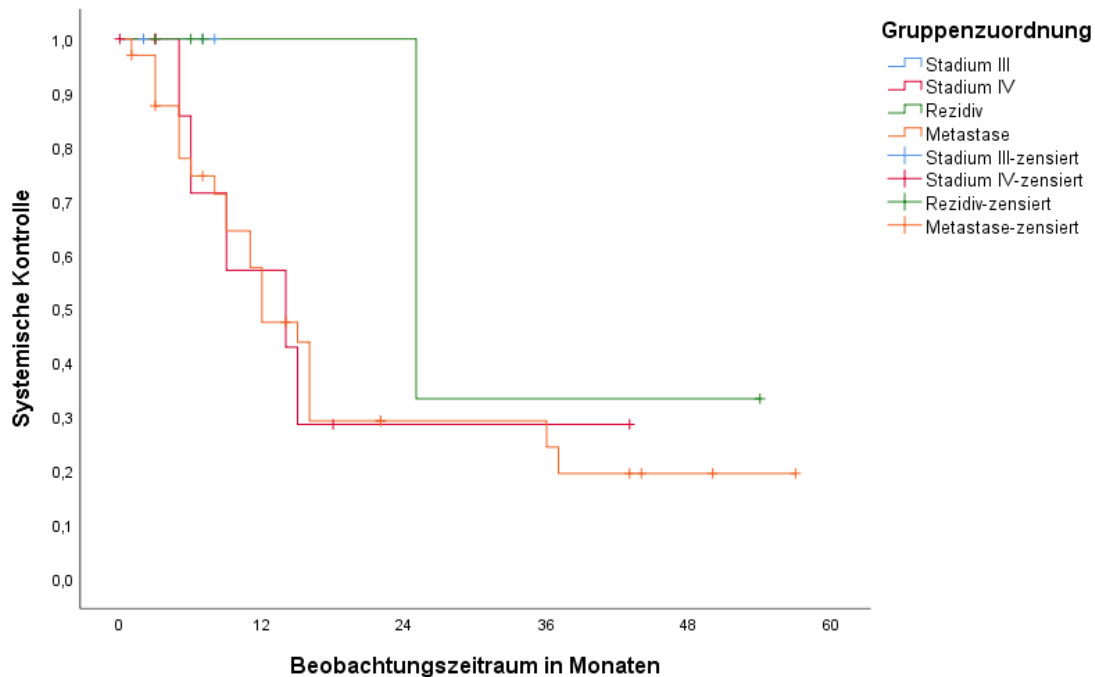


Abbildung 40: Systemische Kontrolle der Gruppe 2\_Subgruppen

Das Geschlecht hatte ausschließlich in der Gruppe der Metastasen einen signifikanten Einfluss auf die systemische Kontrolle zugunsten des männlichen Geschlechts ( $p=0,029$ ). (vgl. Abb. 41)

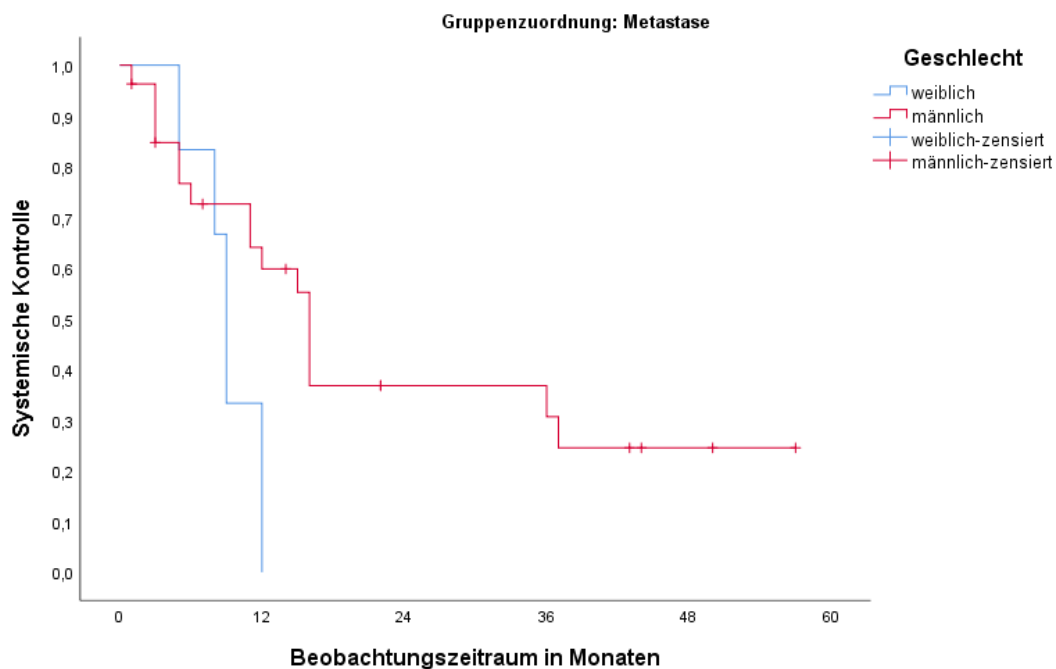


Abbildung 41: Einfluss des Geschlechts auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2\_Subgruppe Metastasen



Das Alter bei Bestrahlungsbeginn stellte sich in der Gruppe 2 im Vergleich der Dekaden 50 bis 59 Jahre und 70 bis 79 Jahre als signifikant heraus ( $p=0,019$ ). In der Dekade 50 bis 59 Jahre lag die systemische Kontrollrate nach fünf Monaten bei 50 % und nach neun Monaten bei 0 %. Hingegen konnte in der Dekade 70 bis 79 Jahre eine systemische Kontrollrate nach fünf Monaten von 83,5 %, nach einem Jahr von 62,6 % und nach zwei Jahren von 40,2 % beobachtet werden. (vgl. Abb. 42) In der Subgruppe der Metastasen zeigte sich das Alter ebenso signifikant im Hinblick auf die systemische Kontrolle ( $p<0,001$ ). Dies ergab der Vergleich der Dekade 80 bis 89 Jahre mit 60 bis 69 Jahren und 70 bis 79 Jahren (jeweils  $p<0,001$ ) zugunsten der jüngeren Altersdekaden.

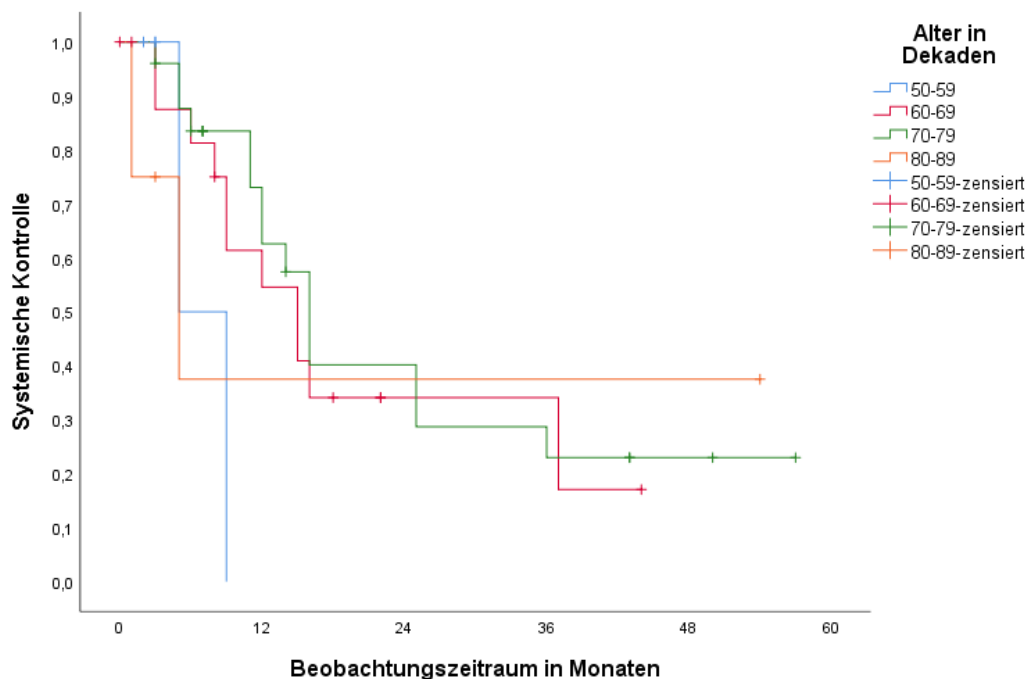


Abbildung 42: Einfluss des Alters in Dekaden auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2

Auch der Karnofsky-Index erwies sich als statistisch signifikant ( $p=0,007$ ). Dies zeigte sich im Vergleich der Karnofsky-Indices 60 % mit 80 % ( $p<0,001$ ) sowie 80 % mit 90 % ( $p=0,017$ ) (vgl. Abb. 43). Dies spiegelte sich auch in der Subgruppenanalyse der Metastasen wider im Vergleich 60 % mit 80 % bzw. 90 % ( $p$  jeweils  $<0,001$ ) sowie 80 % mit 90 % ( $p=0,012$ ). Der Karnofsky-Index von 80 % erwies sich sowohl in der gesamten Gruppe 2 als auch in der Gruppe der Metastasen als am günstigsten in Bezug auf die systemische Kontrolle. Zu beachten ist, dass ein Karnofsky-Index von 60 % in nur zwei Fällen vorlag.

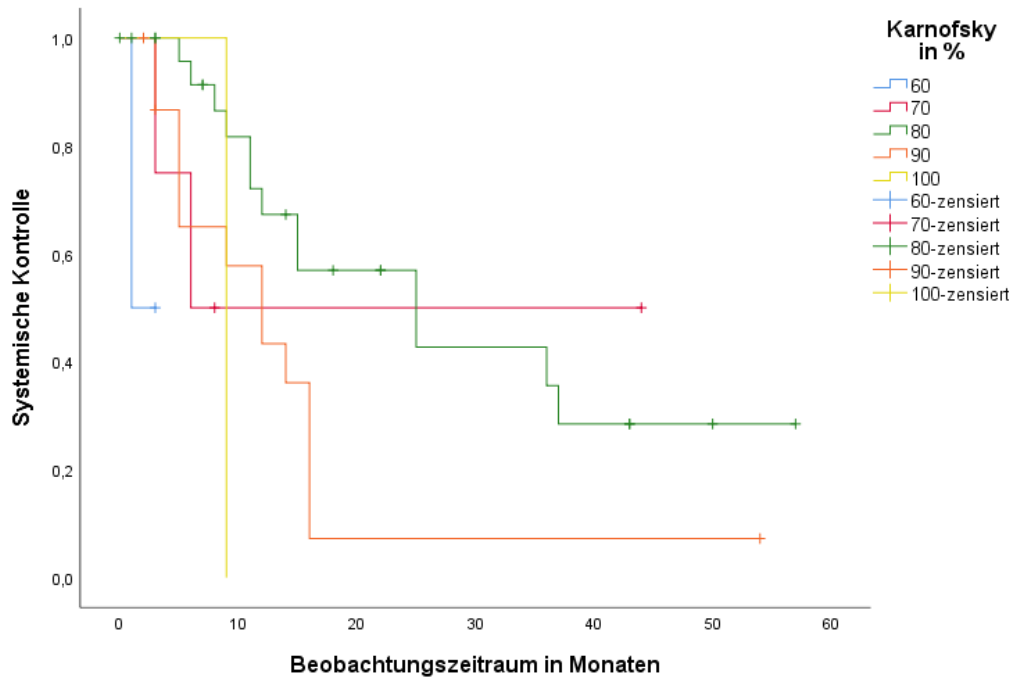


Abbildung 43: Einfluss des Karnofsky-Index auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2

Die systemische Kontrolle unterschied sich bei der Betrachtung der Todesursache ( $p=0,026$ ). Dies zeigte sich im Vergleich einer nicht-tumorbedingten mit einer tumorbedingten Ursache ( $p=0,009$ ). Die systemische Kontrolle lag bei Patienten, die nicht infolge ihrer Tumorerkrankung verstorben sind nach einem bei 100 %, bei Patienten, die tumorbedingt verstarben bei 42 %. (vgl. Abb. 44) Dieser Zusammenhang spiegelte sich auch in der Subgruppe der Metastasen wider ( $p=0,006$ ).

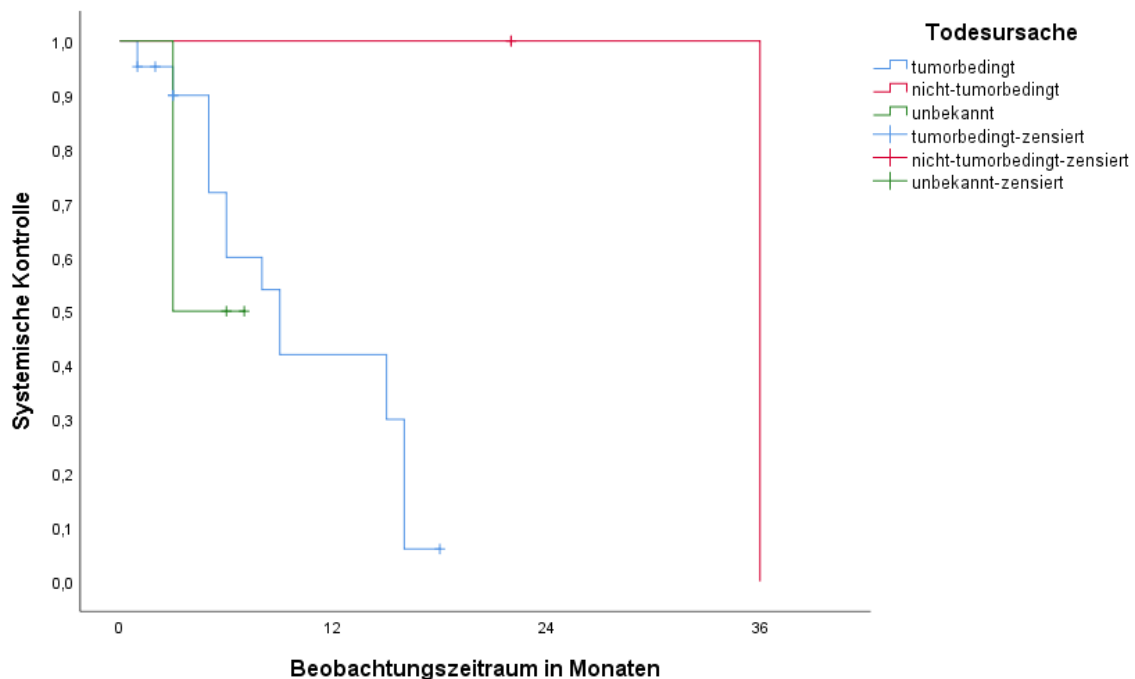


Abbildung 44: Systemische Kontrolle in Bezug auf die Todesursache der Gruppe 2

Die systemischen Kontrollraten in Bezug auf die Faktoren lebend aus der Nachsorge ausgeschieden gegenüber verstorben unterschieden sich signifikant ( $p=0,008$ ). Patienten, die lebend aus der Nachsorge ausschieden, hatten nach einem bzw. zwei Jahren eine systemische Kontrolle von 61,6 % bzw. 56 %. Diejenigen Patienten, die im Verlauf der Nachsorge verstarben, wiesen eine systemische Kontrolle nach einem Jahr von 49 % bzw. nach zwei Jahren von 19,6 % auf. (vgl. Abb. 45)

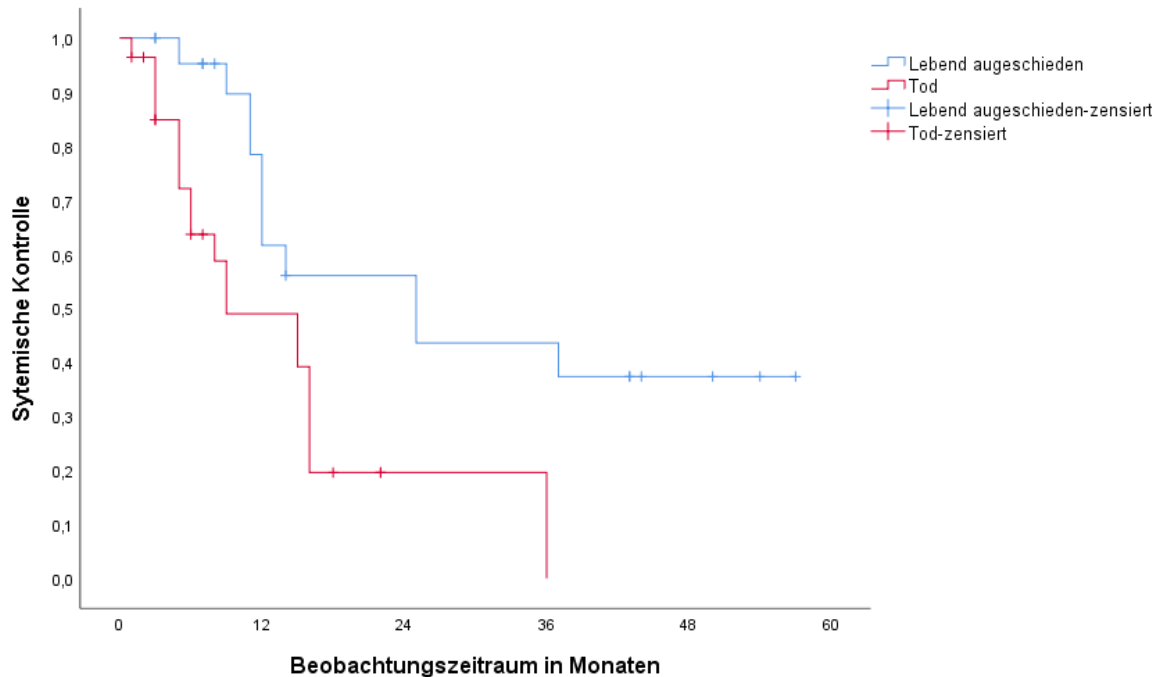


Abbildung 45: Systemische Kontrolle in Abhängigkeit von "lebend ausgeschieden" vs. "Tod" der Gruppe 2

Prinzipiell zeigte sich die Tendenz zu einer besseren systemischen Kontrolle bei auch höherer lokaler Kontrolle im längerfristigen zeitlichen Verlauf. (vgl. Abb. 46) Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ( $p=0,202$ ).

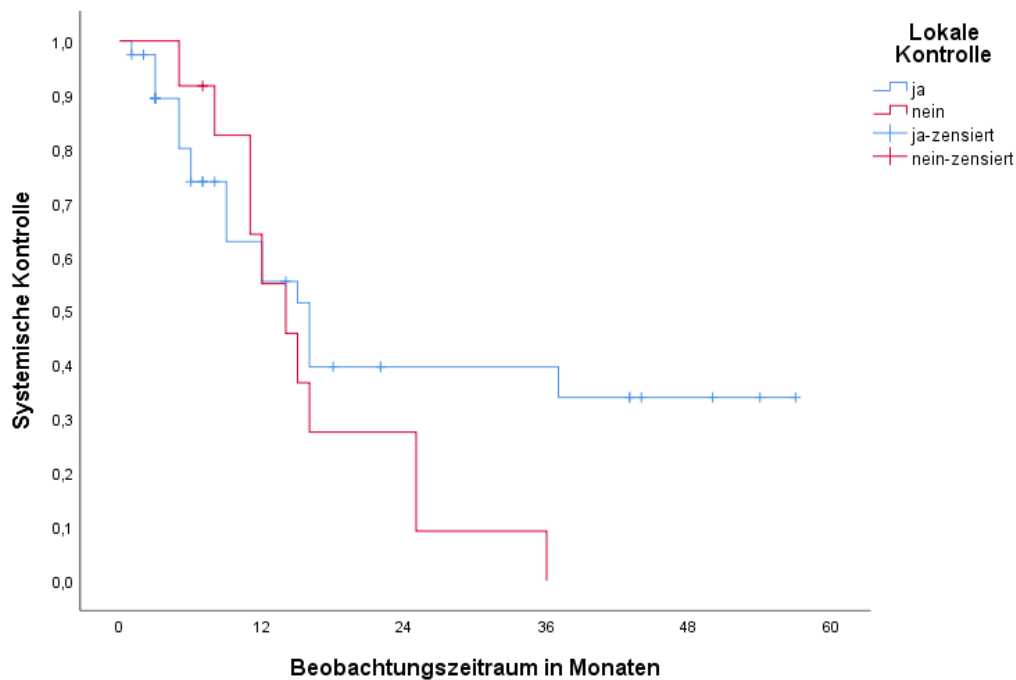


Abbildung 46: Einfluss der lokalen Kontrolle auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2

Der Vergleich der Behandlungsschemata erwies sich als statistisch signifikant ( $p=0,036$ ). Das Schema 5 x 7 Gy bis 35 Gy auf die 80 % Isodose zeigte sich im Vergleich zu den anderen Behandlungsschemata als nachteilig ( $p=0,018$ ). Die systemische Kontrolle lag nach einem Jahr bzw. zwei Jahren bei 25,7 % bzw. 12,8 % gegenüber 65,3% bzw. 46,9 %. (vgl. Abb. 47) Dieser Zusammenhang ergab sich auch in der Gruppe der Metastasen ( $p=0,030$ ).

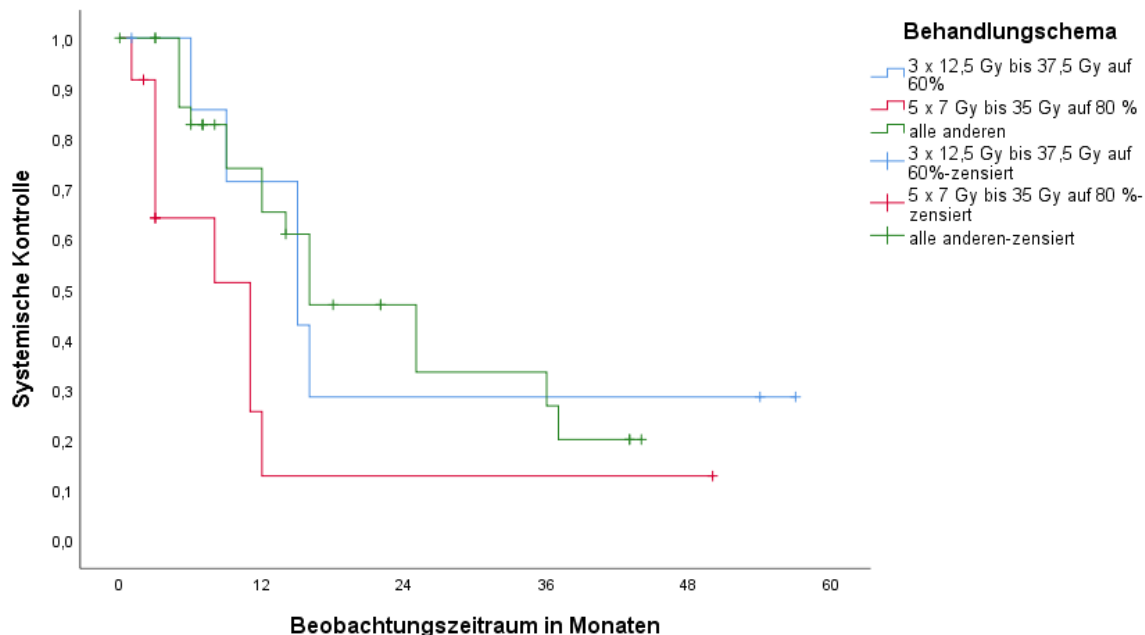


Abbildung 47: Einfluss des Behandlungsschemas auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2

Der Vergleich der BED zeigte eine Signifikanz im Vergleich von 71 Gy mit 60 Gy ( $p=0,044$ ) zugunsten der höheren BED. Bei einer BED von 60 Gy zeigte sich eine systemische Kontrolle

nach einem Jahr bzw. zwei Jahren von 39,3 % bzw. 16,9 %, bei einer BED von 71 Gy jeweils von 62,5 %. (vgl. Abb. 48)

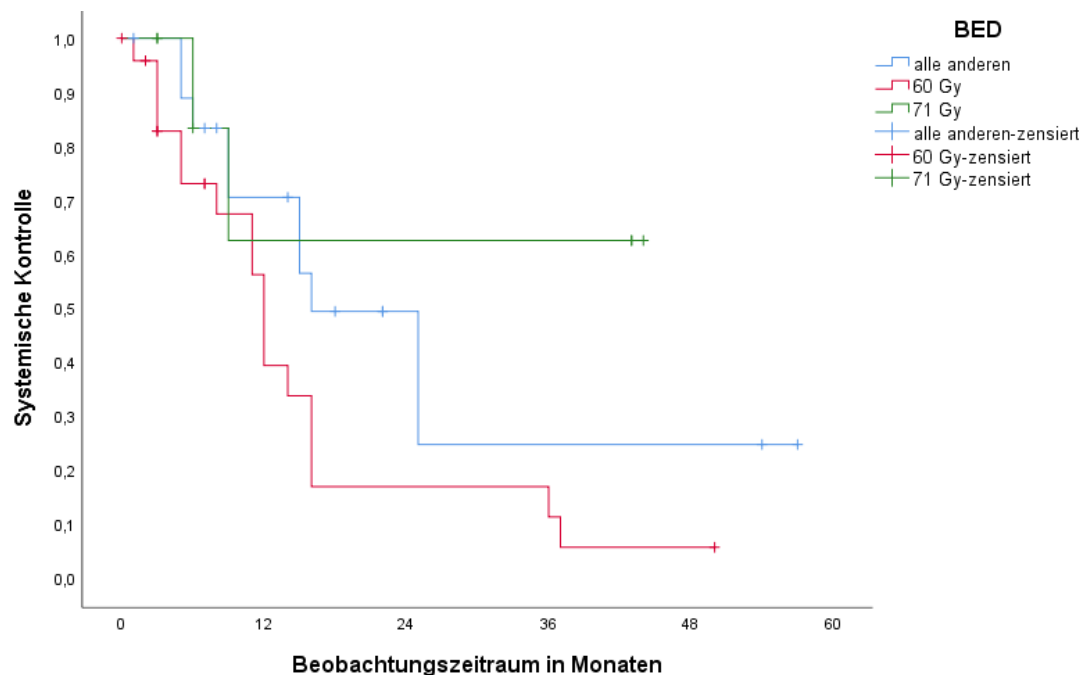


Abbildung 48: Einfluss der BED auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2

Auch in der Gruppe der Metastasen zeigte sich die BED signifikant ( $p=0,027$ ). Hier im Vergleich der BED 53 Gy mit 71 Gy ( $p=0,046$ ) und 53 Gy mit 84 Gy ( $p=0,014$ ). Bei einer BED von 53 Gy war nach fünf Monaten keiner mehr systemisch kontrolliert, bei einer BED von 71 Gy lag die systemische Kontrolle nach einem bzw. zwei Jahren bei 66,7 % bei einer BED von 84 Gy bei 60 % bzw. 20 %. (vgl. Abb. 49)

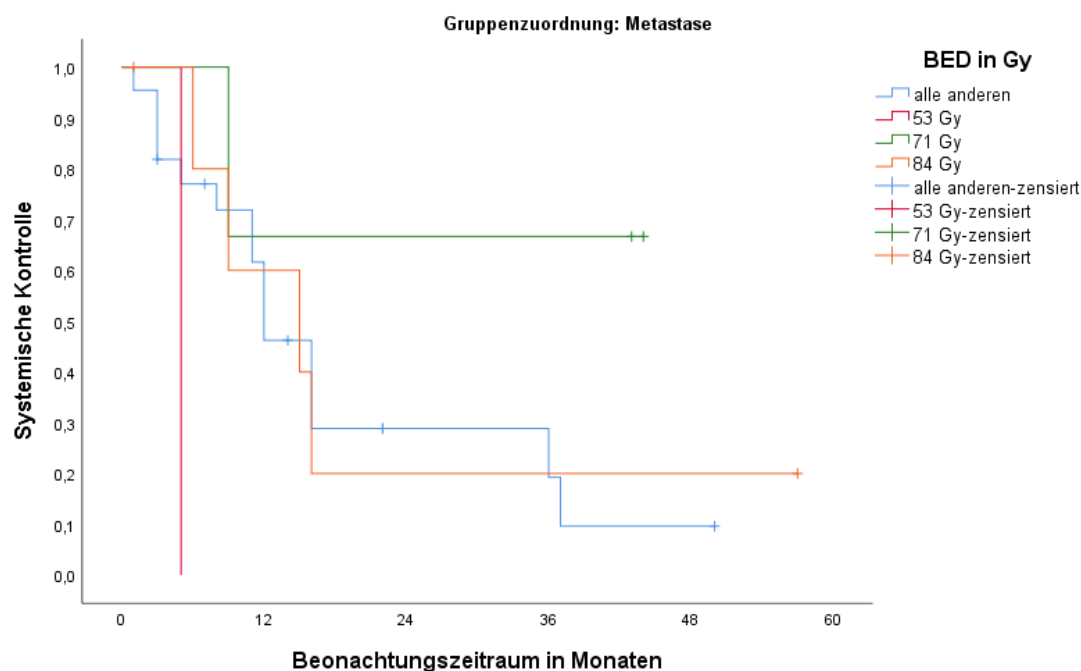


Abbildung 49: Einfluss der BED auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2\_Subgruppe Metastasen

In Tabelle 18 sind die relevanten Parameter für die systemische Kontrolle der Gruppe 2 nochmals zusammengefasst.

Parameter	p-Wert					Test
	Gruppe 2	Stadium III	Stadium IV	Metastasen	Rezidive	
Männlich vs. weiblich	0,111	-	0,424	<b>0,029</b>	-	Log-Rang
Alter gesamt		-	0,062	<b>&lt;0,001</b>	0,157	Log-Rang
50-59 vs. 70-79 Jahre	<b>0,019</b>	-	0,515	0,094	-	Log-Rang
60-69 vs. 80-89 Jahre	0,822	-	0,157	<b>&lt;0,001</b>	-	Log-Rang
70-79 vs. 80-89 Jahre	0,689	-	0,083	<b>&lt;0,001</b>	0,157	Log-Rang
Karnofsky-Index gesamt	<b>0,007</b>	-	0,61	<b>&lt;0,001</b>	-	Log-Rang
Karnofsky 60 vs. 80 %	<b>&lt;0,001</b>	-	-	<b>&lt;0,001</b>	-	Log-Rang
Karnofsky 60 vs. 90 %		-	-	<b>&lt;0,001</b>	-	Log-Rang
Karnofsky 80 vs. 90%	<b>0,017</b>	-	0,351	<b>0,012</b>	0,157	Log-Rang
Todesursache gesamt	<b>0,026</b>	-	-	<b>0,014</b>	-	Log-Rang
Todesursache tumorbedingt vs. nicht-tumorbedingt	<b>0,009</b>	-	-	<b>0,006</b>	-	Log-Rang
Lebend ausgeschieden vs. Tod	<b>0,008</b>	-	0,424	0,065	-	Log-Rang
Behandlungsschema gesamt	<b>0,036</b>	-	0,919	0,072	-	Log-Rang
5 x 7 Gy bis 35 Gy auf 80 % vs. alle anderen	<b>0,018</b>	-	-	<b>0,030</b>	-	Log-Rang
BED gesamt	0,166	-	0,497	<b>0,027</b>	-	Log-Rang
BED 60 Gy vs. 71 Gy	<b>0,044</b>	-	0,433	0,084	-	Log-Rang
BED 53 Gy vs. 71 Gy	0,175	-	0,480	<b>0,046</b>	-	Log-Rang
BED 53 Gy vs. 84 Gy	0,835	-	0,317	<b>0,014</b>	0,157	Log-Rang

Tabelle 18: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich der systemischen Kontrolle der Gruppe 2

#### 4.2.4 Gesamtüberleben

Von den 44 beobachteten Patienten in der Gruppe 2 verstarben im Verlauf der Nachsorge 23 (52,3%) Patienten. Daraus resultierte ein Gesamtüberleben nach einem Jahr von 72,1 %, nach zwei Jahren von 47,8 % und nach drei Jahren von 44,46 %. (vgl. Abb. 50)

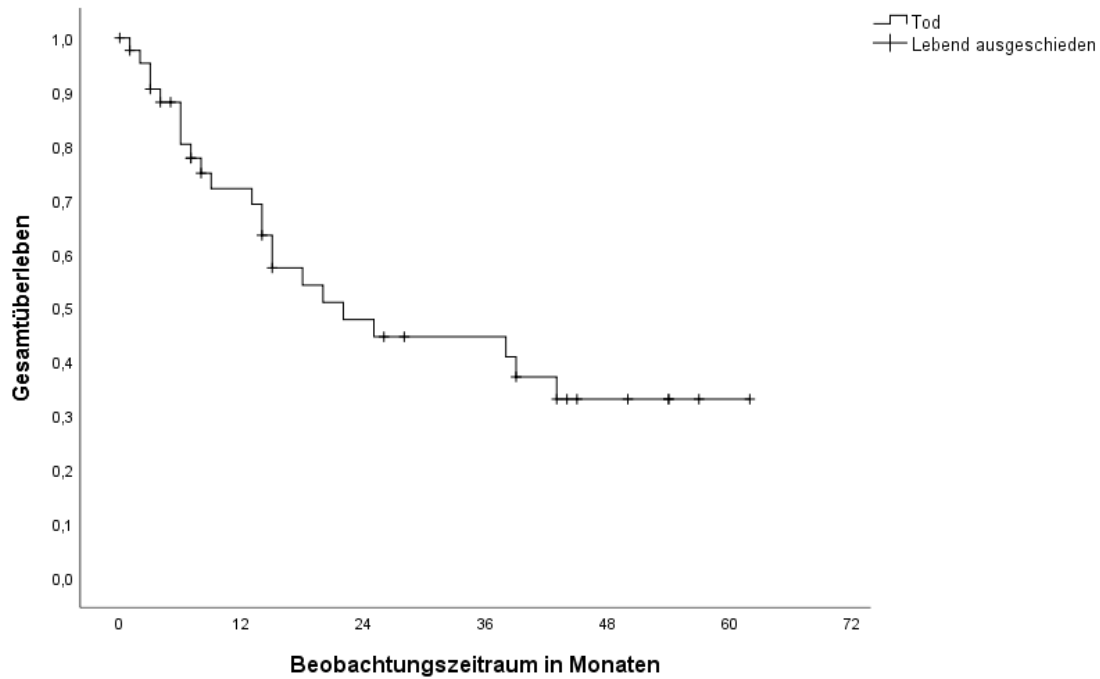


Abbildung 50: Gesamtüberleben der Gruppe 2

Signifikante Unterschiede im Vergleich der Untergruppen miteinander zeigten sich nicht ( $p=0,663$ ). (vgl. Abb. 51)

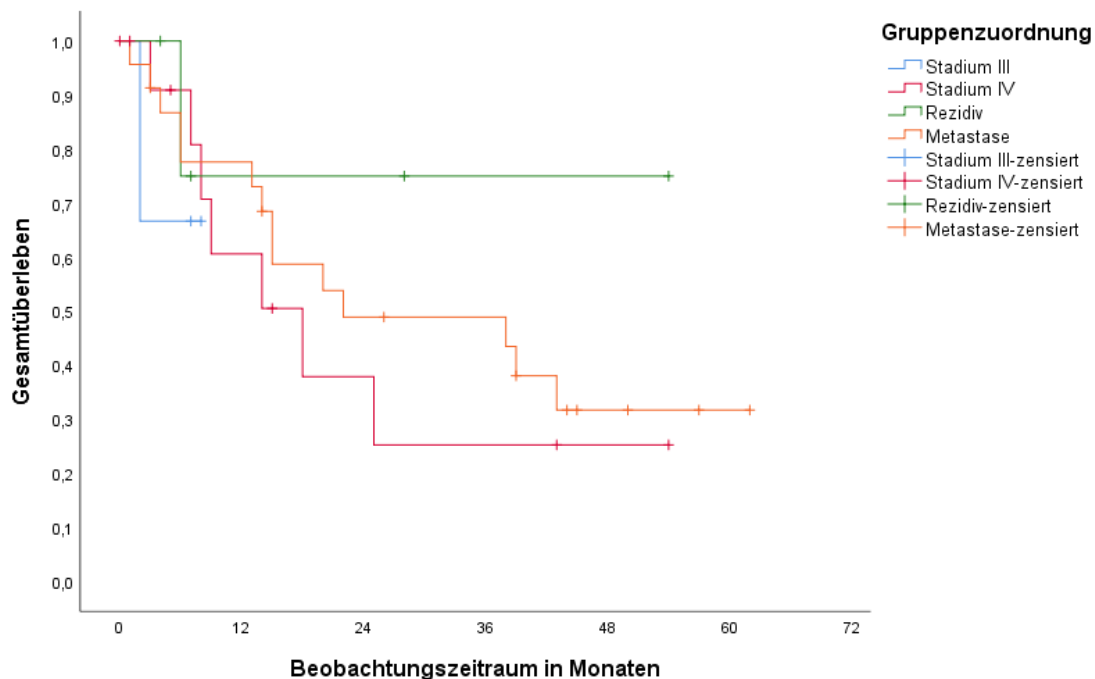


Abbildung 51: Gesamtüberleben Gruppe 2\_Subgruppen

Im Vergleich der Altersdekaden miteinander zeigte sich ausschließlich in der Gruppe der Metastasen ein signifikanter Unterschied in der Altersklasse 70 bis 79 Jahren mit 80 bis 89 Jahren zugunsten der jüngeren Altersklasse ( $p=0,045$ ). (vgl. Abb. 52)

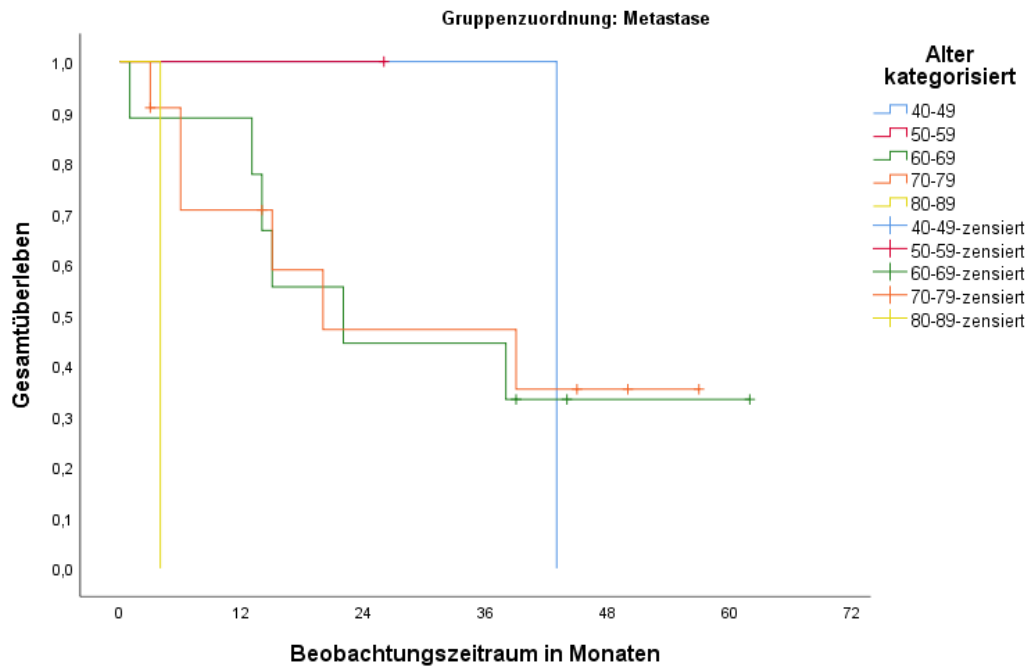


Abbildung 52: Einfluss des Alters in Dekaden auf das Gesamtüberleben der Gruppe 2\_Subgruppe Metastase

Die Histologie erwies sich als statistisch signifikant hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowohl bei der Betrachtung der gesamten Gruppe 2 ( $p=0,024$ ) als auch der Subgruppe Stadium IV ( $p=0,018$ ). Dies spiegelte sich in der Gruppe 2 als auch in der Subgruppe Stadium IV wider im Vergleich eines SCLC mit einem Plattenepithelkarzinom ( $p=0,002$  bzw.  $p=0,025$ ). Zusätzlich zeigte sich im Stadium IV eine statistische Signifikanz zwischen einem SCLC und einem Adenokarzinom ( $p=0,046$ ). Einen Überlebensnachteil hatte das SCLC. (vgl. Abb. 53 und 54)

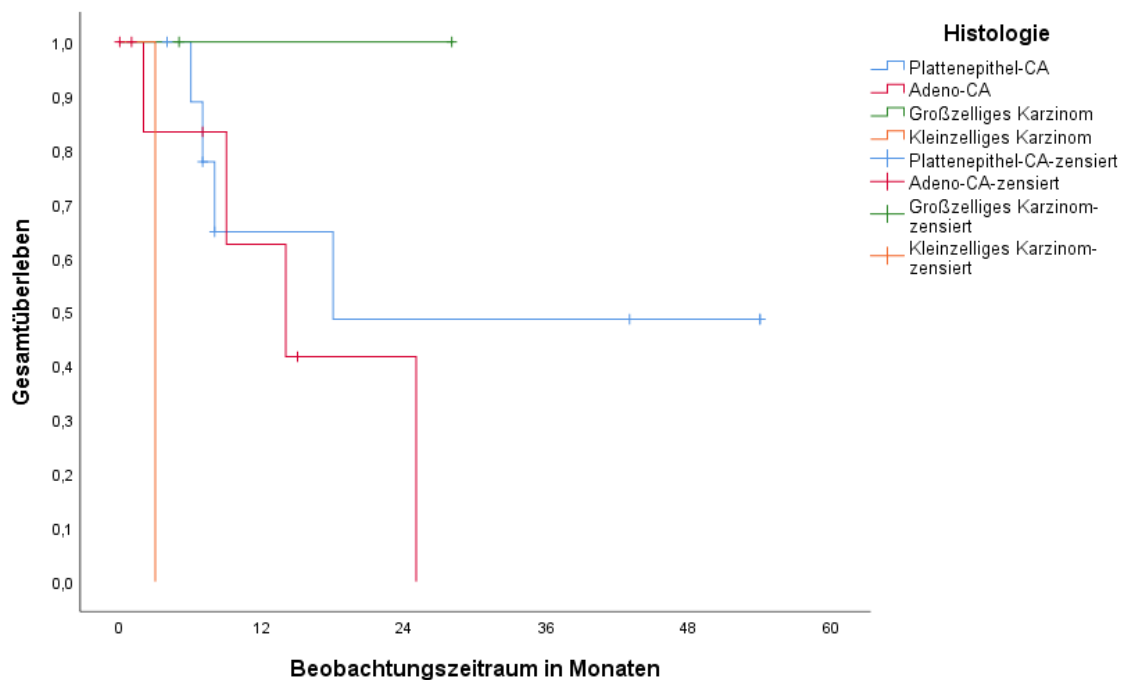


Abbildung 53: Einfluss der Histologie auf das Gesamtüberleben der Gruppe 2



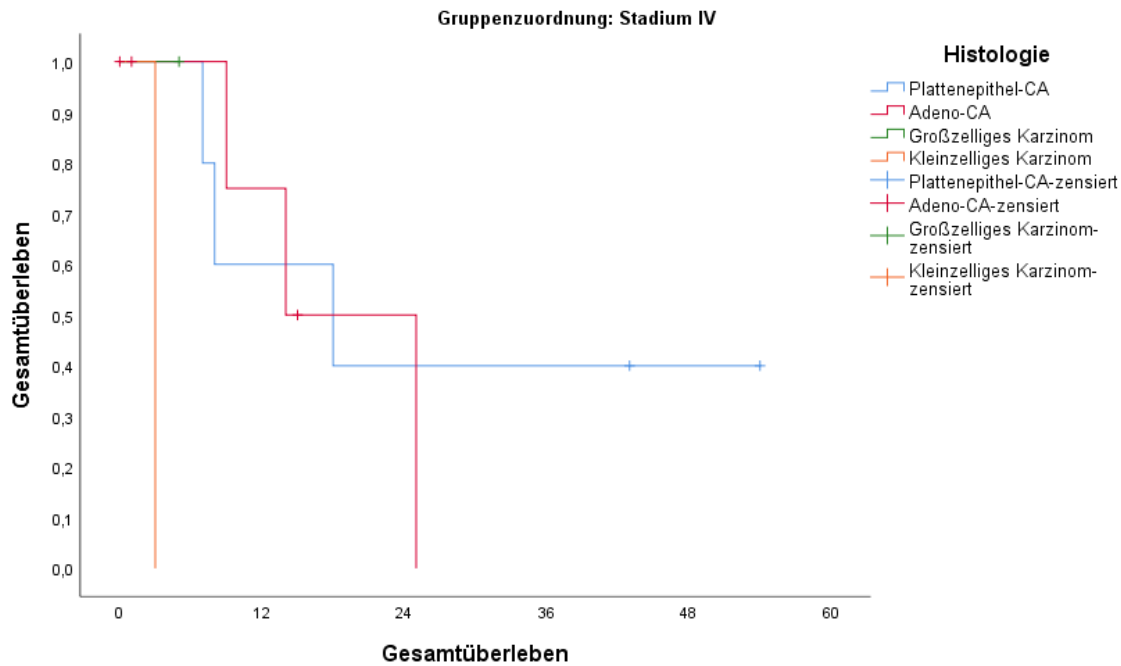


Abbildung 54: Einfluss der Histologie auf der Gesamtüberleben der Gruppe 2\_Subgruppe Stadium IV

Das Grading war in der Subgruppe Stadium IV von statistischer Bedeutung hinsichtlich des Gesamtüberlebens ( $p=0,029$ ). Hier erwies sich das undifferenzierte (G4) prognostisch ungünstiger als das schlecht differenzierte Karzinom (G3) ( $p=0,025$ ). (vgl. Abb. 55)

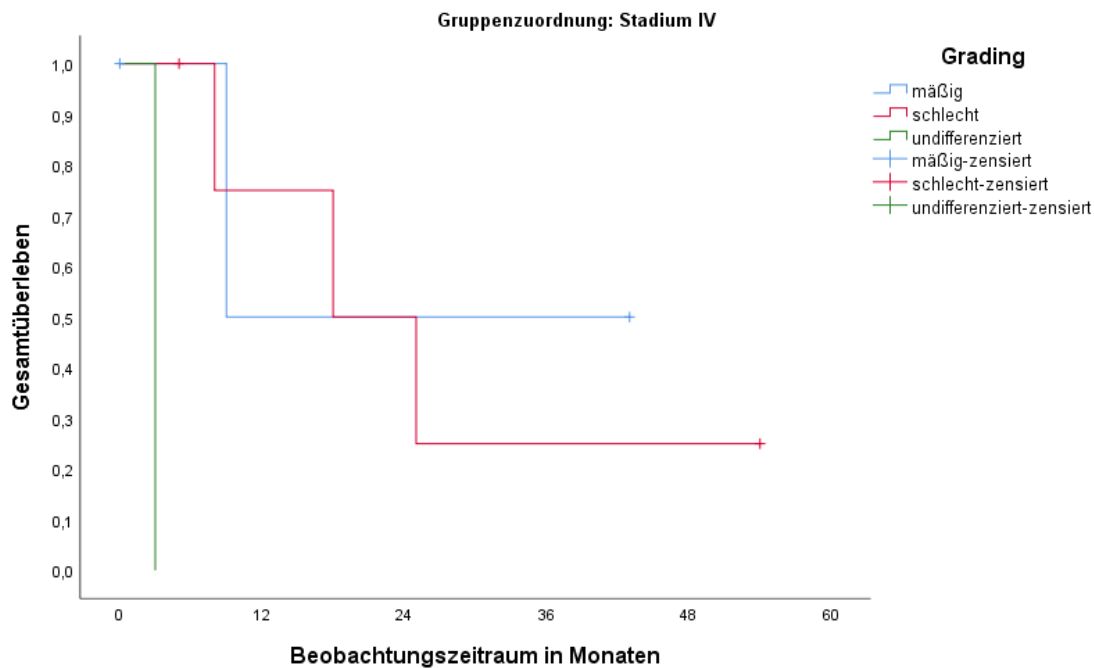


Abbildung 55: Einfluss des Gradings auf das Gesamtüberleben der Gruppe 2\_Subgruppe Stadium IV

In der Gruppe der Metastasen zeigte sich die BED signifikant ( $p=0,021$ ) im Vergleich einer BED von 72 Gy mit 60 Gy zugunsten der höheren BED ( $p=0,001$ ). Weitere statistisch signifikante Zusammenhänge konnten nicht nachgewiesen werden. Die relevanten Parameter für das Gesamtüberleben der Gruppe 2 zeigt Tabelle 19.

Parameter	p-Wert					Test
	Gruppe 2	Stadium III	Stadium IV	Metastasen	Rezidive	
70-79 vs. 80-89 Jahre	0,271	-	0,107	<b>0,045</b>	0,564	Log-Rang
Histologie	<b>0,024</b>	0,480	<b>0,018</b>	-	0,564	Log-Rang
SCLC vs. Plattenepithelkarzinom	<b>0,002</b>	-	<b>0,025</b>	-	-	Log-Rang
SCLC vs. Adenokarzinom	0,177	-	<b>0,025</b>	-	-	Log-Rang
Grading	0,076	0,480	<b>0,029</b>	-	-	Log-Rang
G3 vs. G4	0,069	-	<b>0,025</b>	-	-	Log-Rang
BED in Gy gesamt	0,919	0,480	-	<b>0,021</b>	0,392	Log-Rang
BED 60 Gy vs. 72 Gy	0,230	0,480	-	<b>0,001</b>	-	Log-Rang

Tabelle 19: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Gruppe 2

#### 4.2.5 Tumorspezifisches Überleben

Das tumorspezifische Überleben lag in der Gruppe 2 nach einem Jahr bei 72,1 %, nach zwei Jahren bei 51 %, nach drei Jahren bei 47,6 % und nach fünf Jahren bei 38,8 %. Von den 44 Patienten der Gruppe 2 schieden 23 Patienten (52,27 %) lebend aus der Nachsorge aus bzw. verstarben nicht-tumorbedingt. Für die Berechnung des tumorspezifischen Überlebens wurden die drei an unbekannter Ursache verstorbenen Patienten den an der Tumorerkrankung Verstorbenen zugeordnet. Signifikante Unterschiede bei dem Vergleich des tumorspezifischen Überlebens unter den Subgruppen zeigten sich nicht ( $p=0,629$ ). (vgl. Abb. 56 und 57)

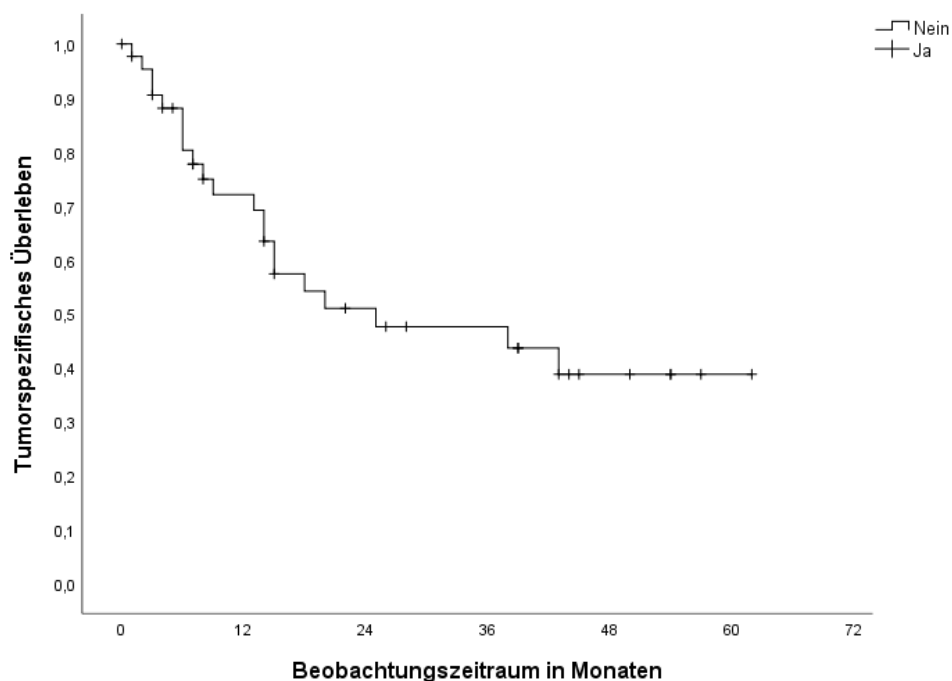


Abbildung 56: Tumorspezifisches Überleben der Gruppe 2

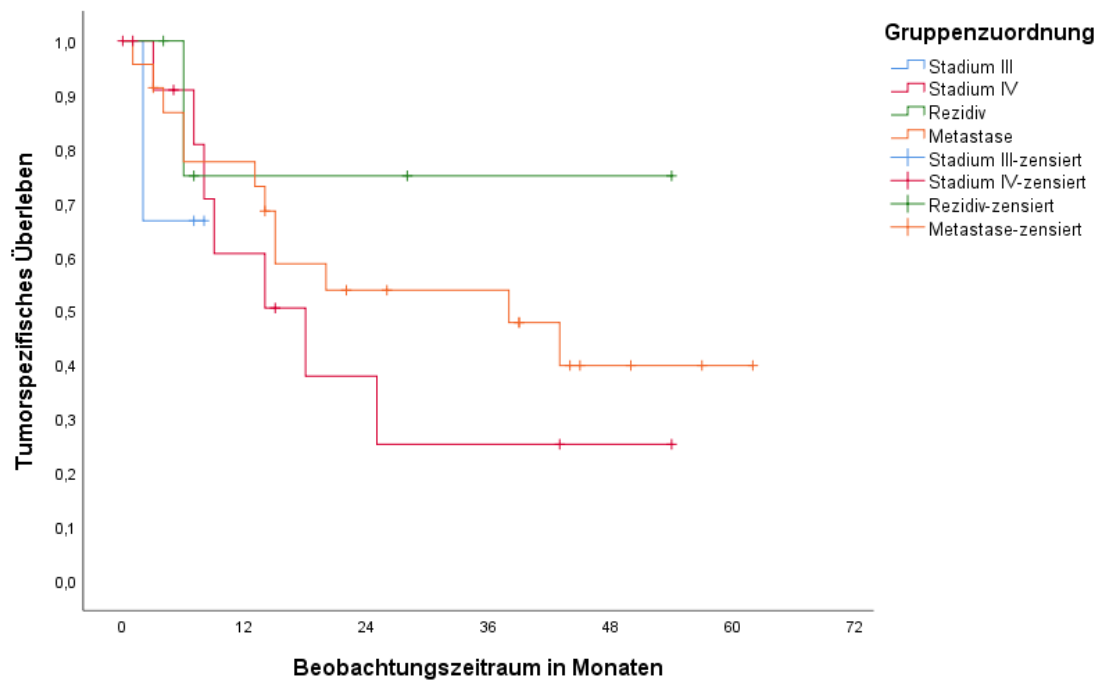


Abbildung 57: Tumorspezifisches Überleben der Gruppe 2\_Subgruppen

Einen signifikanten Einfluss des Alters in Dekaden zeigte sich ausschließlich in der Gruppe der Metastasen bei dem Vergleich 70 bis 79 Jahre mit 80 bis 89 Jahren zugunsten des jüngeren Alters ( $p=0,045$ ). (vgl. Abb. 58)

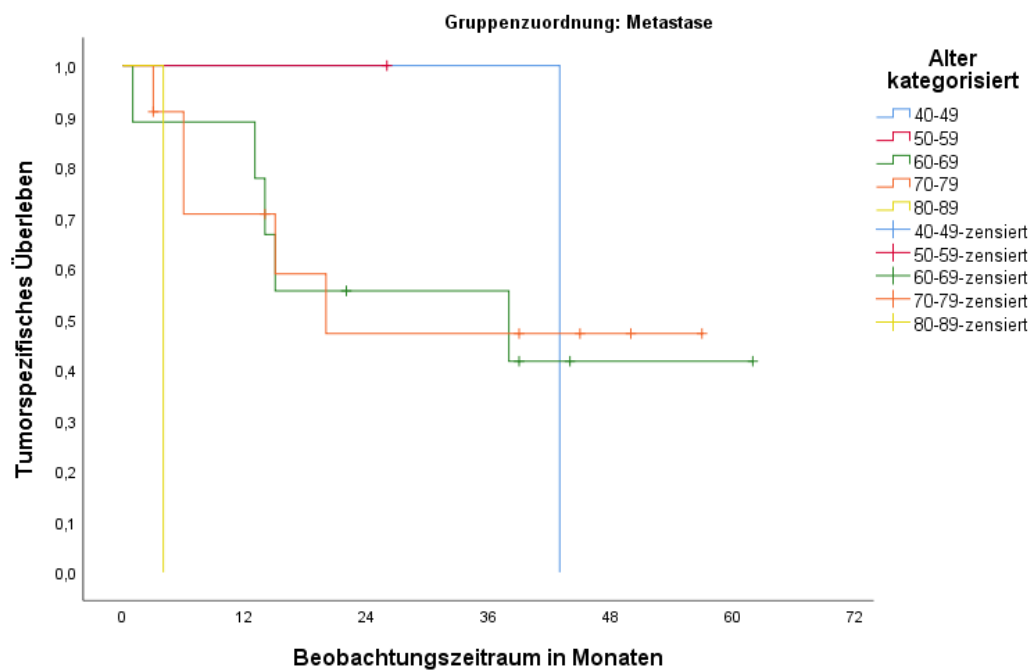


Abbildung 58: Einfluss des Alters in Dekaden auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2\_Subgruppe Metastasen

Der Vergleich der Karnofsky-Indices 60 % gegenüber 80 % bezogen auf die gesamte Gruppe 2 zeigte einen signifikanten Einfluss auf das tumorspezifische Überleben ( $p=0,019$ ). Hier zeigte sich ein längeres CSS bei einem Karnofsky-Index von 80 %. (vgl. Abb. 59)

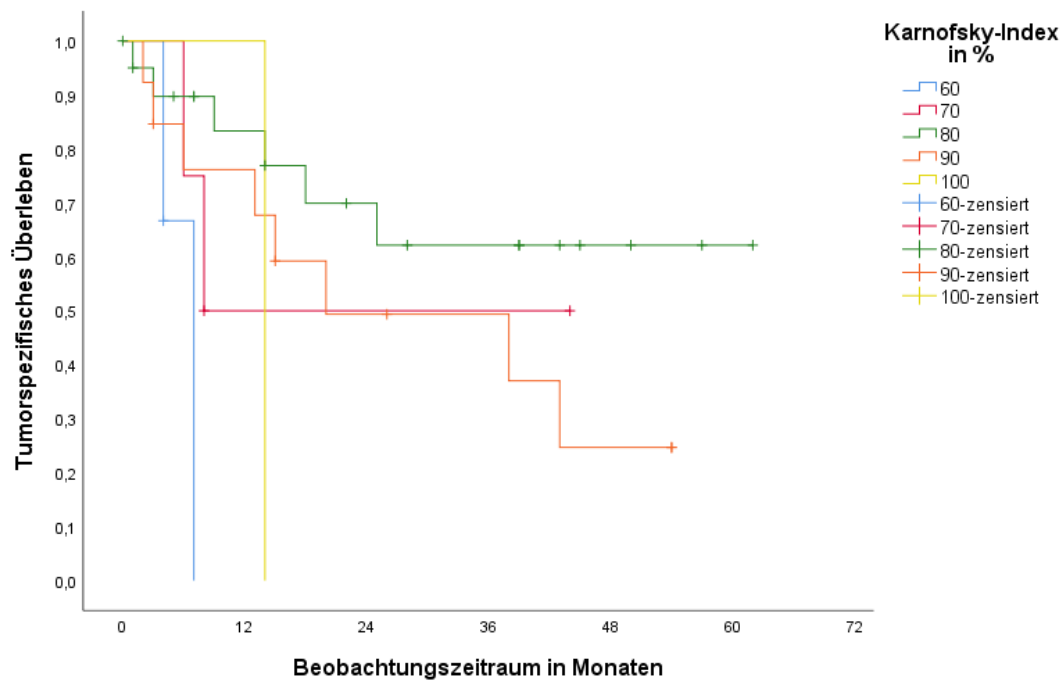


Abbildung 59: Einfluss des Karnofsky-Index auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2

Auch in der Subgruppe der Metastasen erwies sich der Karnofsky-Index als statistisch signifikant hinsichtlich des CSS ( $p=0,012$ ). Dies zeigte sich im Vergleich des Karnofsky-Indices 80 mit 90 % ( $p=0,012$ ). Der Karnofsky-Index von 80 % zeichnete sich mit einem längeren CSS aus. Nach einem Jahr bzw. zwei und drei Jahren lag das CSS bei 90 % bzw. 80 % bei einem Karnofsky-Index von 80 % gegenüber 76,2 % bzw. 38,1% bei einem Karnofsky-Index von 90 %. (vgl. Abb. 60)

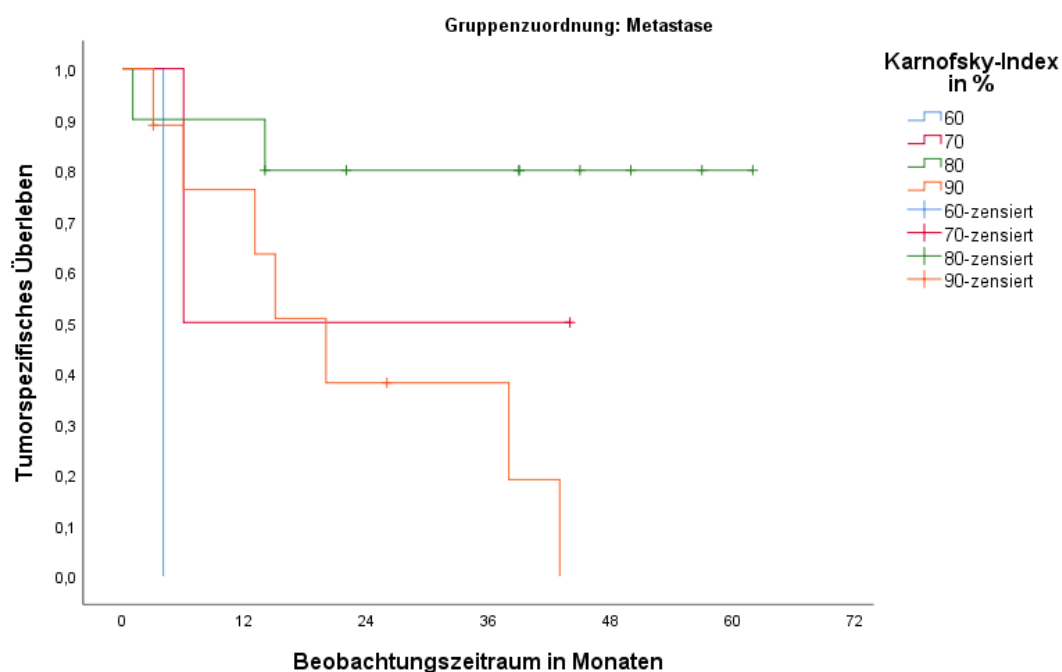


Abbildung 60: Einfluss des Karnofsky-Index auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2\_Subgruppe Metastasen

Einen weiteren Einflussfaktor auf das CSS stellte die Histologie dar ( $p=0,024$ ). Dies äußerte sich im Vergleich des Plattenepithelkarzinoms mit einem SCLC ( $p=0,002$ ). Allerdings hatte lediglich ein Patient ein SCLC und verstarb drei Monaten tumorbedingt. Das CSS bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom lag nach einem und zwei Jahren bei 64,8 % und 48,6 %. (vgl. Abb. 61) Dieser Zusammenhang lag auch in der Subgruppenanalyse im Stadium IV ( $p=0,018$ ) bei dem Vergleich von Patienten mit Plattenepithel- bzw. Adenokarzinom und SCLC ( $p=0,025$  bzw.  $p=0,046$ ) vor. Das CSS lag bei Patienten mit Plattenepithel- bzw. Adenokarzinom nach einem und zwei Jahren bei 60 % und 40 % bzw. 75 % und 50 %. (vgl. Abb. 62)

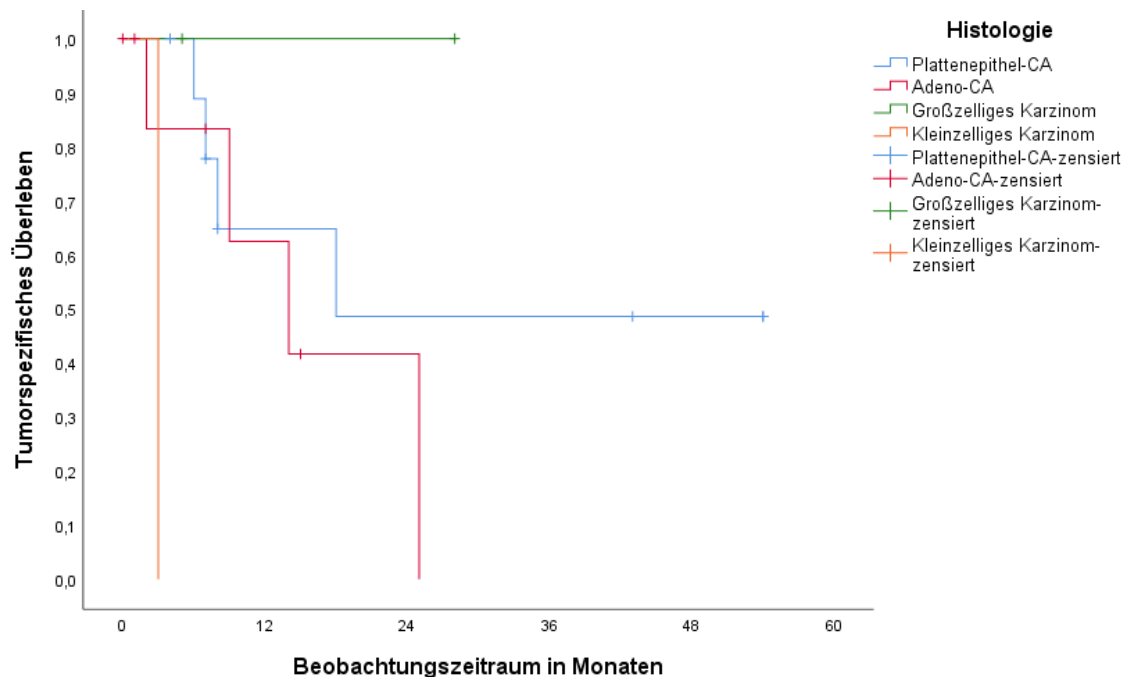


Abbildung 61: Einfluss der Histologie auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2

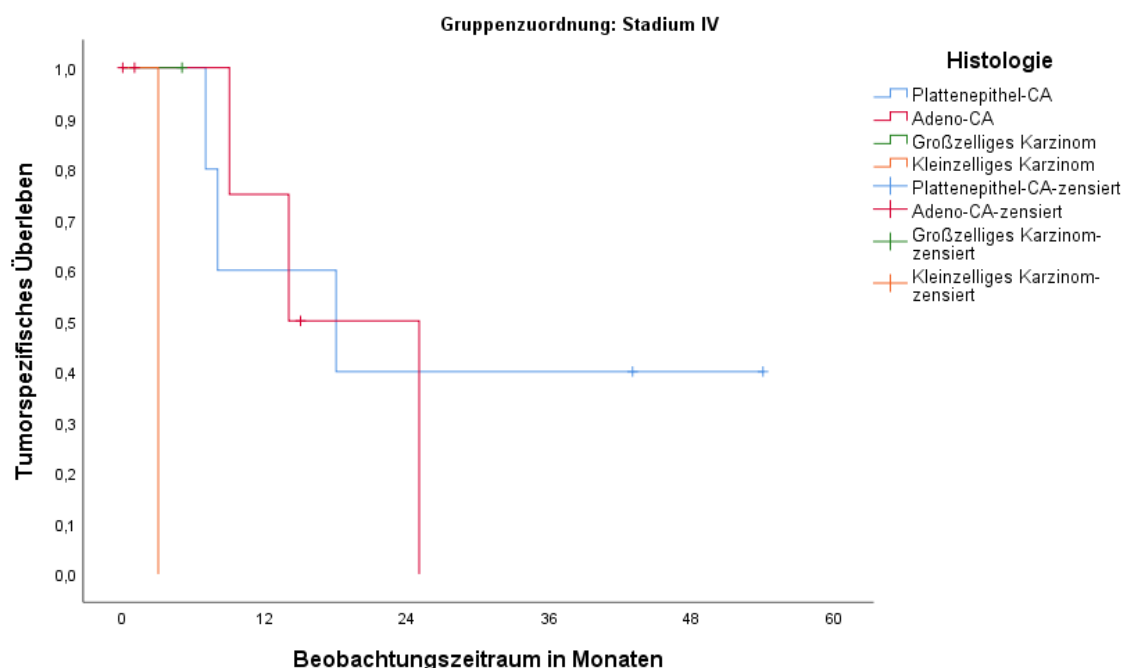


Abbildung 62: Einfluss der Histologie auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2\_Subgruppe Stadium IV

Die Untersuchung des Einflusses des Gradings auf das CSS zeigte in der Subgruppenanalyse des Stadium IV eine Signifikanz ( $p=0,029$ ). Dies erbrachte der Vergleich der schlecht differenzierten Karzinome mit dem undifferenzierten Karzinom ( $p=0,025$ ). (vgl. Abb. 63)

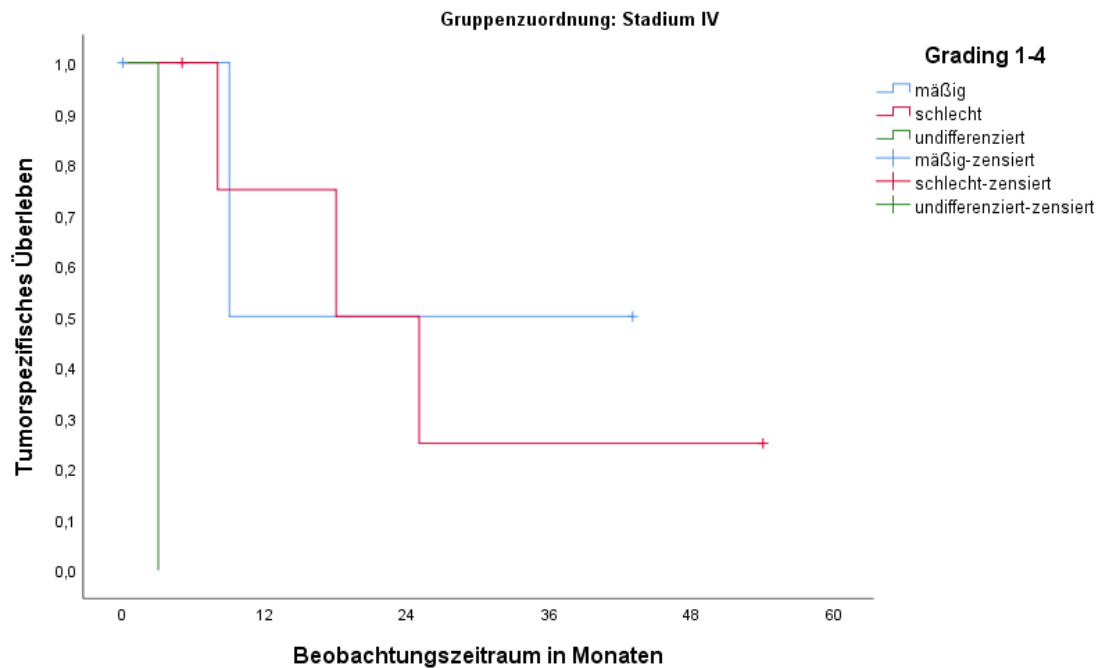


Abbildung 63: Einfluss des Gradings auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2\_Subgruppe Stadium IV

Die BED war ausschließlich in der Gruppe der Metastasen signifikant ( $p<0,001$ ). Dies erbrachte der Vergleich einer BED von 53 Gy mit 60 Gy ( $p=0,009$ ), mit 71 Gy ( $p=0,046$ ) und mit 84 Gy ( $p=0,014$ ) sowie der Vergleich von 60 Gy mit 72 Gy ( $p<0,001$ ) und 71 Gy mit 84 Gy ( $p=0,038$ ). (vgl. Abb. 64)

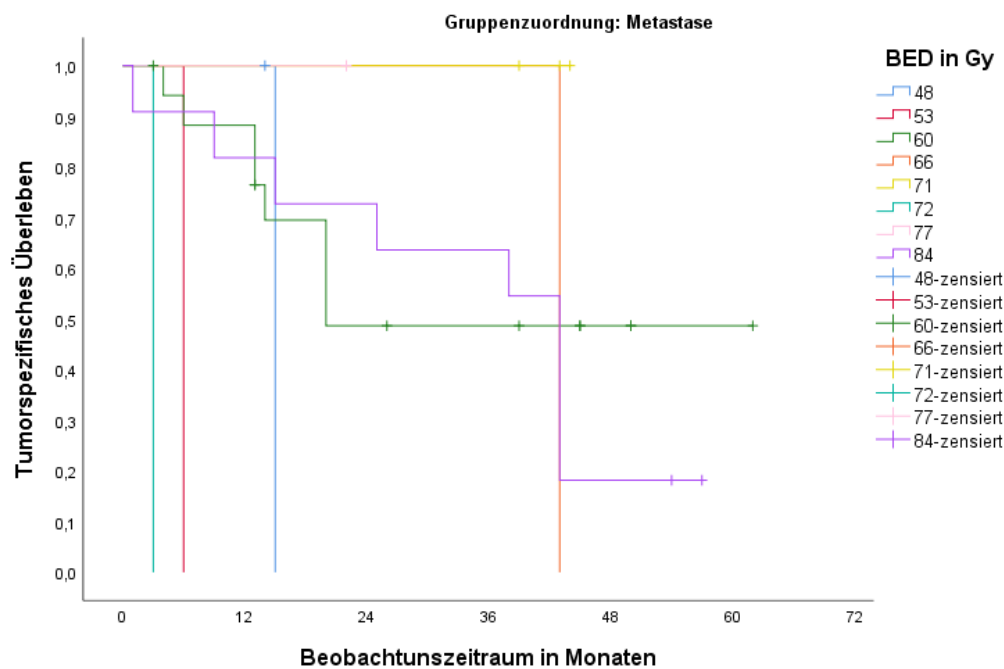


Abbildung 64: Einfluss der BED auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2\_Subgruppe Metastasen

In Tabelle 20 sind die für das CSS statistisch relevanten Einflussgrößen zusammengefasst.

Parameter	p-Wert					Test
	Gruppe 2	Stadium III	Stadium IV	Metastasen	Rezidive	
70-79 vs. 80-89 Jahre	0,271	-	0,107	<b>0,045</b>	0,564	Log-Rang
Karnofsky gesamt	0,089	0,368	0,116	<b>0,012</b>	-	Log-Rang
Karnofsky 60 vs. 80 %	<b>0,019</b>	-	0,216	0,052	-	Log-Rang
Karnofsky 80 vs. 90 %	0,156	-	0,197	<b>0,012</b>	-	Log-Rang
Histologie gesamt	<b>0,024</b>	0,480	<b>0,018</b>		0,564	Log-Rang
Plattenepithelkarzinom vs. SCLC	<b>0,002</b>	-	<b>0,025</b>	-	-	Log-Rang
Adenokarzinom vs. SCLC	0,177	-	<b>0,046</b>	-	-	Log-Rang
Grading gesamt	0,076	0,480	<b>0,029</b>	-	-	Log-Rang
Schlecht differenziert vs. undifferenziert	0,069	-	<b>0,025</b>	-	-	Log-Rang
BED in Gy gesamt		0,480	-	<b>&lt;0,001</b>	0,261	Log-Rang
BED 53 Gy vs. 60 Gy	0,622	-	0,480	<b>0,009</b>	-	Log-Rang
BED 53 Gy vs. 71 Gy	0,959	-	0,782	<b>0,046</b>	0,157	Log-Rang
BED 53 Gy vs. 84 Gy	0,268	-	0,157	<b>0,014</b>	-	Log-Rang
BED 60 Gy vs. 72 Gy	0,109	0,480	0,275	<b>&lt;0,001</b>	-	Log-Rang
BED 71 Gy vs. 84 Gy	0,933	-	<b>0,360</b>	<b>0,038</b>	0,317	Log-Rang

Tabelle 20: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens der Gruppe 2

#### 4.2.6 Krankheitsfreies Überleben

Nach Ausschluss derjenigen Patienten, die bereits bei Behandlungsbeginn einen systemischen Befall außerhalb der zu behandelnden Läsion aufwiesen, wurde in der Gruppe 2 ein krankheitsfreies Überleben nach einem, zwei, drei und vier Jahren von 38,2 %, 22,3 %, 19,1 % bzw. 15,9 % beobachtet. (vgl. Abb. 65) Signifikante Unterschiede der Subgruppen auf das krankheitsfreie Überleben zeigten sich nicht. (vgl. Abb. 66)

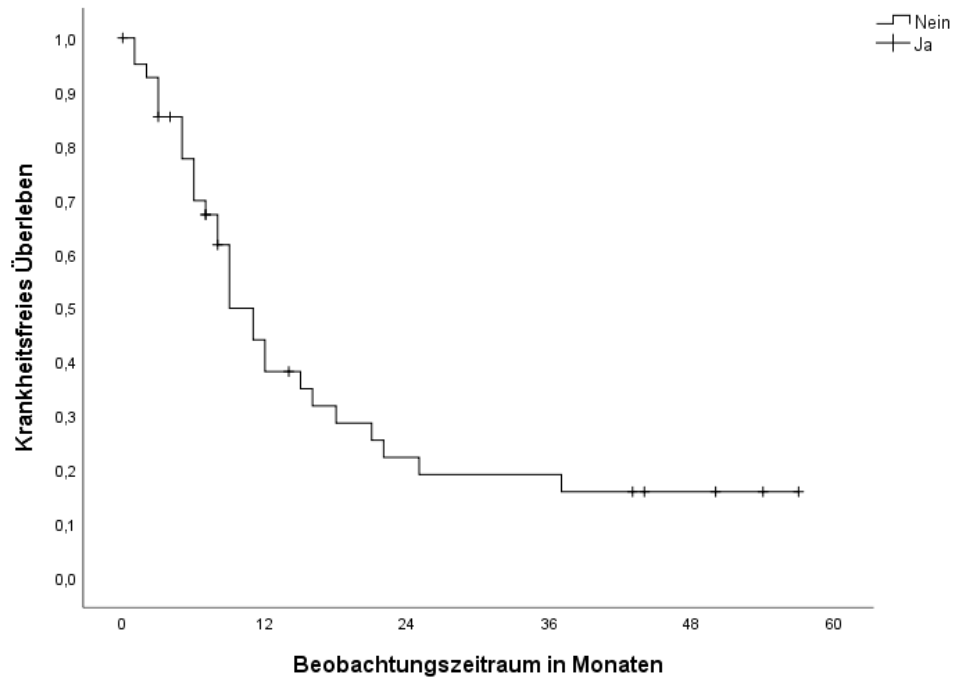


Abbildung 65: Krankheitsfreies Überleben der Gruppe 2

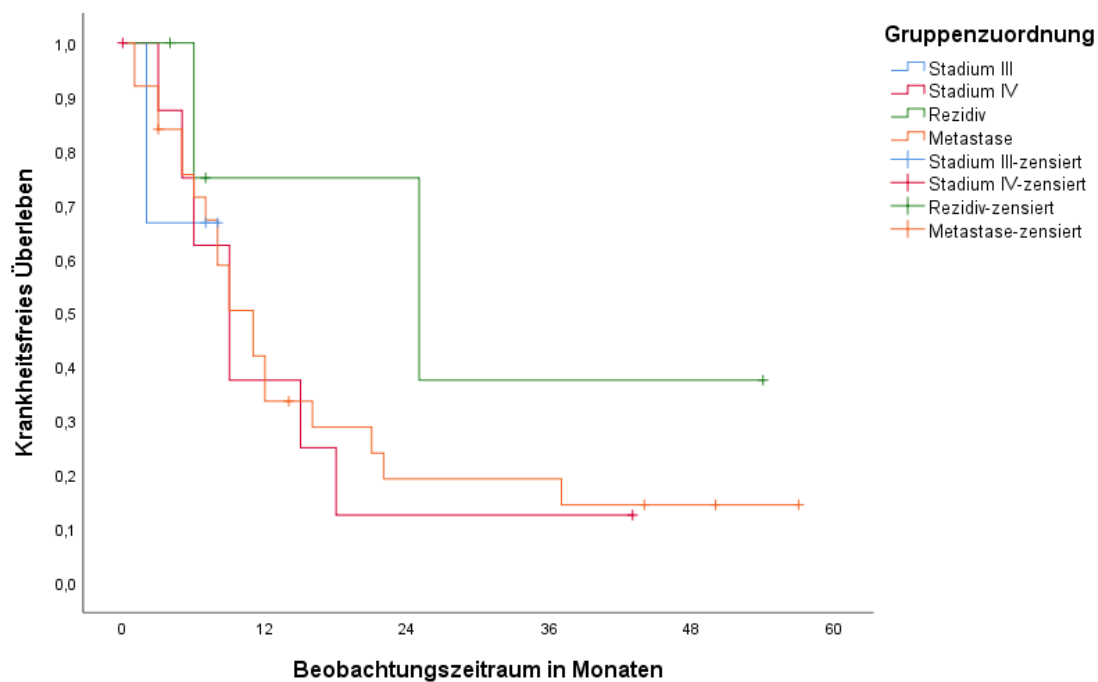


Abbildung 66: Krankheitsfreies Überleben der Gruppe 2\_Subgruppen

Das Alter der Patienten in Dekaden erwies sich als signifikanter Einflussfaktor auf das krankheitsfreie Überleben ( $p=0,043$ ). Dies zeigte der paarweise Vergleich zwischen der Altersdekade 50-59 Jahre mit 60-69 Jahren ( $p=0,015$ ) sowie mit 70-79 Jahren ( $p=0,002$ ). (vgl. Abb. 67) Auch in der Gruppe der Metastasen erbrachte das Alter in Dekaden einen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben ( $p=0,004$ ). Hier war es der Vergleich der Altersdekade 80-89 Jahre mit 60-69 Jahren ( $p=0,025$ ) bzw. mit 70-79 Jahren ( $p=0,001$ ) mit einem Vorteil für die jüngeren Dekaden.



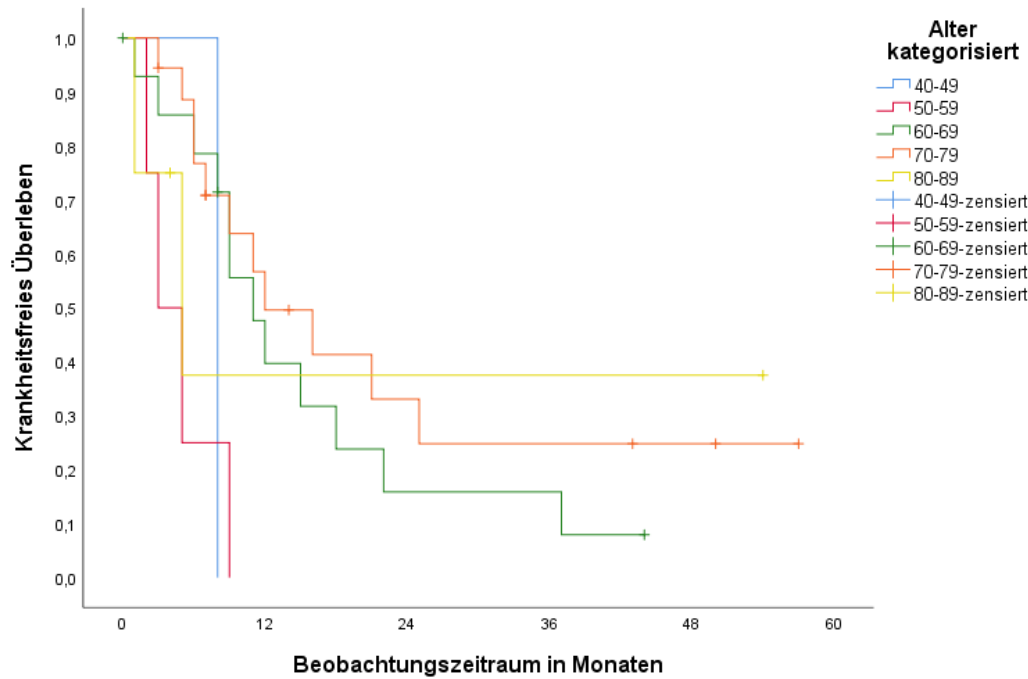


Abbildung 67: Einfluss des Alters in Dekaden auf das krankheitsspezifische Überleben der Gruppe 2

Der paarweise Vergleich der Karnofsky-Indices war ausschließlich in der Subgruppe der Metastasen signifikant ( $p=0,002$ ). Dies zeigte der paarweise Vergleich eines Karnofsky-Index von 60 % mit 80 % ( $p=0,019$ ) sowie mit 90 % ( $p=0,003$ ). Auch zwischen einem Karnofsky-Index von 80 % mit 90 % ergab sich eine statistische Signifikanz ( $p=0,03$ ). Als am günstigsten erwies sich ein Karnofsky-Index von 80 %. (vgl. Abb. 68)

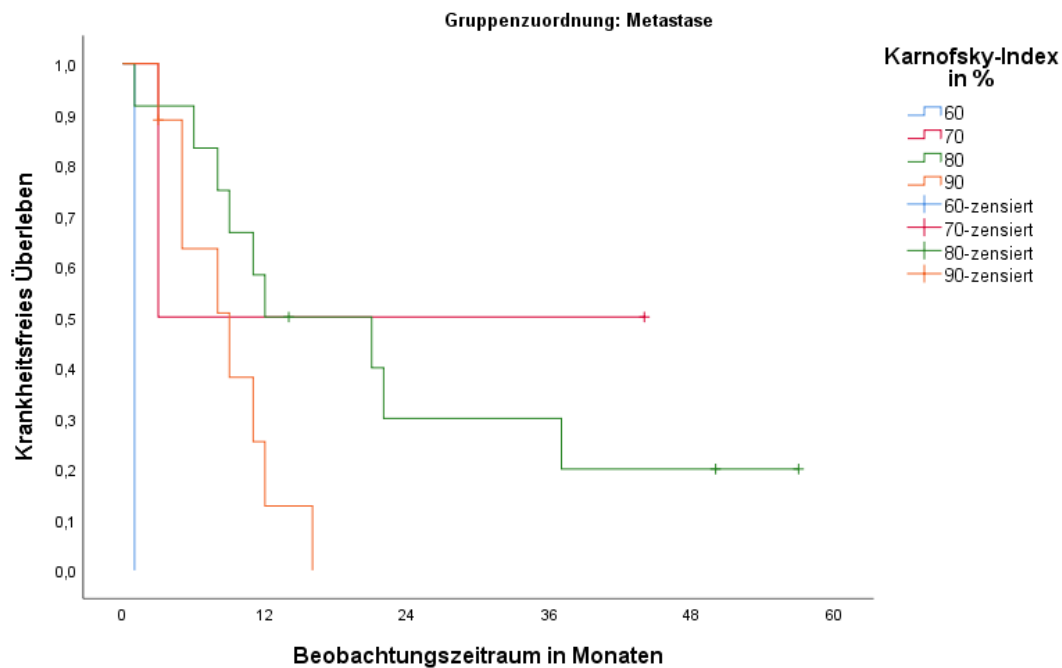


Abbildung 68: Einfluss des Karnofsky-Index auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2\_Subgruppe Metastasen

Für das DFS erwies sich die Todesursache statistisch signifikant ( $p=0,023$ ). Die Patienten, die nicht-tumorbedingt verstarben, wiesen ein deutlich DFS auf als Patienten, die an den Folgen ihrer Tumorerkrankung verstarben ( $p=0,012$ ). (vgl. Abb. 69) Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in der Gruppe der Metastasen ( $p=0,039$ ) im Vergleich tumorbedingter gegenüber nicht-tumorbedingter Ursachen ( $p=0,020$ ).

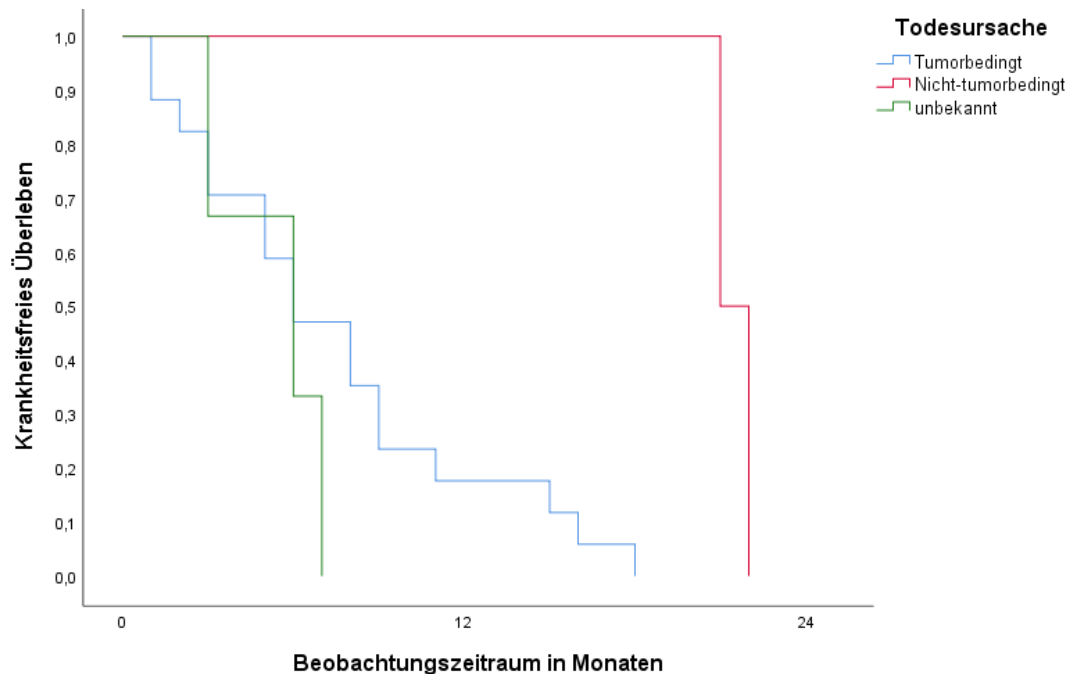


Abbildung 69: Einfluss der Todesursache auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2

Die Histologie war in der Gruppe 2 ein signifikanter Einflussfaktor für das DFS ( $p=0,020$ ). Das Plattenepithelkarzinom zeigte einen Vorteil zum SCLC ( $p=0,003$ ). (vgl. Abb. 70)

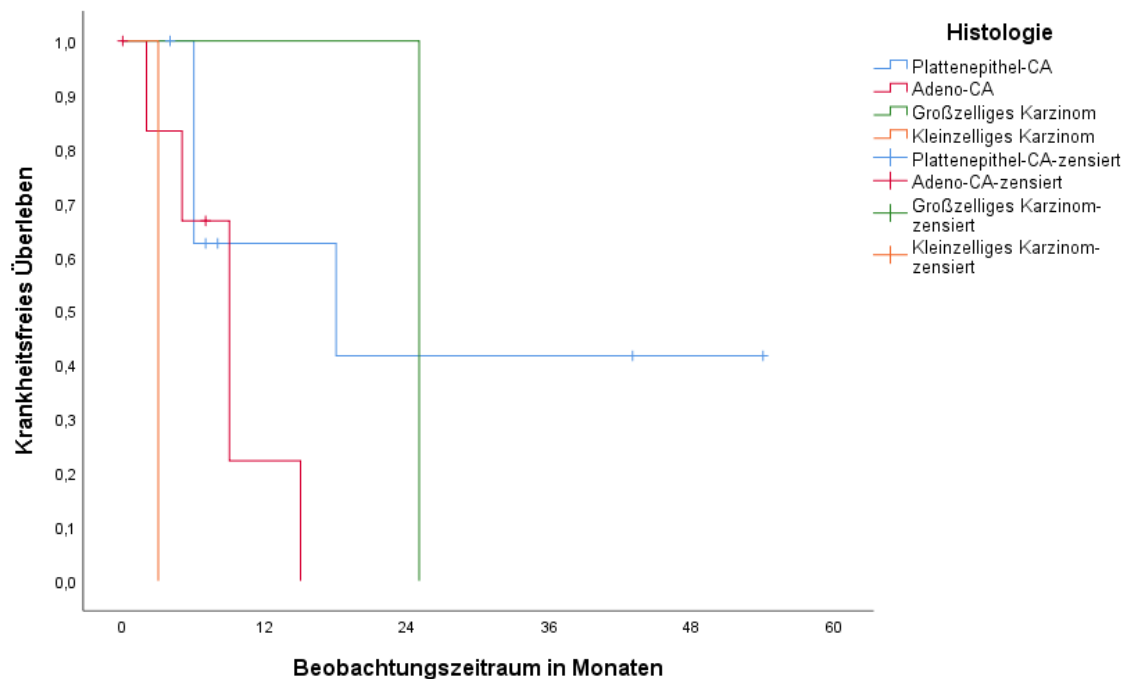


Abbildung 70: Einfluss der Histologie auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2

Auch im Stadium IV war die Histologie ein statistisch signifikanter Einflussfaktor ( $p=0,014$ ). Diers erbrachte der Vergleich des Adenokarzinoms mit dem SCLC ( $p=0,046$ ). (vgl. Abb. 71)

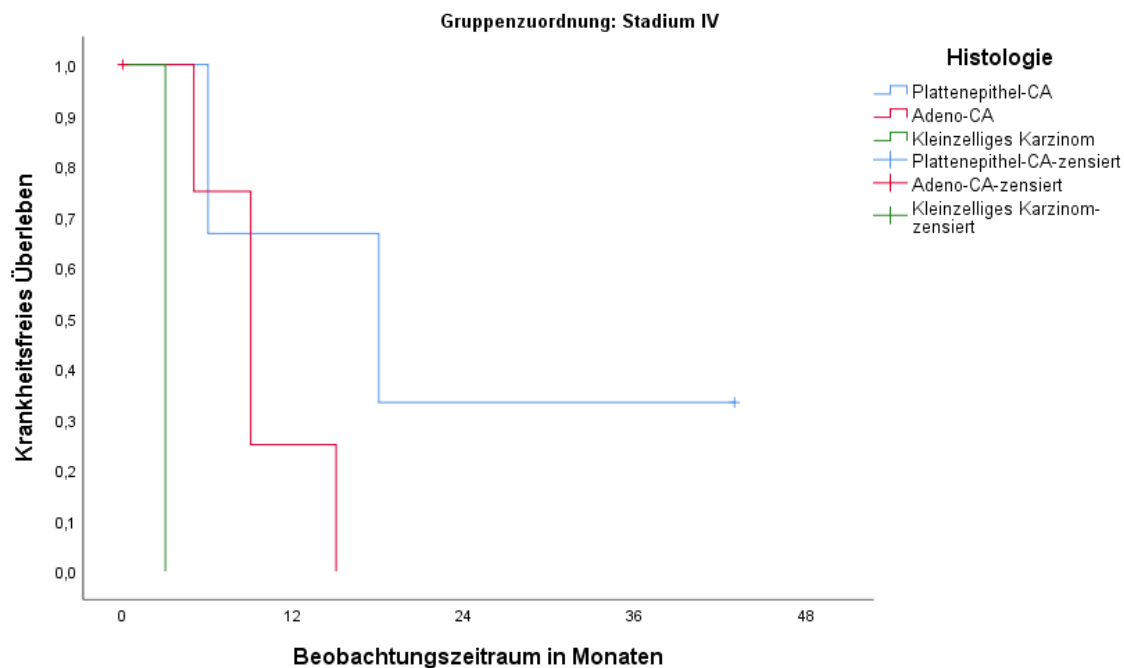


Abbildung 71: Einfluss der Histologie auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2\_Subgruppe Stadium IV

Die systemische Kontrolle hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das DFS ( $p=0,003$ ). Diejenigen Patienten, deren Tumorerkrankung systemisch kontrolliert blieb, hatten ein deutlich längeres krankheitsfreies Überleben nach einem Jahr bzw. zwei Jahren von 70,5 % bzw. 50,4 % gegenüber 21,7 % bzw. 8,7 % bei Patienten, deren Tumorerkrankung nicht systemisch kontrolliert blieb. (vgl. Abb. 72) Dies zeigte sich auch in der Gruppe der Metastasen ( $p=0,007$ ).

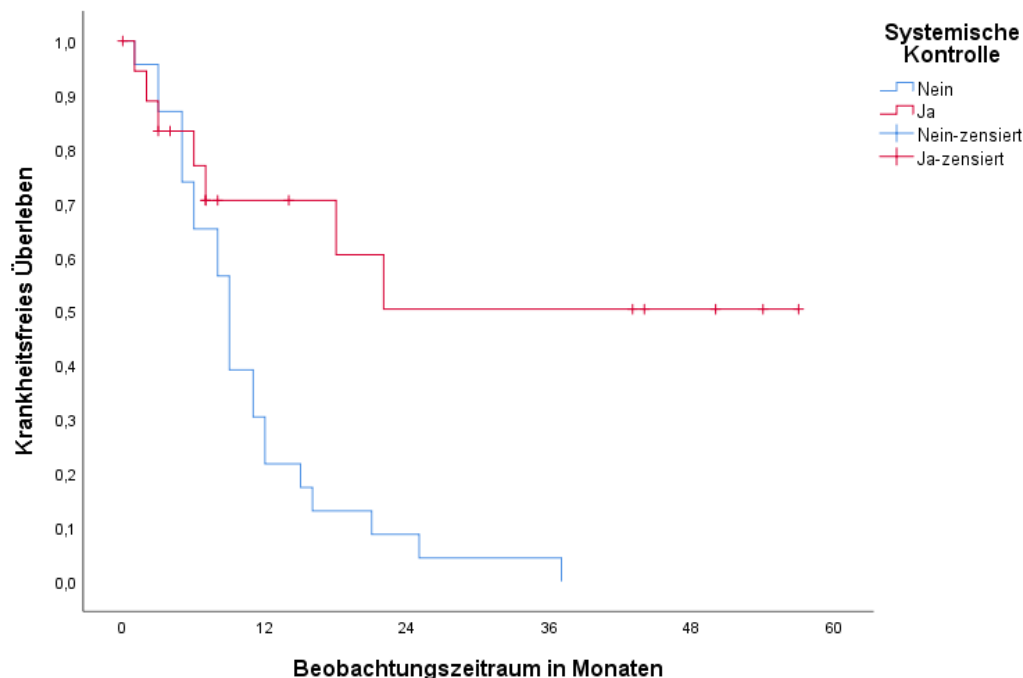


Abbildung 72: Einfluss der systemischen Kontrolle auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2

Die BED erwies sich ausschließlich im paarweisen Vergleich von 53 Gy mit 71 Gy ( $p=0,046$ ) bzw. mit 84 Gy ( $p=0,021$ ) als statistisch signifikant hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens zuungunsten der niedrigen BED. (vgl. Abb. 73)

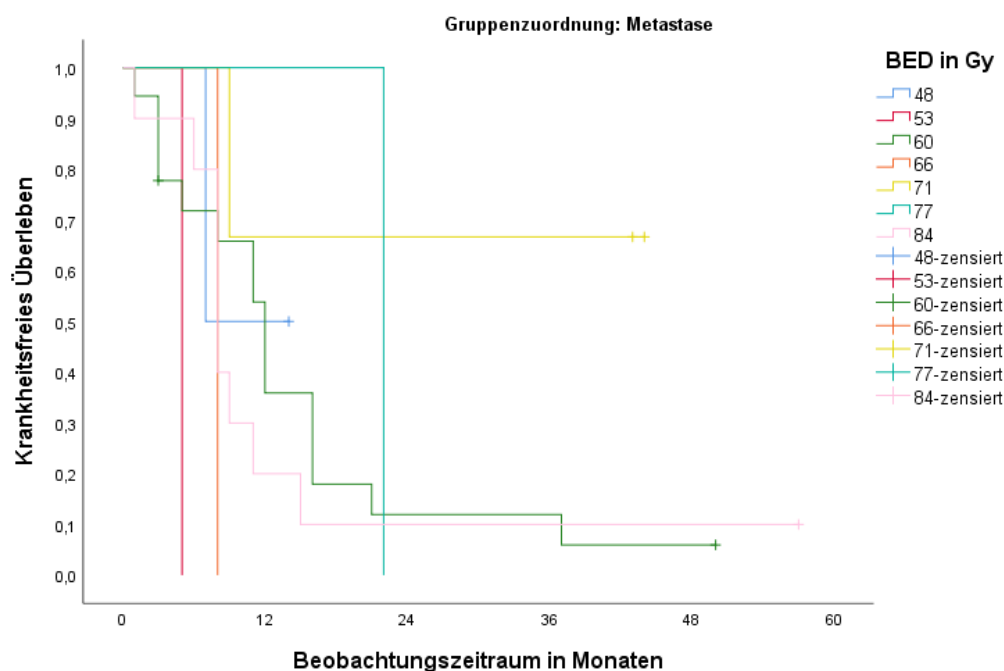


Abbildung 73: Einfluss der BED auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2\_Subgruppe Metastasen ( $n=38$ )

Tabelle 21 stellt die statistisch signifikanten Parameter auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2 nochmals zusammengefasst dar.

Parameter	p-Wert					Test
	Gruppe 2	Stadium III	Stadium IV	Metastasen	Rezidive	
Alter in Dekaden	<b>0,043</b>	0,368	0,216	<b>0,004</b>	0,257	Log-Rang
50-59 vs. 60-69 Jahre	<b>0,015</b>	0,317	0,090	0,146	-	Log-Rang
50-59 vs. 70-79 Jahre	<b>0,002</b>	0,317	0,397	0,140	-	Log-Rang
60-69 vs. 80-89 Jahre	0,795	-	0,157	<b>0,025</b>	-	Log-Rang
70-79 vs. 80-89 Jahre	0,699	-	0,083	<b>0,001</b>	0,257	Log-Rang
Karnofsky gesamt	0,186	0,368	0,763	<b>0,002</b>	-	Log-Rang
Karnofsky 60 vs. 80%	0,090	-	-	<b>0,019</b>	-	Log-Rang
Karnofsky 60 vs. 90%	0,180	-	-	<b>0,003</b>	-	Log-Rang
Karnofsky 80 vs. 90 %	0,089	0,317	0,583	<b>0,030</b>	0,317	Log-Rang
Todesursache gesamt	<b>0,023</b>	-	-	<b>0,039</b>	-	Log-Rang

Tumorbedingte vs. nicht-tumorbedingte Todesursache	<b>0,012</b>	-	-	<b>0,020</b>	-	Log-Rang
Histologie gesamt	<b>0,020</b>	0,480	0,014	-	0,705	Log-Rang
Plattenepithelkarzinom vs. SCLC	<b>0,003</b>	-	0,083	-	-	Log-Rang
Adenokarzinom vs. SCLC	<b>0,177</b>	-	<b>0,046</b>	-	-	Log-Rang
Systemische Kontrolle	<b>0,003</b>	-	0,190	<b>0,007</b>	0,705	Log-Rang
BED 53 Gy vs. 71 Gy	0,525		0,782	<b>0,046</b>	0,157	Log-Rang
BED 53 Gy vs. 84 Gy	0,893	-	0,317	<b>0,021</b>	0,083	Log-Rang

Tabelle 21: Signifikante Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2

#### 4.2.7 Nebenwirkungen

In der Gruppe 2 (n=44) wurden drei Patienten in einem Abstand von 16 Monaten, zwölf Monaten bzw. zwei Monaten erneut stereotaktisch an der Lunge bestrahlt. Aus diesem Grund wurden diese als eigene Fälle gewertet (Fälle insgesamt n=47). Bei 31,9 % der Fälle (n=15) konnten akute bzw. späte Nebenwirkungen beobachtet werden. Die akuten Nebenwirkungen machten mit 29,8 % (n=14) gegenüber den späten Nebenwirkungen mit 8,5 % (n=4) den weitaus größeren Anteil aus.

Akute Nebenwirkungen gemäß CTC I machten 23,4 % (n=11) aus und äußerten sich als Belastungsdyspnoe, radiogene Dermatitis, trockener Husten und dysphagische Beschwerden. Von diesen Zielvolumina lagen 54,5 % (n=6) zentral und 45,5 % (n=5) peripher. Akute Nebenwirkungen entsprechend CTC II konnten bei 6,4 % (n=3) als Dysphagie und behandlungsbedürftige radiogene Pneumonitis beobachtet werden. 1/3 der Zielvolumina bei diesem Schweregrad der Akutreaktion lag zentral, 2/3 peripher. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des PTV in cm<sup>3</sup> bzw. der des CTV in cm<sup>3</sup> konnte nicht nachgewiesen werden (p=0,762 bzw. p=0,780). Auch eine Tendenz zu einem größeren Zielvolumen beim Auftreten von akuten Nebenwirkungen konnte nicht gezeigt werden. Im Median lag das PTV bei beobachteten Akutreaktionen bei 77,466 cm<sup>3</sup> gegenüber 88,396 cm<sup>3</sup>, der Median des CTV bei 20,470 cm<sup>3</sup> gegenüber 36,135 cm<sup>3</sup>. Mit einem Anteil von 35,7 % (n=5) konnte am häufigsten das Behandlungsschema 3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf die umschließende 60 % Isodose, gefolgt von 5 x 7 Gy bis 35 Gy auf die 60 % Isodose mit 21,4 % (n=3) beim Auftreten von akuten Nebenwirkungen beobachtet werden. Diese Behandlungsschemata wurde auch bei den aufgetretenen CTC II Akutreaktionen angewendet. Die BED lag mit einem Anteil von 64,3 % (n=9) < 80 Gy.

Als späte Nebenwirkung gemäß CTC I traten bei einem Patienten (2,1 %) thorakale Schmerzen auf (gewertet als Interkostalneuralgie oder Pleuritis). Das Zielvolumen war peripher gelegen. CTC II Spätreaktionen äußerten sich bei drei Patienten (6,4 %) als behandlungsbedürftige symptomatische radiogene Pneumonitis bzw. zunehmende Dyspnoe. 2/3 dieser Zielvolumina lagen peripher, 1/3 zentral. Auch bei den späten Nebenwirkungen konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Größe des PTV in  $\text{cm}^3$  bzw. der des CTV in  $\text{cm}^3$  ermittelt werden ( $p=0,208$  bzw.  $p=0,237$ ). Hier waren allerdings sowohl der Median des PTV mit  $185,721 \text{ cm}^3$  gegenüber  $87,905 \text{ cm}^3$  als auch der des CTV mit  $64,535 \text{ cm}^3$  gegenüber  $19,865 \text{ cm}^3$  bei den beobachteten Spätreaktionen größer. Die Behandlungsschemata waren bei den aufgetretenen späten Nebenwirkungen sehr heterogen (3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf die 60 % Isodose, 5 x 7 Gy bis 35 Gy auf die 60 % Isodose, 6 x 7 Gy bis 42 Gy auf die 80 % Isodose und 8 x 5 Gy bis 40 Gy auf die 80 % Isodose). Die BED lag bei drei der beobachteten Spätreaktionen  $< 80 \text{ Gy}$  (75 %).

## 5 Diskussion

### 5.1 Gruppe 1: Bronchialkarzinome in den Stadien I und II

#### 5.1.1 Lokale Kontrolle

In der Gruppe der Bronchialkarzinome in den frühen Stadien I und II wurde in dieser retrospektiven Arbeit eine lokale Kontrolle nach einem Jahr von 87,3 % und nach zwei bis fünf Jahren von 82,9 % ermittelt. Alle beobachteten Rezidive traten innerhalb der ersten beiden Jahre nach der stereotaktischen Strahlenbehandlung auf. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den lokalen Tumorkontrollraten bisher publizierter Studien zwischen 79-97,6 % [33–37, 42, 44, 117–129].

Onishi et al. stellten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der BED ( $<100$  Gy vs.  $\geq 100$  Gy) und der lokalen Tumorkontrolle her ( $p < 0,001$ ). In dieser retrospektiven, multi-institutionellen Studie erhielten 257 Patienten mit einem NSCLC im Stadium I (T1-T2 N0 M0) eine stereotaktische Bestrahlung. Bei 215 Patienten lag die BED  $\geq 100$  Gy, bei 42 Patienten  $<100$  Gy. Die lokalen Tumorkontrollraten bei einer BED  $\geq 100$  Gy vs.  $<100$  Gy lagen nach fünf Jahren bei 84,2 % vs. 36,5 %. [35] Dieser Zusammenhang wurde auch in einer retrospektiven, multizentrischen Studie von Sahin et al. mit 431 stereotaktisch behandelten Patienten mit einem NSCLC im Stadium I-II hergestellt ( $p = 0,011$ ). In dieser Studie wurden 392 Patienten mit einer BED  $\geq 100$  Gy und 39 Patienten mit einer BED  $<100$  Gy behandelt. [124] Die retrospektive, multizentrische Arbeit von Grills et. al. mit 481 stereotaktisch bestrahlten Patienten bzw. 505 Tumoren im Stadium I-II (T1-3N0M0) erbrachte eine signifikant höhere lokale Kontrolle bei einer BED  $\geq 105$  Gy vs. einer BED  $<105$  Gy mit 96 % vs. 85 % nach zwei Jahren ( $p < 0,001$ ). [42] Vergleichbare Dosis-Wirkungsbeziehungen wurden auch in anderen Arbeiten beschrieben [130–133]. Auch in dieser retrospektiven Arbeit konnte in den Einzelanalysen ein statistisch signifikanter Nachteil niedrigerer BED beobachtet werden. Eine statistische Signifikanz zwischen einer BED von  $<80$  Gy vs.  $>80$  Gy zeigte sich nicht ( $p = 0,116$ ), wenngleich alle Rezidive bei Patienten beobachtet wurden, die mit einer BED  $<80$  Gy behandelt wurden.

Onimaru et al. behandelten in ihrer Studie 41 Patienten mit NSCLC im Stadium I (T1-2 N0 M0) mit dem Behandlungsschema 40 Gy oder 48 Gy in vier Fraktionen (BED 80 Gy bzw. 106 Gy). In der Subgruppe der Patienten mit NSCLC im Stadium IB zeigte sich eine statistisch höhere lokale Kontrolle bei dem Fraktionierungskonzept 4 x 12 Gy bis 48 Gy ( $p = 0,0015$ ). Es erwies sich außerdem die Tumorgroße T1 vs. T2 als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die lokale Kontrolle ( $p = 0,0373$ ). [130] Baumann et al. werteten retrospektiv 138 Patienten mit inoperablen NSCLC im Stadium I hinsichtlich verschiedener Faktoren aus. Auch hier zeigten sich bei T1-Tumoren signifikant weniger Lokalrezidive als bei T2-Tumoren ( $p < 0,0067$ ). [133]

Die Tumorgroße bzw. Größe der Zielvolumina stellte sich auch in anderen bisherigen Studien als Einflussfaktor auf die lokale Kontrolle zugunsten kleinerer Tumoren heraus [36, 126, 134, 135]. Zwar konnte in dieser retrospektiven Arbeit kein direkter Zusammenhang zwischen den Tumorstadien und der lokalen Kontrolle erwiesen werden, allerdings waren die Größe des CTV in cm<sup>3</sup> bzw. die Größe des PTV in cm<sup>3</sup> statistisch relevant ( $p=0,043$  bzw.  $p=0,042$ ). Im Median lagen das CTV bzw. PTV bei Patienten mit lokalem Rezidiv signifikant höher als bei lokal kontrollierten Tumoren (51,241 cm<sup>3</sup> vs. 11,757 cm<sup>3</sup> bzw. 117,619 cm<sup>3</sup> vs. 46,875 cm<sup>3</sup>).

In der Studie von Sahin et al. erwies sich das Adeno- gegenüber dem Plattenepithelkarzinom als prognostisch günstiger hinsichtlich der lokalen Kontrolle ( $p=0,025$ ). [124] Auch in dieser retrospektiven Arbeit zeigte sich eine Tendenz zu einer besseren lokalen Kontrolle bei dem Vergleich Adenokarzinom mit Plattenepithelkarzinom. Als statistisch unterlegen stellte sich das Plattenepithelkarzinom allerdings nur bei dem Vergleich mit nicht histologisch gesicherten Tumoren heraus ( $p=0,011$ ). Hinsichtlich nicht histologisch gesicherten vs. histologisch gesicherten Tumoren in frühen Stadien konnten die Publikationen von Fernandez et al. und Versteegen, Lagerwaard et. al. keine statistische Signifikanz zeigen ( $p=0,1$  bzw.  $p=0,982$ ). [118, 120] Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in dieser retrospektiven Arbeit wider.

Auch in Studien bezüglich der konventionellen Radiotherapie wurden Zusammenhänge zwischen der lokalen Kontrolle und der Tumorgroße bzw. -stadium [42, 83, 136–142] bzw. der Höhe der Bestrahlungsdosis beschrieben. [42, 83, 137, 138, 141–146] Die lokalen Kontrollraten sind mit 30-76 % allerdings deutlich niedriger im Vergleich zur stereotaktischen Strahlenbehandlung [136, 139–143, 147, 148]. Dass eine Intensivierung der Strahlentherapie zu einer besseren lokalen Kontrolle führt, zeigte auch die CHART-Studie (hyperfraktionierte, akzelerierte Strahlentherapie). [95] Eine statistisch signifikante Unterlegenheit der konventionellen Strahlentherapie gegenüber der stereotaktischen Strahlenbehandlung hinsichtlich der lokalen Kontrolle zeigte eine Metaanalyse von Li et al. aus dem Jahr 2020 zur Behandlung von NSCLC im Stadium I ( $p<0,00001$ ). Ausgewertet wurden 17 Artikel mit einer Gesamtzahl von 17.973 Patienten, von denen 7.395 stereotaktisch und 10.578 konventionell bestrahlt wurden. Die lokale Kontrolle lag nach einem, zwei, drei bzw. fünf Jahren bei 97 % vs. 90 %, 90 % vs. 75 %, 86 % vs. 74 % und 82 % vs. 75 %. [148]

Es existieren verschiedene Studien, welche die stereotaktische Bestrahlung als Alternative zur Operation mit vergleichbaren lokalen Kontrollraten sehen. Die Studien zu dieser Thematik sind allerdings größtenteils retrospektiv. [47–50, 123, 149] In einer propensity score-matched Analyse von Versteegen, Oosterhuis et al. wurden mit der SBRT im Vergleich zur Lobektomie mittels VATS sogar statistisch signifikant höhere lokoregionale Kontrollraten ( $p=0,04$ ) nach einem bzw. drei Jahren erzielt (96,8 % und 93,3 % vs. 86,9 % und 82,6 %). [50] Demgegenüber steht eine propensity score-matched Analyse von Hamaji et al., die einen



statistisch signifikanten Vorteil der Lobektomie mittels VATS gegenüber der SBRT zeigte ( $p < 0,0001$ ). [48] Eine Metaanalyse von Deng et al., welche die lokoregionale Kontrollrate zwischen stereotaktischer Strahlentherapie und Operation (Lobektomie, sublobare Resektion) von zwölf Kohortenstudien mit 13.598 Patienten verglich, erbrachte mit 83,9 % vs. 86,8 % nach drei Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p = 0,453$ ). Auch die Subgruppenanalyse zum Vergleich einer stereotaktischen Strahlentherapie mit Lobektomie bzw. sublobarer Resektion (Keilresektion bzw. Segmentektomie) zeigten mit 84,9% vs. 86,1 % bzw. 75,9 % vs. 93,1 % keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p = 0,746$  bzw.  $p = 0,078$ ). [49] Zwei randomisierte, prospektive Phase-III-Studien zum Vergleich der SBRT mit der Operation wurden aufgrund zu langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet (STARS und ROSEL Studie). Chang et al. werteten die Daten dieser beiden Studien aus und erbrachten keinen statistisch signifikanten Vorteil einer der beiden Behandlungsmodalitäten hinsichtlich der lokalen Kontrolle ( $p = 0,44$ ). [122]

### 5.1.2 Systemische Kontrolle

In dieser retrospektiven Arbeit lag die systemische Kontrolle nach einem Jahr bei 79,7 % und nach zwei bis fünf Jahren bei 67,3 %. Alle systemischen Progresse traten innerhalb der ersten beiden Jahre nach der stereotaktischen Strahlenbehandlung auf. Insgesamt erlitten neun von 36 Patienten einen systemischen Progress (25 %), wobei sich bei drei dieser neun Patienten außerdem ein lokaler Progress zeigte (8,3 %). Die Ergebnisse bisheriger Studien berichten über eine systemische Kontrolle von 85-89 % nach einem Jahr, 77-87 % nach zwei Jahren, 73-79,6 % nach drei Jahren, 88 % nach vier Jahren und 76,4 % nach fünf Jahren. [33, 36, 42, 117, 120, 127, 128] Die Fernmetastasierungsrate wird in den Studien zwischen 11,1-29,2 % angegeben. [34, 36, 42, 117, 128, 133, 134] Fernmetastasen in Verbindung mit einem lokalen Progress wurden in ca. 1,8-14,9 % beschrieben. [34, 36, 117, 128, 129, 150]

In der Arbeit von Grills et. al. wurden 505 stereotaktisch behandelte NSCLC im Stadium I-IIb (T1-3 N0 M0) aus fünf internationalen Institutionen analysiert. Als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf die Fernmetastasierungsrate erwiesen sich das Vorhandensein eines Zweitkarzinoms (38 % vs. 18 %,  $p = 0,05$ ), das Auftreten eines lokalen oder regionalen Rezidivs ( $p = 0,005$  bzw.  $p = 0,001$ ), das Stadium (15 % T1, 27 % T2, 42 % T3,  $p = 0,004$ ), die Größe des GTV ( $p = 0,004$ ) sowie die BED ( $p = 0,01$ ). Bei einer BED  $\geq 105$  Gy lag die Fernmetastasierungsrate bei 18 %, bei einer BED  $< 105$  Gy bei 31 %. [42] Die prospektive Phase II Studie von Baumann, Nyman et. al. konnte ebenfalls einen statistischen Zusammenhang zwischen der Größe des Tumors (T1 vs. T2) und einem systemischen Progress zugunsten kleinerer Tumoren herstellen ( $p = 0,027$ ). [36] Dies wurde auch in weiteren Studien gezeigt. [127, 144, 151] In dieser retrospektiven Arbeit konnte weder ein Zusammenhang zwischen der Tumorgöße noch zwischen der Höhe der BED und der systemischen Kontrolle beobachtet

werden. Es stellte sich lediglich das Behandlungsschema 3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf die umschließende 60 % Isodose mit einer BED von 84 Gy gegenüber den anderen Schemata als unterlegen heraus. In dieser Arbeit konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden.

Grills et. al. stellten in ihrer Arbeit noch einen weiteren Einflussfaktor auf die Fernmetastasierungsrate heraus: das Staging mittels PET (27 % vs. 19 %,  $p=0,04$ ). [42] Die Bedeutung der PET kann auch von anderen Studien abgeleitet werden, bei denen vor Einleitung der SBRT ein Staging mittels FDG-PET erfolgte. Die Fernmetastasierungsraten lagen hier nur zwischen 13-16 %. [34, 126, 127] Eine Studie von Kubota et al. zeigte, dass sich die Therapiestrategien bei Bronchialkarzinomen nach einem Staging mittels FDG-PET-CT in fast 72 % der Fälle änderte. [152] In einer Studie von Viney et al. wurde in 26 % der Fälle mit einem initial klinischen Stadium I-II nach Durchführung einer FDG-PET-CT ein höheres Stadium ermittelt. [153] Eine Metaanalyse von Wu et al. erbrachte eine Sensitivität und Spezifität der FDG-PET-CT von 72 % und 91 % bezüglich des mediastinalen Lymphknotenstagings, von 77 % und 95 % bezüglich extrathorakaler und 71 % und 83 % bezüglich intrathorakaler Metastasen. Mit diesen Ergebnissen waren sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität des FDG-PET-CT gegenüber einem Kontrastmittel-CT signifikant höher (jeweils  $p<0,01$ ). [154] In dieser retrospektiven Arbeit wurde mit 25 % eine höhere Fernmetastasierungsrate erfasst. Dies könnte damit zusammenhängen, dass nicht alle Patienten vor Therapiebeginn eine PET-CT Untersuchung erhielten.

In den Publikationen von Fernandez et. al und Verstegen, Lagerwaard et al. wurde untersucht, ob die Fernmetastasierungsraten zwischen histologisch gesicherten und nicht histologisch gesicherten Tumoren in frühen Stadien differieren. Statistisch signifikante Unterschiede konnten in beiden Studien nicht gezeigt werden ( $p=0,38$  bzw.  $p=0,98$ ). [118, 120] Auch in dieser retrospektiven Arbeit wurde kein Einfluss der Histologie auf die systemische Kontrolle beobachtet. Weder zwischen histologisch vs. nicht histologisch gesicherten noch zwischen den einzelnen Histologien untereinander ergaben sich Unterschiede.

Statistische Unterschiede in der systemischen Kontrolle konnten in der Publikation von Chang et al. zwischen stereotaktischer Bestrahlung und Operation (97 % vs. 91 % nach drei Jahren) nicht nachgewiesen werden ( $p=0,42$ ). [122] Die Studie von Verstegen, Oosterhuis et al. zeigte mit einer systemischen Kontrolle nach einem Jahr von 91,6 % vs. 85,2 % und nach drei Jahren von 81,7 % vs. 65,5 % ebenfalls keine statistische Signifikanz hinsichtlich der systemischen Kontrolle zwischen SBRT und Lobektomie mittels VATS ( $p=0,07$ ). [50] Demgegenüber steht eine retrospektive Studie von Hamaji et al, die mittels einer propensity-score matched Analyse die SBRT mit der VATS-Lobektomie verglich. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Unterlegenheit der SBRT hinsichtlich der systemischen Kontrolle ( $p>0,0001$ ). [48]

### 5.1.3 Gesamtüberleben

In der Gruppe der Bronchialkarzinome in den frühen Stadien I und II wurde in dieser retrospektiven Arbeit eine Gesamtüberlebensrate nach einem Jahr von 80,1 %, nach zwei Jahren von 57,1 %, nach drei bzw. vier Jahren von 51,9 % und nach fünf Jahren von 38,9 % beobachtet. In den bisherigen Studien wurden Gesamtüberlebensraten von 81-92,6 % nach einem Jahr, 52-80,6 % nach zwei Jahren, 32-72,7 % nach drei Jahren, 40,36 % nach vier Jahren und 26-55,7 % nach fünf Jahren erzielt. [33–37, 42, 44, 118, 120, 121, 123–128, 130, 133, 148, 155]

Als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben stellten sich in dieser Arbeit die Größe des CTV bzw. des PTV heraus. Damit lässt sich indirekt auch ein Einfluss der Tumorgöße vermuten, auch wenn sich das Tumorstadium nicht als statistisch signifikant erwies. Ricardi et al. zeigten in ihrer Studie ebenfalls ein längeres Gesamtüberleben bei kleineren Zielvolumina ( $p=0,03$ ), während sich das Tumorstadium (IA vs. IB) nicht als statistisch signifikant erwies ( $p=0,19$ ). [129] Das Tumolvolumen bzw. die Tumorausdehnung wurden auch in anderen Studien als prognostische Faktoren herausgearbeitet. [130, 156] Fakiris et al. konnten hingegen keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und des Gesamtüberlebens herstellen. Es wurde außerdem keine statistische Signifikanz zwischen zentral und peripher lokalisierten Tumoren festgestellt ( $p=0,697$ ). [34] Die Lokalisation stellte sich auch in dieser Arbeit nicht als statistisch signifikant heraus.

Onishi et al. konnten einen statistischen Zusammenhang zwischen einer BED  $\geq 100$  Gy vs.  $<100$  Gy hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen. Nach fünf Jahren lag das Gesamtüberleben hier bei 53,9 % vs. 19,7 % ( $p<0,001$ ). In der Gruppe der operablen Patienten lag die Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren bei einer BED  $\geq 100$  Gy vs.  $<100$  Gy sogar bei 72 % vs. 36,5 % ( $p<0,05$ ). [35] Daraus lässt sich ableiten, dass auch der Faktor Operabilität bzw. der daraus hervorgehende bessere Allgemeinzustand von Patienten mit höheren Gesamtüberlebensraten korreliert. Eine BED  $>120$  Gy vs.  $<120$  Gy erwies sich auch in der multizentrischen Studie von Sahin et al. als prognostisch ( $p=0,019$ ). [124] In dieser Arbeit stellte sich zwar nicht die BED als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben heraus, dennoch war die im Median applizierte Dosis auf das CTV bzw. das PTV statistisch signifikant mit einem Überlebensvorteil für Patienten, die eine höhere Dosis im Median erhielten.

Zwischen histologisch nachgewiesenen und nicht histologisch nachgewiesenen Tumoren konnten verschiedene Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zeigen. [50, 118, 124, 129, 156] Auch in dieser retrospektiven Arbeit konnte zwischen diesen beiden Gruppen keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Die konventionelle Radiotherapie zeigt 3-Jahresüberlebensraten von 17-55 % [140, 143, 145] und 5-Jahresüberlebensraten von 6-32 %. [138, 143–145, 157] Eine im Jahr 2020 veröffentlichte Metaanalyse von Li et. al zum Vergleich der SBRT mit der konventionellen Radiotherapie bei inoperablen NSCLC im Stadium I erbrachte Gesamtüberlebensraten von 86,23 % vs. 77,8 % nach einem Jahr, 69,26 % vs. 53,76 % nach zwei Jahren, 54,73 % vs. 39,5 % nach drei Jahren, 40,36 % vs. 27,47 % nach vier Jahren und 29,30 % vs. 27,47 % nach fünf Jahren. Die Unterschiede waren statistisch signifikant zugunsten der SBRT.[148] In zahlreichen Studien zur konventionellen Strahlentherapie wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Tumorgroße bzw. dem T-Stadium und dem Gesamtüberleben herausgearbeitet. [137, 140, 143, 145, 157] Es stellte sich außerdem ein Vorteil höherer Bestrahlungsdosen für das Gesamtüberleben heraus [136, 138, 143, 145].

Die operative Behandlung von Bronchialkarzinomen in frühen Stadien zeigt stadienabhängig 5-Jahres-Überlebensraten von 39-89 % [158–162] Es existieren verschiedene Studien, welche die stereotaktische Bestrahlung bei Bronchialkarzinomen in frühen Stadien als Alternative zur Operation mit vergleichbaren Gesamtüberlebensraten sehen. [47, 50, 122, 163, 164] Chang et al. werteten die zwei prospektiven Phase III Studien STARS und ROSEL (beide vorzeitig geschlossen) zum Vergleich der SBRT mit der Operation bei operablen Patienten in frühen Stadien aus. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (95 % vs. 79 % nach drei Jahren) wurden hier statistische Unterschiede der beiden Behandlungsmethoden zugunsten der SBRT herausgestellt ( $p=0,037$ ). [122] Demgegenüber steht eine Metaanalyse von Deng et al., welche zwölf Kohortenstudien mit insgesamt 13.598 Patienten hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede zwischen der Operation und der SBRT untersuchte. Es zeigte sich ein 3-Jahresüberleben von 47,7 % vs. 68,1 % ( $p=0,001$ ). Operativ behandelte Patienten wiesen eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit auf ( $p<0,001$ ). Die Subgruppenanalyse zum Vergleich der SBRT mit der Lobektomie und der SBRT mit der Keilresektion bzw. Segmentektomie erbrachte ein 3-Jahresüberleben von 61,3 % vs. 70,6 % und 57 % vs. 61,1 % ohne statistisch signifikante Unterschiede ( $p=0,069$  bzw.  $p=0,219$ ). Allerdings war die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten, die eine Lobektomie erhielten, signifikant länger ( $p=0,018$ ). Dieser Zusammenhang konnte für die Keilresektion bzw. Segmentektomie gegenüber der SBRT nicht gezeigt ( $p=0,133$ ) werden. [49] Crabtree et al. zum Vergleich der SBRT ( $n=76$ ) mit der Chirurgie ( $n=462$ ) erbrachten ein 3-Jahresüberleben von 68 % vs. 32 % für Patienten mit NSCLC im Stadium I ( $p<0,0001$ ). Allerdings waren die Patienten, die operativ behandelt wurden signifikant jünger, hatten weniger Komorbiditäten und eine bessere Lungenfunktion. [123] Matsuo et al. zeigten in einer propensity-score matched Analyse nicht-signifikante Resultate bei dem Vergleich der SBRT mit der sublobaren Resektion mit einem Gesamtüberleben nach fünf Jahren von 40,4 % vs. 55,6 % ( $p=0,124$ ). [47] Auch die Studie von Verstegen, Oosterhuis et al. erbrachte keine statistischen Unterschiede hinsichtlich des

Gesamtüberlebens zwischen SBRT und Lobektomie mittels VATS nach ein bzw. drei Jahren (91,8 % und 79,6 % vs. 90,8 % vs. 76,9 % ( $p=0,83$ )). [50] Nakagawa et al. zeigten ebenfalls keine statistische Signifikanz im 3- und 5-Jahresüberleben zwischen SBRT und Operation bei älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre). In der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Tumorgröße ergab sich jedoch ein besseres Überleben bei einer Tumorgröße  $>2$  cm ( $p=0,027$ ) und  $>3$  cm ( $p=0,043$ ) zugunsten der Operation. Die Patienten in der SBRT Gruppe hatten jedoch auch hier ungünstigere Ausgangsvoraussetzungen hinsichtlich Alter, Komorbiditäten und Lungenfunktion. [165] Die Aussagekraft der bisherigen Studien zum Vergleich dieser beiden Behandlungsmethoden ist jedoch limitiert (u.a. durch das überwiegend retrospektive Design bzw. frühzeitig geschlossener prospektiver Studien).

#### 5.1.4 Tumorspezifisches Überleben

In der Gruppe der Bronchialkarzinome in den frühen Stadien I und II ergab sich ein tumorspezifisches Überleben nach einem Jahr von 88,6 %, nach zwei Jahren von 66,2 % und nach drei bzw. fünf Jahren bei 60,2 %. Es verstarben 16 von 36 Patienten im Verlauf der Nachsorge. In verschiedenen Studien wurde ein tumorspezifisches Überleben nach einem Jahr von 93 %, nach zwei Jahren von 73-88 %, nach drei Jahren von 53-88 % und nach fünf Jahren von 40-73,2 % ermittelt [34–36, 42, 44, 118, 123, 130, 133].

In dieser retrospektiven Arbeit stellte sich die Größe des CTV bzw. des PTV als statistisch signifikant im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben heraus ( $p=0,006$  bzw.  $p=0,009$ ). Auch verschiedene andere Studien arbeiteten das Tumolvolumen bzw. die Tumorgröße als prognostische Faktoren für das tumorspezifische Überleben heraus. [129, 130, 156] In der Studie von Onimaru et al. wurden nicht nur statistisch signifikante Unterschiede zwischen T1 und T2 Tumoren herausgestellt ( $p=0,0059$ ). Es zeigte sich außerdem ein Einfluss der Höhe der Gesamtdosis (40 Gy vs. 48 Gy) auf das tumorspezifische Überleben zugunsten höherer Bestrahlungsdosen ( $p=0,0327$ ). [130]

Die Publikationen von Fernandez et al. und Ricardi et al. konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens zwischen Patienten mit histologisch gesicherten und nicht gesicherten Tumoren herausstellen ( $p=0,43$  bzw.  $p=0,58$ ). [118, 129] Auch in dieser retrospektiven Arbeit wurde diesbezüglich kein Unterschied beobachtet.

Das tumorspezifische Überleben nach drei bzw. fünf Jahren liegt bei alleiniger konventioneller Radiotherapie zwischen 22-44 % [137, 140, 143] bzw. 13-32 % [137, 138, 143] Eine Metaanalyse von Li et al. zum Vergleich der SBRT mit der konventionellen Bestrahlung erbrachte ein signifikant höheres tumorspezifisches Überleben bei der SBRT ( $p<0,00001$ ) mit Raten nach

einem Jahr von 91,40 % vs. 79,93 %, nach zwei Jahren von 69,61 % vs. 52,63 %, nach drei Jahren von 61,83 % vs. 38,68 % und nach vier Jahren von 59,03 % vs. 30,37 %. [148].

Verschiedene Studien zum Vergleich der Operation mit der SBRT hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens zeigten nicht signifikante Unterschiede. [47, 123, 149, 163] Die Publikation von Crabtree et al. zeigten ein tumorspezifisches Überleben nach drei Jahren von 82 % in beiden Gruppen ( $p=0,08$ ). [123] Dong et al. erbrachten ein tumorspezifisches Überleben nach drei Jahren von 89,1 % nach der SBRT und 95,2 % nach der Operation ( $p=0,056$ ). [163] Grills et al. verglichen die Ergebnisse der SBRT mit der Keilresektion bei Patienten, die nicht für eine Lobektomie geeignet sind. Während es zwar signifikante Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens ( $p=0,01$ ) gab, war auch hier das tumorspezifische Überleben gleich bei beiden Behandlungsmodalitäten ( $p=0,53$ ). Der Grund für diese Ergebnisse könnte sein, dass das Patientenkollektiv, welches eine SBRT erhielt, zu 95 % inoperabel war. [149] Hamaji et al. erbrachten demgegenüber in einer retrospektiven Studie einen Vorteil der Lobektomie hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens im Vergleich zur SBRT ( $p=0,0015$ ). [48] Letztlich fehlen aber auch hier prospektive Studien.

#### 5.1.5 Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben in der Gruppe der Bronchialkarzinome in den frühen Stadien I und II betrug in dieser retrospektiven Arbeit nach einem Jahr 54,3 %, nach zwei Jahren 44,8 %, nach drei bzw. vier Jahren 39,9 % und nach fünf Jahren 29,9 %. Von den 36 Patienten in dieser Gruppe überlebten 15 ohne ein Fortschreiten ihrer Erkrankung. Von den 21 verbliebenen Patienten verstarben zehn Patienten ohne einen Tumorprogress. In verschiedenen Studien wurde ein krankheitsfreies Überleben nach einem Jahr von 80-83 %, nach zwei Jahren von 62,5-72 %, nach drei Jahren von 48,3-72 %, nach vier Jahren von 57 % und nach fünf Jahren von 25,5-72 % beobachtet. [33, 36, 45, 117, 126, 127, 129, 166]

Das T-Stadium erwies sich in einer Studie von Lagerwaard et al. als statistisch signifikant auf das krankheitsfreie Überleben ( $p=0,002$ ). Bei T1-Tumoren lag das krankheitsfreie Überleben gegenüber T2-Tumoren nach einem bzw. zwei Jahren bei 88 % bzw. 81 % vs. 76 % bzw. 54 % [127] Baumann et al. hingegen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen T1- und T2-Tumoren. [36] Auch in dieser Arbeit konnte kein Einfluss des Tumorstadiums auf das krankheitsfreie Überleben herausgestellt werden. Allerdings erwies sich die Größe des CTV bzw. des PTV als statistisch signifikant. Zusammenhänge zwischen der Tumorgöße und dem krankheitsfreien Überleben wurden auch in Studien bezüglich der konventionellen Radiotherapie beschrieben. [139, 144] Das krankheitsfreie Überleben lag hier nach fünf Jahren bei 15-41 %. [138, 139, 144, 157]

Die Publikation von Fernandez et al. konnte keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens zwischen Patienten mit histologisch gesicherten gegenüber nicht gesicherten Tumoren herausstellen ( $p=0,64$ ). [118] Ein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen konnte sich auch in dieser Arbeit nicht zeigen. Als statistisch signifikant erwies sich aber in der Subgruppenanalyse das Grading (G2 vs. unbekannt).

Die Publikation von Crabtree et al. zum Vergleich einer stereotaktischen Bestrahlung mit der chirurgischen Behandlung von NSCLC im Stadium I erbrachte ein krankheitsfreies Überleben nach drei Jahren von 77 % vs. 86 % ohne statistisch signifikante Unterschiede (Stadium IA  $p<0,33$ , Stadium IB  $p<0,69$ ). [123] Auch andere Studien konnten keine Unterschiede der beiden Behandlungsmodalitäten im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben erbringen. [164, 167, 168] Nach Lobektomie mittels VATS vs. Thorakotomie wurde in einer Studie von Lee et al. ein krankheitsfreies Überleben nach drei bzw. fünf Jahren von 74,7-78 % bzw. 60-70,3 % ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Methoden ermittelt ( $p=0,89$ ). [169]

#### 5.1.6 Nebenwirkungen

In der Gruppe 1 wurden akute bzw. späte Nebenwirkungen bei sechs (16,7 %) von 36 Patienten beobachtet. Drei Patienten (8,3 %) entwickelten akute und vier Patienten (11,1 %) späte Nebenwirkungen im Beobachtungszeitraum. Einer dieser Patienten entwickelte sowohl Früh- als auch Spätreaktionen (2,8 %). Bei drei Patienten (8,3 %) zeigten sich CTC I und bei drei Patienten (8,3 %) CTC II Nebenwirkungen. CTC  $\geq$  III Nebenwirkungen traten bei keinem Patienten auf. In der Summe waren die Nebenwirkungen in diesem Patientenkollektiv also sowohl von der Anzahl als auch von der Intensität gering. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen bisheriger Studien wider.

Als bedeutsam für die Entwicklung von Art und Ausmaß der Nebenwirkungen hat sich die Tumorlokalisation gezeigt. Bei den peripher gelegenen Tumoren wurden Nebenwirkungen CTC  $\geq$  III in vielen Studien in weniger als 15 % der Fälle berichtet. [44, 45, 117, 170, 171] Eine häufige Nebenwirkung stellt in dieser Gruppe die radiogene Pneumonitis dar. Zur Vermeidung dieser wird in verschiedenen Studien (RTOG 0618, JCOG 0403) eine Dosisbeschränkung von 20 Gy ( $V_{20Gy}$ ) auf 5-20 % bezogen auf das Gesamtvolumen der Lunge empfohlen. [33, 37, 172] Bei zentralen Tumoren fällt die Rate an höhergradigen Nebenwirkungen aufgrund der anatomischen Nähe zu mediastinalen Strukturen häufig höher aus. Neben Pneumonitiden, Ösophagitiden und Pleuraergüssen zählen zu den Komplikationen zentraler Strukturen mit potenziell letalem Ausgang selten auch Rupturen großer Gefäße, Hämoptysen, die Bildung von Ösophagusulcera oder Perikardergüsse. [34, 155, 173, 174]

In der Phase II Studie von Timmerman et al. wurden 70 Patienten mit einem NSCLC im Stadium T1-2 N0 M0 behandelt. Unabhängig von der Tumorlokalisation wurde als Fraktionierungsschema für T1-Tumoren 3 x 20 Gy und für T2-Tumoren 3 x 22 Gy gewählt. Insgesamt entwickelten acht Patienten (11 %) Nebenwirkungen CTC III-IV und sechs Patienten (8,6 %) Nebenwirkungen CTC V. Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang (11-fach höheres Risiko) zwischen Nebenwirkungen CTC III-V und einer zentralen Tumorlokalisation ( $p=0,004$ ). Innerhalb von zwei Jahren wurden bei peripheren Tumoren bei 83 % der Patienten keine Nebenwirkungen beobachtet, bei zentralen Tumoren hingegen nur bei 54 % der Patienten. Von sechs Todesfällen infolge von radiogenen Nebenwirkungen waren vier in der Gruppe der zentral gelegenen Tumoren. Letztendlich wurden die verwendeten Fraktionierungsschemata für zentral gelegene Tumoren (< 2 cm zum Bronchialbaum) kritisch bewertet. [155] Auch in einer Studie von Fakiris et al. mit gleicher Patientenzahl ( $n=70$ ) und gleichen Fraktionierungsschemata war die Rate an Nebenwirkungen CTC III-V mit 10,4 % bei peripheren Tumoren gegenüber 27,3 % bei zentralen Tumoren relativ hoch. Ein statistischer Einfluss der Tumorlokalisation konnte in dieser Studie jedoch nicht erwiesen werden ( $p=0,088$ ). [34] Die Dosisescalationsstudie von McGarry et. al. ermittelte für T2 Tumoren als maximal tolerable Dosis das Fraktionierungskonzept 3 x 22 Gy. Bei einem Fraktionierungskonzept von 3 x 24 Gy zeigten sich bei drei von fünf Patienten mit einem T2-Tumor eine Nebenwirkung  $\geq$  CTC III. Eine Unterscheidung hinsichtlich der Tumorlokalisation wurde hier nicht gemacht. [150] In der Studie von Lagerwaard et. al. wurden drei Fraktionierungsschemata angewendet: 3 x 20 Gy (für T1-Tumoren; BED 180 Gy), 5 x 12 Gy (für T1-Tumoren nahe der Thoraxwand bzw. T2-Tumoren, BED 132 Gy) und 8 x 7,5 Gy (für Tumoren nahe des Herzens, des Hilus oder der Mediastinums, BED 105 Gy). Von 206 Patienten entwickelten 51 % keine Nebenwirkungen. Höhergradige Nebenwirkungen waren selten. Eine radiogene Pneumonitis CTC  $\geq$  III wurde bei nur 3 % der Patienten festgestellt. Rippenfrakturen traten bei nur 1,9 % der Patienten auf. Chronische Thoraxwandschmerzen wurden bei 1,5 % der Patienten beobachtet. [127] Haasbeek et. al. untersuchten ebenfalls das Fraktionierungsschema 8 x 7,5 Gy bei zentralen Tumoren und verglichen die Ergebnisse mit peripheren Tumoren mit weniger Einzelfractionen (wie von Lagerwaard beschrieben). Bei den zentralen Tumoren zeigten sich nur bei 2 % der Patienten akute Nebenwirkungen CTC III und bei nur 6 % späte Nebenwirkungen CTC III. Hinsichtlich der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Patientengruppen (peripher vs. zentral) gezeigt. [175] Daraus lässt sich ableiten, dass bei zentralen Tumoren Fraktionierungsschemata mit kleineren Einzeldosen in Bezug auf die zu erwartenden Nebenwirkungen sinnvoll sind.

In einer Studie von Chang et al. wurden die Nebenwirkungen bei 27 Patienten mit zentraler bzw. superiorer Tumorlokalisation untersucht. Das Fraktionierungsschema war hier 4 x



12,5 Gy. Die Nebenwirkungen waren bei diesem Konzept moderat. Eine Pneumonitis CTC II wurde bei 14,8 % der Patienten beobachtet, radiogene Hautreaktionen CTC II-III und Thoraxwandschmerzen bei 11,1 %. Ein Patient entwickelte einen Plexusschaden. [176] Forquer et al. stellten bei 7 (18,9 %) von 37 Patienten mit Tumoren im Apex CTC II-IV Plexopathien fest. Das höchste Risiko (46 %) wurde bei Dosen > 26 Gy im Plexus festgestellt (vs. 8 % bei Dosen ≤ 26 Gy, p=0,04). [177]

Nicht nur die Nähe zum Plexus, sondern auch die Nähe zur Thoraxwand kann in spezifischen Nebenwirkungen resultieren. In einer Studie von Welsh et al. entwickelten bei einem Fraktionierungskonzept von 4 x 12,5 Gy 17 % der 265 Patienten mit nahe der Thoraxwand gelegenen Tumoren chronische Thoraxwandschmerzen. Ein statistisch höheres Risiko für die Entwicklung dieser Symptomatik wurde bei Übergewichtigen und Patienten mit Diabetes mellitus festgestellt. [178] Eine weitere Nebenwirkung bei nahe der Thoraxwand gelegenen Tumoren ist das Risiko der Entstehung von Rippenfrakturen. In einer Studie von Voroney et al. wurden Rippenfrakturen bei 21,4 % und in einer Studie von Dunlap et al. bei 8,3 % berichtet. [179, 180] Ab einer Dosis von 30 Gy wurde sowohl für das Auftreten von Schmerzen an der Thoraxwand als auch für Rippenfrakturen ein erhöhtes Risiko ermittelt. [178, 180] Welsh et al. zeigten bei einer V30 < 30 cc ein 2,7 %-iges Risiko für Thoraxwandschmerzen (einschließlich Rippenfrakturen) vs. 18 % bei einer V30 ≥ 30 cc. [178]

Die RTOG 0813-Studie erklärte Sicherheit hinsichtlich der Nebenwirkungen bei zentralen Tumoren mit Fraktionierungskonzepten aus fünf Einzelfractionen mit 10-12 Gy/Fraktion. [174] Als sichere und effektive Fraktionierungskonzepte für peripher gelegene Tumoren wurde in der RTOG 0915 Studie 1 x 34 Gy bzw. 4 x 12 Gy beschrieben. [181]

Neben der Tumorlokalisation stellte in der Studie von Timmerman et al. auch die Größe des GTV einen signifikanten Einflussfaktor auf die Entstehung von Nebenwirkungen CTC III-V dar. Das Risiko für diese Nebenwirkungen lag bei einem GTV > 10 ml achtmal höher als bei kleineren Tumoren (p=0,017). [155] Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Größe des PTV bzw. CTV und akuten bzw. späten Nebenwirkungen konnte in dieser retrospektiven Arbeit zwar nicht ermittelt werden (p=0,407 bzw. p=0,316 und p=0,339 bzw. p=0,351), es zeigte sich dennoch eine Tendenz zum Auftreten von Nebenwirkungen bei größeren Bestrahlungsvolumina.

In der RTOG 0236 Studie [166] und der RTOG 0618 Studie [33] wurden Patienten mit peripheren T1-T2 N0 M0 Tumoren mit dem Fraktionierungskonzept 3 x 18 Gy behandelt. Die Patienten in der RTOG 0236 Studie waren inoperabel, in der RTOG 0618 Studie operabel. Die Nebenwirkungsrate lag in der RTOG 0236 Studie mit 30,9 % CTC III-IV Nebenwirkungen deutlich über der Nebenwirkungsrate von 15 % CTC III Nebenwirkungen in der RTOG 0618

Studie (keine CTC IV Nebenwirkungen). Daraus lässt sich ableiten, dass operable und damit gesündere Patienten die stereotaktische Bestrahlung besser tolerieren. [33, 166]

Eine Metaanalyse von Li et. al. zum Vergleich der SBRT mit der konventionellen Strahlentherapie in Bezug auf Nebenwirkungen aller Schweregrade ermittelten ein signifikant niedrigeres Risiko für die Entstehung von Dyspnoe ( $p=0,02$ ), radiogener Pneumonitis ( $p=0,0007$ ) sowie Ösophagitis ( $p=0,009$ ) bei der SBRT. Hinsichtlich höhergradiger Nebenwirkungen (CTC III-V) konnten keine Unterschiede festgestellt werden. [148]

Chang et. al. werteten die Daten der frühzeitig geschlossenen STARS- und ROSEL-Studien zum Vergleich der SBRT mit der Lobektomie von 58 operablen Patienten im Stadium T1-T2a N0 M0 aus. In der Gruppe der stereotaktisch behandelten Patienten zeigte sich eine Nebenwirkung CTC III bei drei Patienten (10%) und keine CTC IV-V Nebenwirkung. In der Gruppe der operativ behandelten Patienten entwickelten zwölf Patienten (44 %) eine CTC III-IV Nebenwirkung und ein Patient (4 %) verstarb an den Komplikationen der Operation. [122] Die Ergebnisse dieser Studie sind allerdings aufgrund des kleinen Patientenkollektivs sowie des frühzeitigen Abbruchs der Studien und dem kurzen follow-up kritisch zu bewerten.

## 5.2 Gruppe 2: Bronchialkarzinome in den Stadien III, IV, Metastasen und Rezidive

### 5.2.1 Lokale Kontrolle

Die lokale Kontrolle in der Gruppe 2 lag in dieser Arbeit nach einem Jahr bei 92,6 %, nach zwei Jahren bei 82,9 % und nach drei Jahren bei 74,8 %. In der Subgruppe der Metastasen, die den größten Anteil der Gruppe 2 ausmachten, wurde eine lokale Kontrolle nach einem Jahr von 93,5 % und nach zwei Jahren von 80,8 % ermittelt. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der einzelnen Subgruppen.

Im Hinblick auf Patienten mit oligometastasierter Erkrankung ist die lokale Kontrolle in den bisherigen retrospektiven Studien vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Es werden von lokalen Kontrollraten nach einem Jahr zwischen 75-100 % und nach zwei Jahren zwischen 71-96,1 % berichtet. [38–41, 46, 182–186]

In einer im Jahr 2020 veröffentlichten retrospektiven Studie von Pasalic et al. wurde die Anwendung der SBRT bei 317 Patienten mit 406 Lungenmetastasen untersucht. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 23 Monaten zeigte sich eine Abhängigkeit der lokalen Kontrolle von der Histologie. Als „less responsive“ Karzinome wurden das Nierenkarzinom, das kolorektale Karzinom, Sarkome und Pankreaskarzinome herausgestellt. Gegenüber den Karzinomen anderer Histologien (u.a. Mammakarzinome, Analkarzinome, gastroösophageale und gynäkologische Karzinome) wurden hier mit 95,4 % vs. 98,4 % nach einem Jahr bzw.

87,2 % vs. 96,1 % nach zwei Jahren signifikant niedrigere lokale Kontrollraten erzielt ( $p=0,0087$ ). [185] Eine Abhängigkeit der lokalen Kontrolle von der Tumorphistologie mit einer signifikant schlechteren lokalen Kontrolle kolorektaler Karzinome zeigten auch Franceschini et al. ( $p=0,02$ ), Takeda et al. ( $p<0,05$ ), Binkley et al. ( $p<0,0004$ ), Kalinauskaite et al. ( $p=0,004$ ) und Helou et al. ( $p<0,001$ ). [43, 187–189] Eine Metaanalyse von Jingu et al. untersuchte 18 retrospektive Studien (u.a. auch voran genannte Studien, außer von Kalinauskaite et al.) mit 1.920 pulmonal oligometastasierten Patienten. Die lokale Kontrolle von pulmonalen Metastasen kolorektaler Karzinome lag statistisch signifikant unter der anderer Histologien ( $p<0,00001$ ). In acht retrospektiven Studien mit 478 Patienten wurde außerdem gezeigt, dass eine Dosisescalation zu einer besseren lokalen Kontrolle führte ( $p<0,00001$ ). [190] Pasalic et al. stellten neben der Histologie von „less responsive“ Karzinomen auch ein größeres Bestrahlungsvolumen ( $PTV \geq 24 \text{ cm}^3$ ) als prognostisch ungünstigen Faktor auf die lokale Kontrolle heraus ( $p=0,033$ ). [185] Ein Einfluss der Größe des zu bestrahlenden Volumens auf die lokale Kontrolle wurde auch in anderen Studien beschrieben. [43, 184, 191] Binkley et al. zeigten einen Einfluss der Höhe der BED ( $<100 \text{ Gy}$  vs.  $\geq 100 \text{ Gy}$ ) auf die lokale Kontrolle bei kolorektalen Metastasen (37,5 % vs. 83,3 % nach zwei Jahren,  $p=0,08$ ). [43] Die Studie von Rieber et al. untersuchte die SBRT bei pulmonalen Metastasen unterschiedlicher Histologien von 700 inoperablen Patienten. Das Fraktionierungskonzept war im Median  $3 \times 12,5 \text{ Gy}$  auf das PTV. Bei einer BED  $> 100 \text{ Gy}$  lag die lokale Kontrolle nach zwei Jahren bei 87,6 %, bei einer BED  $< 100 \text{ Gy}$  hingegen bei 77,9 %. [39] Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der BED und der lokalen Kontrolle wurde auch in weiteren Studien bei der stereotaktischen Bestrahlung pulmonaler Metastasen unterschiedlicher Entität gezeigt. [39, 184, 186, 192, 193] In dieser retrospektiven Arbeit zeigte sich ausschließlich der Vergleich der BED von 53 Gy mit einer BED von 71 Gy ( $p=0,018$ ) statistisch signifikant zugunsten der höheren BED. Hinsichtlich einer BED  $< 80 \text{ Gy}$  bzw.  $> 80 \text{ Gy}$  konnte zwar keine statistische Signifikanz herausgestellt werden, es ließ sich jedoch eine Tendenz zu einer besseren lokalen Kontrolle bei einer BED  $> 80 \text{ Gy}$  feststellen ( $p=0,518$ ).

Neben der BED konnten in der Studie von Rieber et al. noch weitere Faktoren als statistisch signifikant herausgearbeitet werden: der Karnofsky-Index ( $p<0,001$ ) und die das PTV-umschließende Einzeldosis ( $p<0,05$ ). Es zeigte sich außerdem eine Tendenz zu einer schlechteren lokalen Kontrolle bei zentral gegenüber peripher gelegenen Tumoren ( $p=0,096$ ), wobei bei den zentralen Läsionen die BED mit einem Median von 76,4 Gy (33,8-172,6 Gy) niedriger als die bei peripheren Läsionen mit einem Median von 93,6 Gy (22,5-180 Gy) ( $p\leq 0,001$ ) lag. [39] Auch in dieser retrospektiven Arbeit erwies sich die Tumorlokalisation (peripher vs. zentral) bezogen auf die gesamte Gruppe 2 als auch auf die Subgruppe der Metastasen als statistisch signifikant ( $p=0,004$  bzw.  $p=0,029$ ). Bei den peripher lokalisierten Tumoren lag die lokale Kontrolle nach einem Jahr bzw. zwei Jahren bei 100 % bzw. 88,9 %, bei zentralen Tumoren bei 88,9 % bzw. 77,8 %.

bei zentral lokalisierten Tumoren hingegen bei 75 % bzw. 66,7 %. Bezogen auf die Gruppe der Metastasen wurde eine lokale Kontrolle bei peripherer Lokalisation nach einem Jahr bzw. zwei Jahren von 100 % bzw. 86,7 %, bei zentraler Lokalisation von 71,4 % bzw. 57,1 % erreicht.

Hinsichtlich bereits mit konventioneller Bestrahlung vorbehandelter Patienten konnte die retrospektive Studie von Kelly et al. gute lokale Kontrollraten von Rezidiven durch die stereotaktische Strahlenbehandlung mit vertretbaren Nebenwirkungen erzielen. Insgesamt wurden 37 Patienten mit in-field Rezidiven (30 %), out-of-field Rezidiven (36 %) und metastasierten out-of-field Rezidiven (33 %) stereotaktisch behandelt. Das am häufigsten angewendete Fraktionierungsschema war 4 x 12,5 Gy. Die Nachbeobachtungszeit war im Median 22 Monate. Es wurde eine lokale Kontrolle von 92 % erreicht. [194]

Lodeweges et al. untersuchten retrospektiv die Ergebnisse von operativ gegenüber stereotaktisch behandelten Patienten mit pulmonalen Metastasen bei oligometastasierter Erkrankung. Es wurde von einer vergleichbaren lokalen Kontrolle nach Operation vs. SBRT von 81 % vs. 83 % nach fünf Jahren berichtet. [195] Auch Widder et al. verglichen die lokalen Kontrollraten operativ mit stereotaktisch behandelten Patienten miteinander. Nach zwei Jahren lag die Kontrolle bei 90 % vs. 94 %. [196] Um die SBRT als gleichwertige Behandlungsmethode zur Metastasektomie zu etablieren, fehlen bisher prospektive Studien.

### 5.2.2 Systemische Kontrolle

Die systemische Kontrolle der Gruppe 2 lag nach einem, zwei bzw. drei Jahren bei 62,8 %, 35,8 % bzw. 25,1 %. Der Zeitpunkt des systemischen Progresses war im Median nach 11 Monaten (1 bis 37 Monate). Die Tumoren im Stadium III blieben alle, im Stadium IV 50 %, von den Metastasen 30,3% und von den Rezidiven 66,7 % systemisch kontrolliert.

In der retrospektiven multiinstitutionellen Studie von Rieber et al. wurden die Daten von 700 Patienten mit pulmonalen Metastasen ausgewertet. Es wird von einer systemischen Kontrolle nach einem Jahr von 38 % und nach zwei Jahren von 21,1 % berichtet. [39] Rusthofen et al. befassten sich in ihrer multiinstitutionellen Phase I/II Studie mit 38 Patienten mit 63 Lungenmetastasen. Eine Fernmetastasierung wurde bei 25 Patienten (63 %) beobachtet. Im Median trat diese nach 4 Monaten auf (1-18 Monate). [41] Okunieff et al. stellten von 30 behandelten Patienten in kurativer Intention bei 40 % eine regionale und distante Progression und bei 23 % eine alleinige Fernmetastasierung fest. [197] Nuyttens et al. berichteten von der Entwicklung neuer Metastasen bei 87 % der stereotaktisch behandelten Patienten. [38] In der Studie von Binkley et al. wird von einer Progressionsrate nach zwei Jahren von 75,2 % berichtet. [43] Filippi et al. verglichen die Ergebnisse von Patienten mit Lungenmetastasen kolorektaler Karzinome, die entweder chirurgisch (n=142) oder stereotaktisch (n=28) behandelt wurden.

Die mediane Beobachtungszeit lag in der operativen Gruppe bei 45,8 Monaten (13,6-107,1 Monate), in der SBRT Gruppe bei 27 Monaten (16,1-71,7 Monate). In der Gruppe der operativ behandelten Patienten wurde eine Fernmetastasierung von 41,5 % beobachtet, in der Gruppe der stereotaktisch behandelten Patienten von 53,7 %. Von einer lokalen und/oder distanten Progression waren 45,77 % bzw. 75 % der Patienten betroffen. [198] Auch Widder et al. verglichen die Ergebnisse der Operation mit der SBRT bei pulmonal metastasierten Patienten. Es wurde bei einer medianen Beobachtungszeit von 43 Monaten von den 68 operierten Patienten bei 75 % und von den 42 stereotaktisch bestrahlten Patienten bei 76 % eine lokale und/oder distante Progression beobachtet. [196]

Die in dieser Arbeit herausgearbeiteten Einflussfaktoren auf die systemische Kontrolle, wie u.a. das Alter, der Karnofsky-Index und die Höhe der BED wurden in den o.a. Studien nicht beschrieben.

### 5.2.3 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben bezogen auf die gesamte Gruppe 2 betrug in dieser Arbeit nach einem, zwei bzw. drei Jahren 72,1 %, 47,8 % bzw. 44,46 %. Signifikante Unterschiede im Vergleich der Untergruppen miteinander konnten nicht nachgewiesen werden ( $p=0,663$ ). In der den größten Anteil ausmachenden Subgruppe der Metastasen lag die Gesamtüberlebensrate nach einem Jahr bei 77,6 %, nach zwei bzw. drei Jahren bei 48,9 % und nach vier Jahren bei 31,7 %. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den bisherigen Studien, in denen bei der SBRT pulmonaler Metastasen von Gesamtüberlebensraten nach einem Jahr zwischen 62-93,7 %, nach zwei Jahren zwischen 38-74,6 %, nach drei Jahren zwischen 23-73 % und nach vier Jahren von 38 % berichtet werden. [38–41, 43, 46, 132, 182–186, 197, 199, 200]

Als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben stellten Pasalic et al. die Anzahl der Metastasen heraus. Der Vergleich der Gruppen  $\leq 3$  Metastasen vs.  $> 3$  Metastasen erbrachte ein Gesamtüberleben von 74,2 % vs. 59,3 % nach zwei Jahren, 63,7 % vs. 48,1 % nach drei Jahren und 47,7 % vs. 35,1 % nach vier Jahren ( $p=0,043$ ). [185] Dieser Zusammenhang wurde auch in einer Studie von Borm et al. gezeigt ( $p=0,015$ ). [201] In der retrospektiven Studie von Binkley et al. wurde der Faktor Alter in der univariaten und multivariaten Analyse als statistisch signifikant auf das Gesamtüberleben herausgearbeitet ( $p=0,03$  bzw.  $p=0,04$ ). [43] Ein Zusammenhang zwischen Alter und Gesamtüberleben erbrachte auch die Studie von Hörner-Rieber et al. ( $p=0,019$ ). [186] Auch in dieser Arbeit stellte sich bezogen auf die Subgruppe der Metastasen das Alter beim Vergleich der Altersdekaden 70-79 Jahren mit 80-89 Jahren als statistisch signifikant heraus ( $p=0,045$ ).

Kalinauskaite et al. zeigten ein signifikant besseres Überleben bei dem Lymphknotenstatus N0 ( $p=0,02$ ), bei einem Karnofsky-Index  $> 70\%$  ( $p=0,03$ ) und einer Zeitspanne zwischen

Diagnose der Metastasen und Behandlung < 12 Monate ( $p=0,01$ ). [184] In der multiinstitutionellen Studie von Rieber et al. wurde noch von weiteren Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben berichtet. In der univariaten bzw. der multivariaten Analyse waren diese v.a. der Karnofsky-Index ( $p \leq 0,0001$  bzw.  $p < 0,001$ ) und der Tumordurchmesser ( $p \leq 0,0001$  bzw.  $p = 0,005$ ). Des Weiteren stellten sich aber auch die Histologie des Primarius ( $p = 0,013$  bzw.  $p = 0,003$ ) zugunsten von Metastasen eines Mammakarzinoms, die Anzahl der Metastasen (solitär vs. multipel,  $p = 0,011$  bzw.  $p = 0,05$ ) und die Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und Beginn der SBRT ( $p = 0,045$  bzw.  $p = 0,05$ ) als statistisch signifikant heraus. [39] Ricardi et al. und Borm et al. zeigten ebenfalls eine Korrelation zwischen der Größe des GTV und des Gesamtüberlebens ( $p = 0,012$  bzw.  $p = 0,001$ ). [46, 201] In der Studie von Sharma et al. war eine Tumorgöße < 3 cm vs.  $\geq 3$  cm prognostisch günstiger ( $p = 0,046$ ). [200] Pfannschmidt et al. berichteten in ihrem systematischen Review über die Resektion von pulmonalen Metastasen auch über diesen Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Gesamtüberleben. [202] Milano et al. konnten auch eine statistische Signifikanz in ihrer Studie zu stereotaktischer Bestrahlung bei oligometastasierter Erkrankung aufzeigen. [203] Keines dieser Faktoren stellte sich als statistisch signifikant in dieser retrospektiven Arbeit heraus.

Die Studie von Casamassima et al. konnte zeigen, dass sich die Höhe der BED signifikant auswirkt, sowohl bei der Bestrahlung von NSCLC im Stadium T1-3 N0 M0 als auch von pulmonalen Metastasen. Unterteilt wurden die BED in drei Gruppen: niedrige BED (30-50 Gy), mittlere BED (50-70 Gy) und hohe BED (70-98 Gy). Das Gesamtüberleben der Patienten, die mit einer hohen BED bestrahlt wurden, lag mit 80,9 %, 70 % und 53,6 % nach ein, zwei bzw. drei Jahren deutlich über dem Gesamtüberleben in der Gruppe mit der mittleren BED (67 %, 28 % und 21 %) sowie der niedrigen BED (69 %, 46,1 % und 30,7 %). [132] Auch in dieser Arbeit erwies sich die BED als statistisch signifikant ( $p = 0,021$ ).

Bezüglich der Bronchialkarzinome im Stadium III und IV sowie der Rezidive hatte die Histologie einen Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,024$ ), insbesondere in der Gruppe der Stadien IV ( $p = 0,018$ ). Das SCLC hatte einen Überlebensnachteil gegenüber den Plattenepithel- und den Adenokarzinomen. Allerdings gab es nur einen Patienten mit einem SCLC, der drei Monate nach Strahlentherapieende an der Tumorerkrankung verstarb. Dennoch ist in der Literatur bekannt, dass das SCLC prognostisch ungünstiger als das NSCLC ist. [158, 159, 204, 205] In dieser Arbeit war in der Subgruppe der Stadien IV auch das Grading G3 vs. G4 ein Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ( $p = 0,025$ ).

Nach kompletter operativer Entfernung von Lungenmetastasen liegt das 2-Jahres bzw. 5-Jahres-Überleben zwischen 74% bzw. 24-68 %. [195, 202, 206–208] Widder et al. zum Vergleich der Metastasektomie mit der SBRT von Lungenmetastasen brachten in ihrer retrospektiven Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamt-

überlebens hervor ( $p=0,43$ ). [196] Lodeweges et al. sowie Filippi et al. zeigten in ihren retrospektiven Studien ebenfalls vergleichbare Resultate bei dem Vergleich der SBRT mit der Operation. [195, 198]

#### 5.2.4 Tumorspezifisches Überleben

Von den insgesamt 44 Patienten in dieser Gruppe verstarben 23 Patienten (52,27 %) im Verlauf der Nachsorge. Bei 18 dieser Patienten (78,3 %) war die Todesursache tumorbedingt, bei zwei Patienten (8,7 %) nicht-tumorbedingt und bei drei Patienten (13 %) unbekannt. Für die Berechnung des tumorspezifischen Überlebens wurden die drei Patienten mit unbekannter Todesursache den an den Folgen der Tumorerkrankung Verstorbenen zugeordnet. Daraus ergab sich in der Gruppe 2 ein tumorspezifisches Überleben nach einem, zwei, drei und fünf Jahren von 72,1 %, 51 %, 47,6 % und 38,8 %. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen wurden nicht ermittelt.

Navarria et al. berichteten in ihrer Studie von 76 behandelten Patienten mit 118 pulmonalen Metastasen bei einem medianen follow-up von 20 Monaten über ein tumorspezifisches Überleben von 85 % nach einem Jahr und 75 % nach zwei und drei Jahren. [40] Ricardi et al. erbrachten mit 75,4 % nach zwei Jahren und 67 % nach drei Jahren ein ähnliches tumorspezifisches Überleben. Das Patientenkollektiv umfasste 61 Patienten mit 77 pulmonalen Metastasen, das mediane follow-up lag bei 20,4 Monaten. In dieser Studie stellte sich das Tumolvolumen als statistisch signifikant heraus ( $p=0,001$ ). Im Speziellen ergab sich dieser Zusammenhang bei dem Vergleich eines  $GTV \leq 3$  cm vs.  $> 3$  cm mit einem Überlebensvorteil zugunsten kleinerer Volumina ( $p=0,004$ ). [46] In dieser Arbeit konnte sich die Tumorgroße nicht als signifikant erweisen. Für die Gruppe der Metastasen erwiesen sich an patientenbezogenen Faktoren der Vergleich der Altersdekaden 70-79 mit 80-89 Jahren zugunsten der jüngeren Altersgruppe ( $p=0,045$ ) und der Karnofsky-Index ( $p=0,012$ ) als relevante Einflussfaktoren. Der Karnofsky-Index war auch bezogen auf die gesamte Gruppe 2 beim Vergleich 60 % vs. 80 % statistisch signifikant zugunsten eines höheren Karnofsky-Index. Die BED war ausschließlich in der Gruppe der Metastasen signifikant ( $p<0,001$ ) mit einem Überlebensnachteil bei einer BED von 53 Gy und 60 Gy mit höheren BED. Die Histologie bezogen auf die Stadien III und IV sowie auf Rezidive wirkte sich auf das tumorspezifische Überleben aus ( $p=0,024$ ), insbesondere im Stadium IV ( $p=0,012$ ). Plattenepithel- und Adenokarzinome waren prognostisch günstiger als das SCLC ( $p=0,025$  bzw.  $p=0,046$ ). Zu bedenken ist hier, dass es lediglich einen Patienten mit einem SCLC gab, der innerhalb von drei Monaten nach der Bestrahlung an den Folgen der Tumorerkrankung verstarb. In der Literatur ist hinlänglich bekannt, dass das SCLC gegenüber dem NSCLC eine ungünstigere Prognose hat. [158, 159, 204, 205]

Insgesamt sind das tumorspezifische Überleben und die Gesamtüberlebenszeit vergleichbar. Auch die Einflussfaktoren sind sehr ähnlich. Lediglich der Karnofsky-Index konnte sich für die Gesamtüberlebenszeit nicht als statistisch signifikant erweisen.

### 5.2.5 Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben in der Gruppe 2 betrug nach Ausschluss der Patienten, die bereits bei Behandlungsbeginn einen systemischen Befall außerhalb der zu behandelnden Läsionen hatten, nach einem, zwei, drei und vier Jahren 38,2 %, 22,3 %, 19,1 % und 15,9 %. Zwölf (28,6 %) der 42 Patienten überlebten krankheitsfrei. Im Median lag das krankheitsfreie Überleben bei 8,5 Monaten. Der Vergleich der Subgruppen miteinander erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Studie von Nuyttens et al wurden 30 Patienten mit 57 pulmonalen Metastasen unterschiedlicher Entität stereotaktisch behandelt. Es wurde ein krankheitsfreies Überleben von 17 % bzw. ein korrigiertes krankheitsfreies Überleben von 33 % nach zwei Jahren angegeben. Das korrigierte Überleben kam zustande durch Patienten, die zwar einen lokalen Progress oder eine erneute Fernmetastasierung erlitten, jedoch wieder einer lokal ablativen Behandlung zugänglich waren (SBRT oder Operation). [38]

In den meisten Studien zur stereotaktischen Bestrahlung von pulmonalen Metastasen unterschiedlicher Entität wurde nicht das krankheitsfreie Überleben, sondern das progressionsfreie Überleben angegeben. Dieses lag nach einem, zwei bzw. drei Jahren bei 25-50 %, 16-36 % bzw. 8-25 %. [46, 194–197, 200] Ricardi et al. (2012) erbrachten einen Einfluss der Größe des GTV auf das progressionsfreie Überleben ( $p=0,031$ ). Bei Patienten ( $n=24$ ) mit einer einzelnen kleinen Metastase ( $< 3,3 \text{ cm}^3$ ) lag das progressionsfreie Überleben nach einem Jahr bei 70 %, nach zwei und drei Jahren bei 52,8 % gegenüber 32,4 % nach zwei Jahren und 22,3 % nach drei Jahren bei der Betrachtung des gesamten Kollektivs. [46] Kalinauskaitė et al. zeigten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben bei einem Karnofsky-Index  $> 70$  % ( $p=0,02$ ) sowie bei einer maximalen Anzahl von 3 Metastasen ( $p=0,003$ ). [184] Okunieff et al. stellten fest, dass sich das progressionsfreie Überleben zwischen Lungenmetastasen verschiedenen Tumorursprungs unterschied zugunsten von Mamma- und Lungenkarzinomen. Die mediane Zeit bis zur Progression lag bei 5,8 Monaten [197]. Filippi et al. zeigten in ihrer Studie bezogen auf das progressionsfreie Überleben eine signifikante Überlegenheit der Operation gegenüber der SBRT ( $p<0,001$ ). [198] In der Studie von Widder et al. wurde dieser Zusammenhang nicht gezeigt ( $p=0,3$ ). Das progressionsfreie Überleben nach der Operation gegenüber der SBRT lag bei 54 % vs. 50 % nach einem Jahr, 33 % vs. 21 % nach zwei Jahren und 22 % vs. 8 % nach drei Jahren. [198]



In dieser retrospektiven Arbeit wurden verschiedene das krankheitsfreie Überleben beeinflussende Faktoren herausgearbeitet. An patientenbezogenen Faktoren konnte sich sowohl das Alter bezogen auf die gesamte Gruppe 2 ( $p=0,043$ ) als auch der Karnofsky-Index in der Gruppe der Metastasen ( $p=0,002$ ) als statistisch signifikant erweisen. Es stellte sich auch die Todesursache als relevanter Einflussfaktor heraus ( $p=0,023$ ). Das krankheitsfreie Überleben war deutlich länger bei Patienten, die nicht an den Folgen der Tumorerkrankung verstarben gegenüber denjenigen, deren Todesursache tumorbedingt war ( $p=0,012$ ). Ein weiterer Faktor war die Histologie ( $p=0,020$ ). Patienten mit einem NSCLC (Plattenepithel- und Adenokarzinom) lebten länger krankheitsfrei als der Patient, der ein SCLC aufwies. Auch die systemische Kontrolle wirkte sich auf das krankheitsfreie Überleben aus ( $p=0,003$ ). Das krankheitsfreie Überleben nach einem bzw. zwei Jahren lag bei systemisch kontrollierter Erkrankung gegenüber nicht kontrollierter Erkrankung bei 70,5 % bzw. 50,4 % gegenüber 21,7 % bzw. 8,7 %. In den Einzelanalysen konnte sich auch die BED als statistisch signifikant erweisen zugunsten einer höheren BED.

### 5.2.6 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate in der Gruppe 2 ist ähnlich gering, wie in Gruppe 1. Insgesamt wurden in nur 31,9 % der Fälle ( $n=15$ ) akute bzw. späte Nebenwirkungen beobachtet. Dabei machten die akuten gegenüber den späten Nebenwirkungen mit 29,8 % ( $n=14$ ) vs. 8,5 % ( $n=4$ ) den deutlich größeren Anteil aus. Akute bzw. späte Nebenwirkungen gemäß CTC I lagen in 23,4 % ( $n=11$ ) bzw. 2,1 % ( $n=1$ ) der Fälle vor, entsprechend CTC II in jeweils 6,4 % der Fälle (jeweils  $n=3$ ). Es traten für beide Kategorien keine höhergradigen Nebenwirkungen auf. Auch in den bisherigen Studien wird von höhergradigen Nebenwirkungen CTC  $\geq$  III in  $< 10$  % der Fälle berichtet. [38, 40, 41, 43, 46, 132, 182–185, 187, 188, 197, 199–201, 209, 210]

In einer Studie von Rusthoven et al. wurde bei 38 Patienten mit 63 Metastasen und einem Fraktionierungskonzept mit drei Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 48 bis 60 Gy bei nur einem Patienten (2,6 %) eine radiogene Pneumonitis CTC II-II beobachtet. Die Autoren halten eine  $V15 < 35$  % für angemessen zur Vorbeugung dieser Nebenwirkung. Bei peripheren Metastasen wurde von CTC III Toxizitäten infolge der anatomischen Nähe zu Thorax und zur Haut berichtet. Zur Vermeidung von Hautreaktionen wurde eine Dosis von 21 Gy in drei Fraktionen als Grenzwert in das Protokoll aufgenommen. [41] Zur Vorbeugung von Thoraxwandsymptomen, wie Schmerzen und Rippenfrakturen, wurde von Dunlap et al. für ein Fraktionierungskonzept aus drei bis fünf Fraktionen eine  $V30 < 30$  cm<sup>3</sup> empfohlen. [180] Norihisa et al. zeigten ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil zwischen den Fraktionierungskonzepten 4 x 12 Gy bis 48 Gy bzw. 5 x 12 Gy bis 60 Gy. CTC I und II Nebenwirkungen wurden bei den beiden Konzepten in 72 % vs. 63 % und 11 % vs. 13 % beobachtet. Grad III Nebenwirkungen wurden in nur 3 % beobachtet und Grad  $>$  III traten nicht auf. [209] Rieber et

al. konnten als statistisch signifikanten Einflussfaktor für das Auftreten von Nebenwirkungen die BED im Isozentrum herausstellen ( $p=0,006$ ). [39]

In einer Studie von Kelly et. al, bei der 37 Patienten mit initialem Stadium I-IV eine Re-Bestrahlung mittels SBRT erhielten, entwickelten 12 Patienten (33 %) CTC III Nebenwirkungen. Davon wurden bei sieben Patienten eine Pneumonitis, bei drei Patienten eine Ösophagitis und bei jeweils zwei Patienten Thoraxwandulcera bzw. Husten festgestellt. Eine CTC II Pneumonitis wurde bei elf Patienten festgestellt. Insgesamt lag die Rate an symptomatischen Pneumonitiden bei 50 %. Interessanterweise traten die Pneumonitiden signifikant häufiger bei out-of-field Rezidiven auf ( $p=0,03$ ). Thoraxwandschmerzen traten vermehrt (aber nicht statistisch signifikant) bei in-field Rezidiven auf. Ein Einfluss u.a. der Tumorgroße, einer zentralen Tumorlokalisation oder der Bestrahlungsdosis konnte nicht gezeigt werden. [194] Es gibt Studien, die vermuten, dass die Sensibilität zur Entstehung einer radiogenen Pneumonitis bei bereits bestrahlten Patienten aufgrund der bereits fibrösen Veränderungen infolge der Vorbestrahlung sinkt. [211] In dieser Arbeit wurden keine vermehrten Strahlennebenwirkungen nach stereotaktischer Bestrahlung bereits vorbelasteter Bereiche beobachtet.

Keines der überprüften Parameter konnte sich als statistisch signifikant auf das Auftreten von Akut- bzw. Spätnebenwirkungen in dieser Arbeit herausstellen. Lediglich die Größe des PTV bzw. des CTV war im Median bei den aufgetretenen Spätnebenwirkungen größer ( $185,721 \text{ cm}^3$  vs.  $87,905 \text{ cm}^3$  bzw.  $64,535 \text{ cm}^3$  vs.  $19,865 \text{ cm}^3$ ).

## 6 Zusammenfassung

Die stereotaktische Bestrahlung von Malignomen der Lunge und von Lungenmetastasen hat sich in den letzten Jahrzehnten zunehmend als effektive und zugleich nebenwirkungsarme Behandlungsmethode in der Tumorthherapie etabliert. In dieser monoinstitutionellen Arbeit wurden retrospektiv die Ergebnisse dieser Behandlungsform bei 80 Patienten, die zwischen April 2012 und Mai 2015 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock behandelt wurden, analysiert und mit denen der hierzu bisher zur Verfügung stehenden Literatur verglichen. Im Rahmen der strukturierten Auswertung erfolgte eine Unterteilung in zwei Patientengruppen: Gruppe 1 (n=36) umfasst Patienten mit Bronchialkarzinomen in den UICC Stadien I und II, Gruppe 2 (n=44) Patienten mit Bronchialkarzinomen in den UICC Stadien III und IV, Patienten mit Lungenmetastasen und mit Rezidivtumoren. Die Fraktionierungskonzepte waren in beiden Gruppen heterogen und wurden in Abhängigkeit von Tumorlokalisation und -größe gewählt. Die Einzeldosen lagen zwischen 5-15 Gy und wurden in 3-8 Fraktionen appliziert. Daraus resultierten biologisch effektive Dosen im PTV zwischen 38 Gy und 113 Gy. Der Nachbeobachtungszeitraum in der Gruppe 1 war im Median 20,5 Monate und in der Gruppe 2 14 Monate. Untersucht wurden jeweils die Parameter lokale und systemische Kontrolle, Gesamtüberleben, tumorspezifisches und krankheitsfreies Überleben sowie therapieassoziierte Nebenwirkungen. Ziel dieser Arbeit war außerdem die Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Behandlungsergebnisse und damit deren zukünftig frühzeitige Berücksichtigung bei der Entscheidung für die jeweils zur Verfügung stehenden verschiedenen Therapieoptionen.

In beiden Patientengruppen wurde eine mit der aktuellen Literatur vergleichbare hohe lokale Kontrolle von 87,3 % bzw. 92,6 % nach einem Jahr und 82,9 % nach zwei Jahren erreicht. Als relevante Parameter im Hinblick auf die lokale Kontrolle werden in einer Vielzahl von Studien die Tumorgöße bzw. Größe der Bestrahlungsvolumina sowie die Höhe der BED mit höheren Kontrollraten bei kleineren Tumoren und einer  $BED \geq 100$  Gy genannt. Den Zusammenhang zwischen der Größe des CTV bzw. PTV und der lokalen Tumorkontrolle bestätigte auch die Analyse der Patientengruppe 1 in dieser Arbeit. Eine Auswirkung der Höhe der BED konnte in beiden Gruppen nur tendenziell aufgezeigt werden. Hinsichtlich der Tumorlokalisation zentral vs. peripher erbrachte die Auswertung in Gruppe 2 eine höhere lokale Kontrolle bei peripheren Tumoren. Eine mögliche Erklärung ist, dass durch die anatomische Distanz zu zentralen, dosislimitierenden Strukturen höhere Dosiskonzepte mit höherer BED gewählt werden können. Ein solcher Zusammenhang wird auch in der Literatur beschrieben. An tumorbezogenen Faktoren erwies sich in beiden Gruppen das Plattenepithelkarzinom als ungünstige Histologie. In Gruppe 1 zeigte sich außerdem der Vergleich der Differenzierungsgrade G1 und G2 gegenüber unbekanntem Grading als nachteilig.

Die systemische Kontrolle in Gruppe 1 lag mit 79,7 % nach einem Jahr und 67,3 % nach zwei Jahren erwartungsgemäß über der in Gruppe 2 mit 55 % und 35,8 %. Die Ergebnisse von Gruppe 1 liegen dennoch unter den in der Literatur beschriebenen systemischen Kontrollraten. Eine Erklärung könnte darin liegen, dass nicht alle Patienten vor Einleitung der Strahlentherapie ein Staging mittels PET-CT erhielten. Möglicherweise wäre es mit dieser Untersuchung durch die hohe Sensitivität und Spezifität der PET-Methode zu einem Upgrading gekommen und die Patienten nicht mehr dieser Gruppe zuzuordnen gewesen. Wie auch für die lokale Kontrolle werden in der Literatur als relevante Parameter auf die systemische Kontrolle die Tumorgöße und die BED genannt. Die Tumorgöße stellte sich in dieser Arbeit nicht als signifikant heraus. Ein Einfluss der Höhe der BED zeigte sich in Gruppe 2 nur in Einzelanalysen als statistisch signifikant. Das Behandlungsschema 3 x 12,5 Gy bis 37,5 Gy auf die das PTV umschließende 60 % Isodose (BED 84 Gy) erwies sich in Gruppe 1 und das Schema 5 x 7 Gy bis 35 Gy auf die 80 % Isodose (BED 60 Gy) in Gruppe 2 als ungünstig gegenüber den anderen Fraktionierungsschemata. In beiden Gruppen war die systemische Erkrankung der Patienten signifikant der Kausalzusammenhang bei der Analyse der Todesursachen. An patientenbezogenen vorteilhaften Prognosefaktoren zeigten sich das männliche Geschlecht, ein jüngeres Patientenalter (mit Ausnahme der Altersdekade 50-59 Jahre) sowie ein Karnofsky-Index  $\geq 80$  %.

Die Gesamtüberlebensraten nach einem und zwei Jahren sind in Gruppe 1 bzw. 2 mit 80,1 % und 57,1 % bzw. 72,1 % und 47,8 % vergleichbar mit der Literatur. Auch hier werden in den Studien als beeinflussende Parameter die Tumorgöße sowie die BED aufgezeigt. Die Größe des CTV bzw. PTV war ausschließlich in Gruppe 1 entscheidend, in Gruppe 2 war die BED nur in Einzelanalysen statistisch relevant. Die Altersdekade 80-89 Jahre zeigte in beiden Gruppen und das Alter im Median  $>73$  Jahren in Gruppe 1 einen statistisch signifikanten Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens. In Gruppe 2 stellten sich das SCLC sowie undifferenzierte Karzinome (G4) als ungünstige Faktoren heraus.

Das tumorspezifische Überleben lag in Gruppe 1 bzw. 2 mit 88,6 % und 66,2 % bzw. 72,1 % und 51 % über den Gesamtüberlebensraten. Dies resultiert daraus, dass in Gruppe 1 bei 31 % und in Gruppe 2 bei 9 % eine nicht-tumorbedingte Todesursache vorlag. Dennoch liegt das tumorspezifische Überleben in Gruppe 1 etwas unter dem in der Literatur Beschriebenen. Für die an unbekannter Ursache verstorbenen Patienten (25 %) wurden allerdings für die Berechnung des tumorspezifischen Überlebens auch eine tumorbedingte Todesursache angenommen, sodass hieraus die Abweichung erklärt werden könnte. Die auf das Gesamtüberleben relevanten Parameter erwiesen sich auch auf das tumorspezifische Überleben statistisch signifikant. Zusätzlich war in Gruppe 2 auch der Karnofsky-Index von Bedeutung.

Die Analyse des krankheitsfreien Überlebens erbrachte in Gruppe 1 bzw. 2 nach einem und zwei Jahren Ergebnisse von 54,3 % und 44,8 % bzw. 38,2 % und 22,3 %. In der Literatur wird von höheren krankheitsfreien Überlebensraten für Patienten mit Bronchialkarzinomen in den frühen Stadien I und II berichtet. Auch hierfür könnte das nicht immer durchgeführte Staging mittels PET-CT eine Erklärung sein. In beiden Gruppen zeigte sich bei Patienten, deren Todesursache tumorbedingt war, ein signifikant kürzeres krankheitsfreies Überleben. Weitere prognostisch günstige Faktoren in Gruppe 1 waren kleinere Bestrahlungsvolumina, Tumoren unbekannten Gradings sowie eine periphere Tumorlokalisation. In Gruppe 2 waren die prognostisch günstigen Parameter ein jüngerer Patientenalter (Ausnahme 50-59 Jahre), ein Karnofsky-Index > 80 % und die BED in Einzelanalysen.

Die Nebenwirkungsraten waren in beiden Gruppen von der Anzahl und der Intensität gemessen an der CTC-Klassifikation gering. Dies zeigte sich sowohl bei den Akut- (Gruppe 1: 8,3 %, Gruppe 2: 29,8 %) als auch den Spätreaktionen (Gruppe 1: 11,1 %, Gruppe 2: 8,5 %). Es traten während des Beobachtungszeitraums keine Nebenwirkungen gemäß CTC  $\geq$  III auf. Die in einigen Studien beschriebenen statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Höhe der BED, der Tumorgroße sowie -lokalisation und der Nebenwirkungsrate bestätigten sich in dieser Arbeit zwar nicht, aber es zeigten sich Tendenzen zu verstärkten radiogenen Nebenwirkungen bei größeren Zielvolumina.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die stereotaktische Bestrahlung von malignen Tumoren der Lunge im frühen und späten Stadium und auch von Lungenmetastasen eine sichere und zugleich nebenwirkungsarme Methode ist und damit sowohl mit kurativer Indikation als auch in palliativen Situationen einen hohen Stellenwert hat. Das Erreichen einer hohen BED ist offensichtlich von besonderer Bedeutung für die Prognose neben der Tumorgroße, der Lokalisation und der Kenntnis der tatsächlichen Stadienzugehörigkeit des jeweiligen Patienten. Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich außerdem mit denen in der Literatur hinsichtlich der Überlegenheit der stereotaktischen gegenüber der konventionellen Bestrahlung bei Bronchialkarzinomen in frühen Stadien und bei Metastasen. Die Ergebnisse der Studien bezüglich des Vergleiches der Stereotaxie mit der operativen Behandlung sind kontrovers und die wenigen vorliegenden prospektiven Studien wurden frühzeitig geschlossen. Die stereotaktische Strahlenbehandlung stellt jedoch insbesondere für inoperable Patienten und auch für Patienten, die eine Operation ablehnen, eine gute Behandlungsalternative dar. Zukünftig werden weitere Studien erforderlich sein, um die stereotaktische Strahlentherapie unter bestimmten Voraussetzungen auch für operable Patientengruppen zu etablieren.

## 7 Thesen

- I. Die extrakranielle stereotaktische Strahlenbehandlung (**SBRT**) ist eine Behandlungsform, bei der hohe Strahlendosen in einem einzeitigen (sog. Radiochirurgie) oder hypofraktionierten Konzept hochpräzise und mit steilem Dosisgradienten zur Schonung umliegender Strukturen appliziert wird.
- II. Die SBRT stellt besondere Herausforderungen an die Bestrahlungsplanung und -technik sowie die Patientenlagerung und -fixierung.
- III. Zu den Indikationen für die SBRT gehören insbesondere Bronchialkarzinome in frühen Stadien und Lungenmetastasen unterschiedlicher Tumorentität.
- IV. Das Bronchialkarzinom wurde in Deutschland im Jahr 2014 bei rund 476.000 Menschen diagnostiziert. Es stellt unter den Krebstodesursachen die häufigste Tumorentität bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen dar. Die Prognose ist mit einem 5-Jahresüberleben von etwa 15 % bei Männern und 20 % bei Frauen ungünstig.
- V. Ziel dieser retrospektiven monoinstitutionellen Arbeit war die Auswertung der SBRT hinsichtlich Indikation, Durchführung und Ergebnissen bei pulmonalen Läsionen.
- VI. Die Behandlungsergebnisse wurden hinsichtlich lokaler und systemischer Kontrolle, Gesamtüberleben (OS), tumorspezifischem Überleben (CSS), krankheitsfreiem Überleben (DFS) und Nebenwirkungen analysiert und mögliche Einflussfaktoren auf die verschiedenen Parameter untersucht. Die Ergebnisse wurden mit der aktuellen Literatur verglichen.
- VII. Die SBRT wurde zwischen April 2012 und Mai 2015 bei 80 Patienten angewendet. Für die Auswertung erfolgte die Unterteilung in zwei Patientengruppen: **Gruppe 1** umfasst Bronchialkarzinome in den frühen Stadien I und II (n=36), **Gruppe 2** in den späten Stadien III und IV, Metastasen und Rezidive von Bronchialkarzinomen (n=44).
- VIII. Die **lokale Kontrolle** erbrachte in beiden Gruppen mit 82,9 % nach zwei Jahren vergleichbare Resultate mit der Literatur. Der relevanteste Einflussfaktor auf die lokale Kontrolle war die Größe der Bestrahlungsvolumina und damit indirekt die Tumorgroße. Die BED zeigte sich nur in Einzelanalysen als statistisch signifikant. In Gruppe 2 war auch die Tumorlokalisation zugunsten peripherer Tumoren relevant.
- IX. Die **systemische Kontrolle** in Gruppe 1 lag mit 79,7 % nach einem Jahr und 67,3 % nach zwei Jahren über der in Gruppe 2 mit 55 % und 35,8 %. Für Bronchialkarzinome in den Stadien I und II wurden in der Literatur höhere systemische Kontrollraten nach einem bzw. zwei Jahren von 85-89 % bzw. 77-87 % beschrieben. Ein nicht regelhafter Einsatz der PET-CT im Rahmen des Staging könnte eine Erklärung hierfür sein. In beiden Patientengruppen konnten verschiedene Fraktionierungskonzepte als nachteilig gegenüber anderen herausgestellt werden. Prognosefaktoren in Gruppe 2 waren patientenbezogene Faktoren, wie Geschlecht, Alter und der Karnofsky-Index.

- X. Das **OS** nach einem und zwei Jahren in Gruppe 1 bzw. 2 ist mit 80,1 % und 57,1 % bzw. 72,1 % und 47,8 % vergleichbar mit der Literatur. Die Größe der Bestrahlungsvolumina war ausschließlich in Gruppe 1 von Bedeutung, in Gruppe 2 war die BED nur in Einzelanalysen statistisch relevant. An patientenbezogenen Faktoren waren in beiden Gruppen ein hohes Alter und an tumorbezogenen Faktoren in Gruppe 2 das SCLC sowie undifferenzierte Karzinome (G4) ungünstige Parameter.
- XI. Das **CSS** lag in Gruppe 1 bzw. 2 mit 88,6 % und 66,2 % bzw. 72,1 % und 51 % über dem OS. Dies resultiert aus der nicht-tumorbedingten Todesursache bei 31 % in Gruppe 1 und 9 % in Gruppe 2. Die für das OS relevanten Prognosefaktoren waren auch für das CSS relevant. Zusätzlich stellte sich in Gruppe 2 der Karnofsky-Index als statistisch signifikant auf das CSS heraus.
- XII. Das **DFS** lag in Gruppe 1 bzw. 2 nach einem bzw. zwei Jahren bei 54,3 % und 44,8 % bzw. 38,2 % und 22,3 %. Für Bronchialkarzinome in den Stadien I und II wurde in der Literatur mit 80-83 % bzw. 62,5-72 % ein höheres DFS erzielt. Auch hier könnte ein Zusammenhang mit dem nicht routinemäßigen Einsatz der PET-CT zum Staging eine Erklärung sein. Als prognostisch günstige Faktoren zeigte die Analyse in der Gruppe 1 kleinere Bestrahlungsvolumina, Tumoren unbekannten Gradings sowie eine periphere Tumorlokalisation. In Gruppe 2 waren dies diese ein jüngeres Patientenalter (Ausnahme 50-59 Jahre), ein Karnofsky-Index > 80 % und die BED in Einzelanalysen.
- XIII. Die **Nebenwirkungsraten** waren in beiden Patientengruppen sowohl von der Anzahl als auch der Intensität gering. Akut- bzw. Spättoxizitäten wurden in Gruppe 1 und 2 bei 8,3 % bzw. 11,1 % und 29,8 % bzw. 8,5 % der Patienten beobachtet. Nebenwirkungen CTC  $\geq$  III traten in keinem der Patientenkollektive auf. Die Analyse erbrachte keine statistisch signifikanten Einflussfaktoren auf die Nebenwirkungen. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz zu weniger Nebenwirkungen bei kleineren Bestrahlungsvolumina.
- XIV. Zu den in der Literatur herausstechenden Prognosefaktoren gehören die Tumorgröße und -ausdehnung sowie die Dosisescalation (BED  $\geq$  100 Gy). Aufgrund der Dosislimitation durch zentrale Risikostrukturen stellt auch die Lage des Tumors häufig einen Einflussfaktor dar. Diese Parameter konnten in dieser Arbeit zum Teil bestätigt werden.
- XV. Die SBRT ist eine effektive und nebenwirkungsarme Behandlungsmethode sowohl für primäre Lungenkarzinome als auch -metastasen. Insbesondere für inoperable Patienten und Patienten, die eine Operation ablehnen, stellt sie eine gute Behandlungsalternative dar. Der SBRT wird eine Überlegenheit gegenüber der konventionellen Radiotherapie bei Bronchialkarzinomen in frühen Stadien und bei Metastasen zugeschrieben. Der Vergleich mit der OP wird kontrovers diskutiert. Da diesbezüglich prospektive Studien fehlen bzw. die hierzu existierenden Studien frühzeitig geschlossen wurden, besteht hier weiterer Forschungsbedarf.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AJCC.....	American Joint Committee on Cancer
BED.....	Biologisch Effektive Dosis
CSS.....	Tumorspezifisches Überleben, Cancer specific survival
CT.....	Computertomographie, Computertomographie
CTC.....	Common Toxicity Criteria
CTV.....	Clinical Target Volume, Clinical Target Volume
DEGRO.....	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DFS.....	Krankheitsfreies Überleben, Disease free survival
FDG-PET.....	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Therapie
FFF.....	Flattening Filter-Free
IASLC.....	International Association for the Study of Lung Cancer
IGRT.....	Image Guided Radiotherapy
IMRT.....	Intensity Modulated Radiotherapy
ITV.....	Internal Target Volume
MLC.....	Multileaf Collimator
MRT.....	Magnetresonanztomographie
NSCLC.....	Non-small Cell Lung Cancer
NSE.....	Neuronenspezifische Enolase
OS.....	Gesamtüberleben, Overall survival
PET.....	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV.....	Planning Target Volume, Planning Target Volume
SBRT.....	Stereotactic Body Radiation therapy
SCLC.....	Small Cell Lung Cancer
UICC.....	Union internationale contre le cancer
VALG.....	Veterans Administration Lung Cancer Study Group
VATS.....	Videoassistierte Thorakoskopie
VMAT.....	Volume Modulated Arc Radiotherapy
WHO.....	World Health Organization



## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) [1].....	9
Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2014 [1].....	10
Abbildung 3: Patient mit einem NSCLC im UICC-Stadium IA (cT2a cN0 cM0) .....	21
Abbildung 4: Patient mit einem pulmonal metastasierten Karzinom ex pleomorphem Adenom der Glandula parotis .....	22
Abbildung 5: Lokale Kontrolle der Gruppe 1 .....	28
Abbildung 6: Einfluss der Histologie auf die lokale Kontrolle der Gruppe 1 .....	28
Abbildung 7: Einfluss des Differenzierungsgrades auf die lokale Kontrolle der Gruppe 1 .....	29
Abbildung 8: Einfluss der Größe des CTV in cm <sup>3</sup> auf die lokale Kontrolle der Gruppe 1 .....	30
Abbildung 9: Einfluss der Größe des PTV in cm <sup>3</sup> auf die lokale Kontrolle der Gruppe 1 .....	30
Abbildung 10: Systemische Kontrolle der Gruppe 1 .....	31
Abbildung 11: Einfluss der Todesursache auf die systemische Kontrolle der Gruppe 1 .....	32
Abbildung 12: Einfluss des Behandlungsschemas auf die systemische Kontrolle der Gruppe 1 .....	32
Abbildung 13: Gesamtüberleben der Gruppe 1 (n=36) .....	33
Abbildung 14: Einfluss des Alters in Dekaden auf das Gesamtüberleben der Gruppe 1 .....	34
Abbildung 15: Einfluss des Alters im Median (73 Jahre) auf das Gesamtüberleben der Gruppe 1 .....	34
Abbildung 16: Einfluss der Größe des CTV im Median auf das Gesamtüberleben der Gruppe 1 .....	35
Abbildung 17: Einfluss der Größe des PTV im Median auf das Gesamtüberleben der Gruppe 1 .....	35
Abbildung 18: Tumorspezifischen Überleben der Gruppe 1 .....	36
Abbildung 19: Einfluss des Alters in Dekaden auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1 .....	37
Abbildung 20: Einfluss des Alters im Median auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1 .....	37
Abbildung 21: Einfluss der Größe des CTV in cm <sup>3</sup> auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1 .....	38
Abbildung 22: Einfluss der Größe des PTV in cm <sup>3</sup> auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1 .....	38
Abbildung 23: Einfluss der Größe des CTV im Median auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1 .....	39
Abbildung 24: Einfluss der Größe des PTV im Median auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 1 .....	39
Abbildung 25: Krankheitsfreies Überleben in der Gruppe 1 .....	40
Abbildung 26: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Todesursache in der Gruppe 1 .....	41
Abbildung 27: Einfluss des Differenzierungsgrades auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1 .....	41

Abbildung 28: Einfluss der Lokalisation (zentral vs. peripher) auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1 .....	42
Abbildung 29: Einfluss der Größe des CTV in cm <sup>3</sup> auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1 .....	43
Abbildung 30: Einfluss der Größe des PTV auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1 .....	43
Abbildung 31: Einfluss der Größe des CTV im Median auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1 .....	44
Abbildung 32: Einfluss der Größe des PTV im Median auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 1 .....	44
Abbildung 33: Primärdiagnose der Metastasen .....	47
Abbildung 34: Lokale Kontrolle der Gruppe 2 .....	49
Abbildung 35: Lokale Kontrolle der Gruppe 2_Subgruppen .....	49
Abbildung 36: Einfluss der Tumorkontrolle auf die lokale Kontrolle der Gruppe 2 .....	50
Abbildung 37: Einfluss der Lokalisation auf die lokale Kontrolle_Subgruppe Metastasen .....	51
Abbildung 38: Einfluss einer BED < bzw. > 80 Gy auf die lokale Kontrolle der Gruppe 2 .....	51
Abbildung 39: Systemische Kontrolle der Gruppe 2 .....	52
Abbildung 40: Systemische Kontrolle der Gruppe 2_Subgruppen .....	53
Abbildung 41: Einfluss des Geschlechts auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2_Subgruppe Metastasen .....	53
Abbildung 42: Einfluss des Alters in Dekaden auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2 .....	54
Abbildung 43: Einfluss des Karnofsky-Index auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2 .....	55
Abbildung 44: Systemische Kontrolle in Bezug auf die Todesursache der Gruppe 2 .....	55
Abbildung 45: Systemische Kontrolle in Abhängigkeit von "lebend ausgeschieden" vs. "Tod" der Gruppe 2 .....	56
Abbildung 46: Einfluss der lokalen Kontrolle auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2 .....	57
Abbildung 47: Einfluss des Behandlungsschemas auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2 .....	57
Abbildung 48: Einfluss der BED auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2 .....	58
Abbildung 49: Einfluss der BED auf die systemische Kontrolle der Gruppe 2_Subgruppe Metastasen .....	58
Abbildung 50: Gesamtüberleben der Gruppe 2 .....	60
Abbildung 51: Gesamtüberleben Gruppe 2_Subgruppen .....	60
Abbildung 52: Einfluss des Alters in Dekaden auf das Gesamtüberleben der Gruppe 2_Subgruppe Metastase .....	61
Abbildung 53: Einfluss der Histologie auf das Gesamtüberleben der Gruppe 2 .....	61
Abbildung 54: Einfluss der Histologie auf der Gesamtüberleben der Gruppe 2_Subgruppe Stadium IV .....	62
Abbildung 55: Einfluss des Gratings auf das Gesamtüberleben der Gruppe 2_Subgruppe Stadium IV .....	62
Abbildung 56: Tumorspezifisches Überleben der Gruppe 2 .....	63
Abbildung 57: Tumorspezifisches Überleben der Gruppe 2_Subgruppen .....	64
Abbildung 58: Einfluss des Alters in Dekaden auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2_Subgruppe Metastasen .....	64

Abbildung 59: Einfluss des Karnofsky-Index auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2 .....	65
Abbildung 60: Einfluss des Karnofsky-Index auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2_Subgruppe Metastasen .....	65
Abbildung 61: Einfluss der Histologie auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2 ....	66
Abbildung 62: Einfluss der Histologie auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2_Subgruppe Stadium IV .....	66
Abbildung 63: Einfluss des Gradings auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2_Subgruppe Stadium IV .....	67
Abbildung 64: Einfluss der BED auf das tumorspezifische Überleben der Gruppe 2_Subgruppe Metastasen .....	67
Abbildung 65: Krankheitsfreies Überleben der Gruppe 2 .....	69
Abbildung 66: Krankheitsfreies Überleben der Gruppe 2_Subgruppen .....	69
Abbildung 67: Einfluss des Alters in Dekaden auf das krankheitsspezifische Überleben der Gruppe 2 .....	70
Abbildung 68: Einfluss des Karnofsky-Index auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2_Subgruppe Metastasen .....	70
Abbildung 69: Einfluss der Todesursache auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2 .....	71
Abbildung 70: Einfluss der Histologie auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2 .....	71
Abbildung 71: Einfluss der Histologie auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2_Subgruppe Stadium IV .....	72
Abbildung 72: Einfluss der systemischen Kontrolle auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2 .....	72
Abbildung 73: Einfluss der BED auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2_Subgruppe Metastasen (n=38) .....	73

## 10 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Auszug der WHO Klassifikation von Lungentumoren (2015) [64]</i> .....	11
<i>Tabelle 2: Vergleich der TNM-Klassifikationen der 7. und 8. Auflage [58, 65]</i> .....	13
<i>Tabelle 3: Stadieneinteilung [58, 65]</i> .....	14
<i>Tabelle 4: Fraktionierungsschemata und BED</i> .....	20
<i>Tabelle 5: Untersuchte Parameter</i> .....	24
<i>Tabelle 6: Patientencharakteristik der Gruppe 1</i> .....	25
<i>Tabelle 7: Tumorcharakteristik der Gruppe 1</i> .....	26
<i>Tabelle 8: Behandlungscharakteristik der Gruppe 1</i> .....	27
<i>Tabelle 9: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Gruppe 1</i> .....	31
<i>Tabelle 10: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich der systemischen Kontrolle der Gruppe 1</i> .....	33
<i>Tabelle 11: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Gruppe 1</i> .....	36
<i>Tabelle 12: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens der Gruppe 1</i> .....	40
<i>Tabelle 13: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens der Gruppe 1</i> .....	45
<i>Tabelle 14: Patientencharakteristik der Gruppe 2</i> .....	46
<i>Tabelle 15: Tumorcharakteristik der Gruppe 2</i> .....	47
<i>Tabelle 16: Behandlungscharakteristik der Gruppe 2</i> .....	48
<i>Tabelle 17: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Gruppe 2</i> .....	52
<i>Tabelle 18: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich der systemischen Kontrolle der Gruppe 2</i> .....	59
<i>Tabelle 19: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Gruppe 2</i> .....	63
<i>Tabelle 20: Übersicht der statistisch signifikanten Parameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens der Gruppe 2</i> .....	68
<i>Tabelle 21: Signifikante Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben der Gruppe 2</i> .....	74

# 11 Anhang

Reports of Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage NSCLC									
Author	No. of patients	Fractionation schedules	BED [Gy]	Median follow-up(mo)	LC [%]	DC [%]	OS [%]	CSS [%]	DFS [%]
<b>RTOG 0236</b> <b>Timmerman, Paulus et. al 2010 [117]</b> (prospective, inoperable)	59 enrolled 55 evaluable	3 x 18 Gy (54 Gy total)	151	34,3 (range 4,8-49,9)	90,6 (3 yrs)	77,9 (3 yrs)	55,8 (3 yrs)	-	48,3 (3 yrs)
<b>RTOG 0236</b> <b>Timmerman, Hu et. al 2018 [128]</b> (prospective, inoperable)	59 enrolled 55 evaluable	3 x 18 Gy (54 Gy total)	151	48	80 (5 yrs) 74,5 (5 yrs, locoregional)	76,4 (5 yrs) T1: 81,8 T2: 54,5	40 (5 yrs)	-	25,5 (5 yrs)
<b>RTOG 0618</b> <b>Timmerman, Paulus et al. 2018 [33]</b> (prospective, operable)	33 accrued 26 evaluable T1: 23 T2: 3	3 x 18 Gy (54 Gy total)	151	48,1 (range 15,4-73,7)	96 (4 yrs) 88 (4 yrs, locoregional)	88 (4 yrs)	56 (4 yrs)	-	57 (4 yrs)
<b>JCOG 0403</b> <b>Nagata, Hiraoka et al. 2015 [37]</b> (prospective, inoperable, operable)	164 Inop.: 100 Op.: 64	4 x 12 Gy (48 Gy total)	106	Inop.: 47 (range 39-57) Op.: 67 (range 58-72)	Inop.: 87,3 (3 yrs) Op.: 85,4 (3 yrs)	-	59,9 (3 yrs, inop.) 42,8 (5 yrs, inop.) 76,5 (3 yrs, op.) 54 (5 yrs, op.)	-	-
<b>Baumann, Nymann et. al 2009 [36]</b> (multiinstitutional, prospective, inoperable)	57	3 x 15 Gy (45 Gy total)	113	35 (range 4-47)	92 (3 yrs)	89 (1 yr) 87 (2 yrs) 76 (3 yrs)	86 (1 yr) 65 (2 yrs) 60 (3 yrs)	93 (1 yr) 88 (2 yrs) 88 (3 yrs)	-
<b>Fakiris, McGarry et. al. 2009 [34]</b> (prospective, inoperable)	70 T1: 34 T2: 36	T1: 3 x 20 Gy (60 Gy total) T2: 3 x 22 Gy (66 Gy total)	T1: 180 T2: 211	50,2 (range, 1,4-64,8)	88,1 (3 yrs)	-	42,7 (3 yrs)	81,7 (3 yrs)	-
<b>Ricardi, Filippi et al. 2010 [129]</b> (prospective, inoperable)	62	3 x 15 Gy (45 Gy total)	113	28 (range 9-60,7)	87,5 (3 yrs)	-	69,2 (2 yrs) 57,1 (3 yrs)	79,4 (2 yrs) 72,5 (3 yrs)	-
<b>Bral, Gevaert et al. 2011 [126]</b> (prospective, inoperable, operable)	40 Central: 17 Peripher: 23	4 x 15 Gy (central) 3 x 20 Gy (peripher) (60 Gy total)	150 180	16 (range 5-33)	97 (1 yr) 84 (2 yrs)	-	52 (2 yrs)	-	64 (2 yrs)

<b>Lindberg, Nyman et. al. 2015 [119]</b> (prospective, inoperable, operable)	57 Inop.: 53 (93%) Op.: 4 (7%)	3 x 15 Gy (45 Gy total)	113	41,5 (range 3,4-113)	79 (4 and 5 yrs)	-	30 (5 yrs)	74 (5 yrs)	-
<b>Onimaru, Fujino et al. 2008 [130]</b> (peripher, inoperable, operable)	41 T1:25 T2:16 Inop.:35 Op.: 6	4 x 10 Gy (40 Gy total) 4 x 12 Gy (48 Gy total)	80  106	27 (range 9-62)	73 (2 yrs) 57 (3 yrs)	-	64 (2 yrs) 47 (3 yrs)	73 (2 yrs) 53 (3 yrs)	-
<b>Zimmermann, Geinitz et al. 2006 [125]</b> (inoperable)	68	Median 37,5 Gy (25-40 Gy) in 3-5 fx		17 (range 3-44)	96 (1 yr) 88 (2 yrs) 88 (3 yrs)	-	83 (1 yr) 71 (2 yrs) 53 (3 yrs)	-	-
<b>Lagerwaard, Haasbeek et al. 2008 [127]</b> (review of a prospective database, inoperable, operable)	206 Inop.: 81% Op.: 19%	3 x 20 Gy 5 x 12 Gy 8 x 7,5 Gy (total 60 Gy)	180 132 105	12 (range 3-44)	98 (1 yr) 93 (2 yrs)	85 (1 yr) 77 (2 yrs)	81 (1 yr) 64 (2 yrs)	-	83 (1 yr) 68 (2 yrs)
<b>Verstegen, Lagerwaard et. al. 2011 [120]</b> (prospective, inoperable, operable)	591 Inop. 265 (69%) Op. 117 (31%) With histo: 209 Without histo: 382	3 x 20 Gy 5 x 12 Gy 8 x 7,5 Gy (total 60 Gy)	180 132 105	32,8 (with histo) 29,5 (without histo)	90,4 (with histo) 91,2 (without histo) (3 yrs)	73 (with histo) 79,6 (without histo) (3 yrs)	53,7 (with histo) 55,4(without histo) (3 yrs)	-	-
<b>Sun, Brooks et al. 2017 [121]</b> (prospective, inoperable)	65	4 x 12,5 Gy (50 Gy total)	113	86,4	91,9 (5 and 7 yrs)	89 (5 yrs) 86,2 (7 yrs)	55,7 (5 yrs) 47,5 (7 yrs)	-	-
<b>HypoFXSRT Onishi, Shirato et. al 2007 [35]</b> (retrospective, inoperable, operable)	257 Inop.: 158 Op.: 99	Total dose 18-75 Gy in 1-22 fx	Median 111 (range 60-180)	38 (range 2-128)	BED>100Gy 84,2 BED<100Gy 36,5 (5 yrs)	-	56,8 (3 yrs) 47,2 (5 yrs) BED>100Gy 53,9 BED<100Gy 19,7 (5 yrs)	-	-
<b>Uematsu, Shioda et al. 2001 [44]</b> (inoperable, operable)	50 Inop.: 21 Op.: 29 T1: 24 T2: 26	50-60 Gy in 5-10 fx	-	36 (range 22-60)	94 (3 yrs)	-	66 (3 yrs) 86 (3 yrs, op.)	88 (3 yrs) 86 (3 yrs, op.)	-

<b>Grills, Hope et al. 2012 [42]</b> (multiinstitutional, retrospective, prospective, inoperable, operable)	505 Inop.: 87% Op.: 13%	Median 54 Gy (range 20-64 Gy) in 3 fx (range 1-15)	Median 132 (range 60-180)	19 (range 1-88)	94 (2 yrs) BED $\geq$ 105Gy : 96 BED<105Gy :85 91 (3 yrs)	80 (2 yrs)	60 (2 yrs)	87 (2 yrs)	-
<b>Fernandez, Grills 2020 [118]</b> (multiinstitutional, inoperable, operable)	701 Inop.: 87,9% Op.: 12,1%	Median 54 Gy (range 26-60 Gy) in 3 fx (range 1-10)	Median 144 (range 60-180)	44 (range 24-137) Cave: min. 2 yrs	93,6 (3 yrs) 89,5 (5 yrs)	85,7 (3 yrs) 80,3 (5 yrs)	83,8 (3 yrs) 60,6 (5 yrs)	93,1 (3 yrs) 86,7 (5 yrs)	69 (3 yrs) 45,5 (5 yrs)
<b>Sahin, Atalar et al. 2020 [124]</b> (multiinstitutional retrospective, inoperable)	431	Median: 54 Gy in 3 fx (range 30-70 Gy in 1-10 fx)	Median 151 (range 48-180)	27 (range 1-115)	97,1 (1 yr) 92,6 (2 yrs) 91,2 (3 yrs)	-	92,6 (1 yr) 80,6 (2 yrs) 72,7 (3 yrs)	-	-

<b>Reports of Stereotactic Body Radiotherapy vs. Surgery for Early Stage NSCLC</b>									
<b>Author</b>	<b>No. of patients</b>	<b>Fractionation scheme / Surgery</b>	<b>BED [Gy]</b>	<b>Median follow-up(mo)</b>	<b>LC [%]</b>	<b>DC [%]</b>	<b>OS [%]</b>	<b>CSS [%]</b>	<b>DFS [%]</b>
<b>Chang, Senan et al. 2015 [122]</b> (Data from STARS and ROSEL Trial (both prospective phase 3 trials, closed early due to slow accrual))	58 (31 SABR, 27 Surgery)	STARS: 54 Gy in 3 fx (peripher lesions) 50 Gy in 4 fx (central lesions) ROSEL: 54 Gy in 3 fx or 60 Gy in 12 fx	STARS: 113-151 ROSEL: 113-132	40,2 (range 0-47,3) (SABR) 35,4 (range 18,9-40,7) (surgery)	SBRT: 96 Surgery: 100 (3 yrs) p=0,44	SABR: 97 Surgery: 91 (3 yrs) p=0,42	SBRT: 95 Surgery: 79 (3 yrs) p=0,037  STARS: p=0,0067 ROSEL: p=0,78	-	-
<b>Grills, Mangona et al. 2010 [149]</b> (retrospective)	124 (58 SBRT, 69 surgery)	48 Gy in 4 fx or 60 Gy in 5 fx  Wedge resection (open or VATS)	105 or 132	30	SBRT: 96 Surgery: 80 (2,5 yrs) p=0,07	SBRT: 81 Surgery: 79 (2,5 yrs) p>0,16	SBRT: 72 Surgery: 87 (2,5 yrs) p=0,01	SABR: 94 Surgery: 93 (2,5 yrs) p=0,53	-
<b>Matsuo, Chen et al. 2014 [47]</b> (retrospective)	180 (115 SBRT, 65 Sublobar resection)  After PSM 53 each	48 Gy in 4 fx (1 patient 56 in 4 fx, 5 patients 60 Gy in 8 fx, 1 patient 60 Gy in 4 fx)  39 wedge resection	106 (134, 105, 180)	80,4 (SBRT) 63,6 (surgery)	After PSM SBRT: 71,7 Surgery: 85,9 (5 yrs) p=0,059	After PSM SBRT: 64,1 Surgery: 63,9 (5 yrs) p=0,674	SBRT: 40,3 Surgery: 60,5 (5 yrs) (p=0,008)  After PSM SBRT: 40,4	-	-

		26 segment-ectomy					Surgery: 55,6 (5 yrs) p=0,124		
<b>Hamaji, Chen et al. 2015 [48]</b> (retrospective)	517 (104 SBRT, 413 Surgery) After PSM: 41 each	48 Gy in 4 fx (1 patient 56 in 4 fx, 4 patients 60 Gy in 8 fx)  VATS-Lobectomy	106 (134, 105)	55 (range 0,5-129) After PSM: 48 (range 5-120)	p<0,0001 After PSM: p=0,0019	p<0,0001 After PSM: p<0,0001	SBRT: 60,2 Surgery: 86,1 (3 yrs)  SBRT: 40,6 Surgery: 78,3 (5 yrs)  SBRT: 29,9 Surgery: 71,8 (10 yrs) p<0,0001  After PSM SBRT: 52,7 Surgery: 80,1 (3 yrs)  SBRT: 37,3 Surgery: 68,5 (5 yrs)  SBRT: 20,7 Surgery: 61,6 (10 yrs) p=0,0016	SBRT: 71,5 Surgery: 90,4 (3 yrs)  SBRT: 57,6 Surgery: 83,8 (5 yrs)  SBRT: 46,5 Surgery: 80,8 (10 yrs) p<0,0001  After PSM SBRT: 71,5 Surgery: 94,5 (3 yrs)  SBRT: 56,7 Surgery: 83,5 (5 yrs)  SBRT: 17,2 Surgery: 83,5 (10 yrs) p=0,0015	-
<b>Nakagawa, Negoro et al. 2014 [165]</b> (retrospective)	218 (35 SBRT, 183 surgery)  ≥75 years	48 Gy in 4-6 fx 50 Gy in 4-5 fx 60 Gy in 8 fx  Pneumectomy (n=2) Lobectomy (n=154) Segmentectomy (n=23) Wedge resection (n=4)	86,4-112,5	45±21,6 (SBRT) 41,2±22,3 (surgery)	SBRT: 60 Surgery: 40 p=0,587	-	SBRT: 73,7 Surgery: 82,4 (3 yrs)  SBRT: 43,8 Surgery: 67,6 (5 yrs) (p=0,057)	-	-



<b>Crabtree, Denlinger et al. 2010 [123]</b> (retrospective)	538 (76 SBRT, 462 Surgery)	3 x 18 Gy (54 Gy total)	151	SBRT: 19 Surgery: 31	SBRT: 89 Surgery: 94 (3 yrs) p=0,13	-	SBRT: 32 Surgery: 68 (3 yrs) p<0,0001 After PSM: SBRT: 38 Surgery: 54 (3 yrs)	SBRT: 82 Surgery: 82 (3 yrs) p=0,80	After PSM SBRT: 86 Surgery: 77 (3 yrs) p<0,69
---	-------------------------------	----------------------------	-----	-------------------------	---	---	---	---	---

Reports of Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Metastases								
Author	No. of patients	Fractionation schedules	BED [Gy]	Median follow-up(mo)	LC [%]	OS [%]	CSS [%]	DFS [%]
<b>Rusthoven, Kavanagh 2009 [41]</b> (multiinstitutional, prospective)	38 63 lesions	48-60 Gy in 3 fx	125-180	15,4 (range 6-48)	100 (1 yr) 96 (2 yrs)	39 (2 yrs)	-	-
<b>Ricardi, Filippi 2012 [46]</b> (retrospective)	61 77 lesions	1x26 (n=51) 3x14 (n=22) 4x9 (n=3)	94 112,5 79,2	20,4 (range 3-77,4)	89 (2 yrs) 83,5 (3 yrs)	66,5 (2 yrs) 52,5 (3 yrs)	75,4 (2 yrs) 67 (3 yrs)	-
<b>Rieber, Streblow 2016 [39]</b> (multicenter, retrospective)	700	Median 12,5 (range 3-33) in 3 fx (range 1-13)	Median 120 (range 23,8-275,3)	14,3 (range 0-131,9)	90,9 (1 yr) 81,2 (2 yrs)	75,1 (1 yr) 54,4 (2 yrs)	-	-
<b>Navarria, Ascolese 2014 [40]</b> (prospective)	76 118 lesions	Peripheral: 4 x 12 Gy Peripheral (diameter ≤2cm): 3 x 20Gy Central: 8 x 7,5Gy	106  180  105	20 (range 6-45)	95 (1 yr) 89 (2 and 3 yrs)	84,1 (1 yr) 73 (2 and 3 yrs)	85 (1 yr) 75 (2 and 3 yrs)	-
<b>Nuytens, van der Voort van Zyp 2015 [38]</b>	30 57 lesions 11 central 23 peripheral	Peripheral: 3 x 20 Gy Small peripheral: 1 x 30 Gy Central: 5 x 12 Gy Mediastinal: 7 x 8 Gy	180  120  132  101	36 (range, 4-60)	79 (1 yr) Central: 100 Peripheral: 60 Gy: 91 Peripheral 30 Gy: 74 (2 yrs)	63 (2 yrs) 38 (4 yrs)	-	17 Corrected: 33 (2 yrs)
<b>Singh, Chen 2014 [182]</b> (retrospective)	34	Median 50 Gy (range, 40-60 Gy) in 5 fx	72-132	16,7 (range 2,4-54)	93 (1 yr) 88 (2 yrs) 80 (3 yrs)	62 (1 yr) 44 (2 yrs) 23 (3 yrs)	-	-
<b>Kalinauskaite, Tinhofer 2020 [184]</b> (retrospective, SFRS, fSBRT)	52 94 lesions	SFRS: Median: 24 Gy (range, 17-26) fSBRT:	46,1- 93,6	21 (range, 3-68)	Entire group: 84 (1 yr) 71 (2 yrs) SFRS: 89 (1 yr)	84 (1 yr) 71 (2 yrs)	-	-

		Median 45 Gy (range 20-60) in 2-12 fx	Most: 72-124,8		83 (2 yrs) fSBRT: 75 (1 yr) 59 (2 rs) CRC vs. Non-CRC Metastases: 59 vs. 90 (1 yr) 46 vs. 80 (2 yrs)			
<b>Pasalic, Lu 2020 [185]</b> (retrospective)	317 406 lesions	most 50 Gy in 4 fx Central close to critical structures: 70 Gy in 10 fx	112,5-119	23,3 (range 0,3-150)	97,1 (1 yr) 92 (2 yrs)	88,2 (1 yr) 70 (2 yrs) 59,2 (3 yrs)	-	-
<b>Binkley, Trakul 2015 [43]</b> (retrospective)	77 122 lesions	The 2 most used schedules: 1 x 25 Gy (small tumours) 50 Gy in 4 fx (large tumours, GTV > 12 cm³)	87,5-112,5	22 (3-68)	91,3 (1 yr) 83,8 (2 yrs)  CRC vs. Non-CRC Metastases: 95,6 vs. 74,5 (1 yr) 90.1 vs. 57,8 (2 yrs)	93,7 (1 year) 74,6 (2 years)	-	-
<b>Siva, MacManus 2010 [183]</b> (review, SRS, fSBRT)	334 (fSBRT) 564 lesions 154 (SRS) 174 lesions	SRS: 1 x 15-30 Gy fSBRT: 33 Gy in 6 fx – 60 Gy in 3 fx	SRS 37,5-120 SBRT: 51,2-180	SRS: 9-22 SBRT: 8,2-44	fSBRT: 77,9 (2 yrs) SRS: 78,8 (2 yrs)	fSBRT: 53,7 SRS: 50,3 (2 yrs)	-	-

## 12 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Aufl, Berlin
2. Wulf J, Herfarth K, Ernst I, Schulz U, Dieckmann K, Georg D, Hädinger U, Holy R, Zimmermann F, Strassmann G, Alheit H, Herrmann T (2006) Leitlinie der DEGRO. Extrakranielle Stereotaktische Radiotherapie (ESRT)
3. Wannenmacher M, Wenz F, Debus J (Hrsg) (2013) Strahlentherapie, 2. Aufl. Springer, Berlin
4. Deutsches Institut für Normung (2004) Spezielle Bestrahlungseinrichtungen-Teil 1: Perkutane stereotaktische Bestrahlung, Kennmerkmale und besondere Prüfmethode (DIN-6875-1). Beuth Verlag GmbH, Berlin
5. Lo SS, Teh BS, Lu JJ, Schefter TE (Hrsg) (2013) Stereotactic Body Radiation Therapy. Medical Radiology. Springer, Berlin, Heidelberg
6. Sauer R (2010) Strahlentherapie und Onkologie, 5. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
7. Stöver I, Feyer P (2010) Praxismanual Strahlentherapie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
8. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, Sauer O (2014) Definition of stereotactic body radiotherapy. Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 190(1):26–33. doi:10.1007/s00066-013-0450-y
9. Willich (2018) Definition-Stereotaxie\_DE\_Final
10. Schlegel W, Grosu A-L (2009) Stereotaktische Strahlentherapie. In: Bamberg M, Nüsslin F (Hrsg) Grundlagen, 2. Aufl. Zuckschwerdt, München, S 43–56
11. Leksell L (1951) The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 102(4):316–319
12. Rexed B, Mair W, Sourander P, Larsson B, Leksell L (2010) Effect of high energy protons on the brain of the Rabbit. *Acta Radiologica* 53(4):289–299. doi:10.3109/00016926009171677
13. Kjellberg RN, Shintani A, Frantz AG, Kliman B (1968) Proton-beam therapy in acromegaly. *N Engl J Med* 278(13):689–695. doi:10.1056/NEJM196803282781301
14. Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, Wang C, Linfoot JH (1962) Heavy-particle irradiation in neoplastic and neurologic disease. *J Neurosurg* 19:717–722. doi:10.3171/jns.1962.19.9.0717
15. Lyman JT, Howard J (1977) Dosimetry and instrumentation for helium and heavy ions. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics* 3:81–85. doi:10.1016/0360-3016(77)90231-0
16. Lindquist (1995) Gamma Knife Radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 5(3):197–202. doi:10.1054/SRAO00500197
17. Larsson B, Lidén K, Sarby B (1974) Irradiation of small structures through the intact skull. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 13(6):512–534
18. Adler JR, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL (1997) The Cyberknife. A frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 69(1-4 Pt 2):124–128. doi:10.1159/000099863
19. Strahlenschutzkommission (2010) Physikalisch-technische Qualitätssicherung in der Strahlentherapie - Vorschläge zur Prüfung des gesamten Behandlungssystems. Empfehlung der Strahlenschutzkommission, S 1–60
20. DGMP D (2018) Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT)
21. Zhou C, Bennion N, Ma R, Liang X, Wang S, Zvolanek K, Hyun M, Li X, Zhou S, Zhen W, Lin C, Wahl A, Zheng D (2017) A comprehensive dosimetric study on switching from a Type-B to a Type-C dose algorithm for modern lung SBRT. *Radiat Oncol* 12(1):80. doi:10.1186/s13014-017-0816-x

22. Deutsches Institut für Normung DIN 6875-2. Spezielle Bestrahlungseinrichtungen-Teil 2: perkutane stereotaktische Bestrahlung-Konstanzprüfungen
23. Krukemeyer MG, Wagner. Wolfgang (Hrsg) (2004) Strahlenmedizin. Ein Leitfaden für den Praktiker. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin
24. 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 Oncol* 34(6):861–870
25. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, Mathews LA, Mahajan A, Allen PK, Weinberg JS, Brown BW, Wang XS, Woo SY, Cleeland C, Maor MH, Rhines LD (2007) Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 7(2):151–160. doi:10.3171/SPI-07/08/151
26. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, Mayr NA, Wang JZ, Papiez L, Teh BS, McGarry RC, Cardenes HR, Timmerman RD (2010) Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol* 7(1):44–54. doi:10.1038/nrclinonc.2009.188
27. Ishiyama H, Teh BS, Lo SS, Mathews T, Blanco A, Amato R, Ellis RJ, Mayr NA, Paulino AC, Xu B, Butler BE (2011) Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Future Oncol* 7(9):1077–1086. doi:10.2217/fon.11.86
28. Lo SS, Fakiris AJ, Teh BS, Cardenes HR, Henderson MA, Forquer JA, Papiez L, McGarry RC, Wang JZ, Li K, Mayr NA, Timmerman RD (2009) Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Expert Rev Anticancer Ther* 9(5):621–635. doi:10.1586/era.09.15
29. Mayr NA, Huang Z, Sohn JW, Lo SS, Teh BS, Lu JJ, Grecula JC, Kunos C (2011) Emerging application of stereotactic body radiation therapy for gynecologic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 11(7):1069–1075. doi:10.1586/era.11.81
30. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM, Fisher GA, Quon A, Dessler TS, Norton J, Greco R, Yang GP, Koong AC (2008) Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(3):678–686. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.01.051
31. Siddiqui F, Raben D, Lu JJ, Grecula JC, Lo SS, Huang Z, Mayr NA, Teh BS, Yao M (2011) Emerging applications of stereotactic body radiation therapy for head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 11(9):1429–1436. doi:10.1586/era.11.110
32. Svedman C, Sandström P, Pisa P, Blomgren H, Lax I, Kälkner K-M, Nilsson S, Wersäll P (2006) A prospective Phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 45(7):870–875. doi:10.1080/02841860600954875
33. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore EM, Edelman MJ, Galvin J, Straube WL, La Nedzi, McGarry RC, Robinson CG, Schiff PB, Chang G, Loo BW, Bradley JD, Choy H (2018) Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer: Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol* 4(9). doi:10.1001/jamaoncol.2018.1251
34. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, Timmerman R (2009) Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(3):677–682. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.042
35. 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. *J Thorac Oncol* 2(7 Suppl 3):S94-100. doi:10.1097/JTO.0b013e318074de34

36. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson KA, Lund JA, Morhed E, Nilsson K, Levin N, Paludan M, Sederholm C, Traberg A, Wittgren L, Lewensohn R (2009) Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *J Clin Oncol* 27(20). doi:10.1200/JCO.2008.21.5681
37. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shioyama Y, Onimaru R, Kozuka T, Kunieda E, Saito T, Nakagawa K, Hareyama M, Takai Y, Hayakawa K, Mitsunashi N, Ishikura S (2015) Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93(5):989–996. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.07.2278
38. Nuyttens JJ, van Voort Zyp NCMG, Verhoef C, Maat A, van Klaveren RJ, van der Holt B, Aerts J, Hoogeman M (2015) Stereotactic body radiation therapy for oligometastases to the lung: a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91(2):337–343. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.10.021
39. Rieber J, Streblow J, Uhlmann L, Flentje M, Duma M, Ernst I, Blanck O, Wittig A, Boda-Heggemann J, Krempien R, Lohaus F, Klass ND, Eble MJ, Imhoff D, Kahl H, Petersen C, Gerum S, Henkenberens C, Adebahr S, Hass P, Schrader E, Wendt TG, Hildebrandt G, Andratschke N, Sterzing F, Guckenberger M (2016) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group "stereotactic radiotherapy". *Lung Cancer* 97:51–58. doi:10.1016/j.lungcan.2016.04.012
40. Navarria P, Ascolese AM, Tomatis S, Cozzi L, Rose F de, Mancosu P, Alongi F, Clerici E, Lobefalo F, Tozzi A, Reggiori G, Fogliata A, Scorsetti M (2014) Stereotactic body radiotherapy (sbirt) in lung oligometastatic patients: role of local treatments. *Radiat Oncol* 9(1):91. doi:10.1186/1748-717X-9-91
41. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, Pugh TJ, Kane M, Gaspar LE, Schefter TE (2009) Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 27(10):1579–1584. doi:10.1200/JCO.2008.19.6386
42. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, Kestin LL, Werner-Wasik M, Di Yan, Sonke J-J, Bissonnette J-P, Wilbert J, Xiao Y, Belderbos J (2012) A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 7(9):1382–1393. doi:10.1097/JTO.0b013e318260e00d
43. Binkley MS, Trakul N, Jacobs LR, Eyben R von, Le Q-T, Maxim PG, Loo BW, Shultz DB, Diehn M (2015) Colorectal Histology Is Associated With an Increased Risk of Local Failure in Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92(5):1044–1052. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.04.004
44. Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y, Wong JR, Kusano S (2001) Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. A 5-year experience. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 51(3):666–670. doi:10.1016/S0360-3016(01)01703-5
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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(5):1427–1431. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.034

46. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Ragona R, Mantovani C, Giglioli F, Botticella A, Ciammella P, Iftode C, Buffoni L, Ruffini E, Scagliotti GV (2012) Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 75(1):77–81. doi:10.1016/j.lungcan.2011.04.021
47. Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, Kawaguchi A, Ueki N, Nagata Y, Sonobe M, Morita S, Date H, Hiraoka M (2014) Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis. *Eur J Cancer* 50(17):2932–2938. doi:10.1016/j.ejca.2014.09.006
48. Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, Kawaguchi A, Morita S, Ueki N, Sonobe M, Nagata Y, Hiraoka M, Date H (2015) Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 99(4):1122–1129. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.11.009
49. Deng H-Y, Wang Y-C, Ni P-Z, Li G, Yang X-Y, Lin Y-D, Liu L-X (2017) Radiotherapy, lobectomy or sublobar resection? A meta-analysis of the choices for treating stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 51(2):203–210. doi:10.1093/ejcts/ezw272
50. Versteegen NE, Oosterhuis JWA, Palma DA, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, Mollema R, van Tets WF, Warner A, Joosten JJA, Amir MI, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S (2013) Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol* 24(6):1543–1548. doi:10.1093/annonc/mdt026
51. Parrott S, Godfrey C, Raw M, West R, McNeill A (1998) Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health Educational Authority. *Thorax* 53 Suppl 5 Pt 2:1-38
52. Doll R, HILL AB (1950) Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *Br Med J* 2(4682):739–748
53. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jöckel K-H, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabein H, Rösch F, Whitley E, Wichmann H-E, Zambon P (2001) Lung cancer and cigarette smoking in Europe. An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 91(6):876–887
54. International Agency for Research on Cancer (Hrsg) (2004) Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Bd 83, Lyon
55. Doll R, Peto R (1978) Cigarette smoking and bronchial carcinoma. Dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 32(4):303–313
56. Stuschke M, Pöttgen C, Stamatis G (2009) Lunge und Mediastinum. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg) *Klinik*, 2. Aufl. Zuckschwerdt, München, S 690–738
57. National Cancer Institute (US) (2002) PDQ Cancer Information Summaries. Cigarette Smoking: Health Risks and How to Quit (PDQ®): Patient Version, Bethesda (MD)
58. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al (2010) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 64 Suppl 2:1-164. doi:10.1055/s-0029-1243837
59. Popper H, Soltermann A, Bubendorf L, Petersen I (2012) Lunge. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe HH, Moch H (Hrsg) *Pathologie*, 5. Aufl. Urban & Fischer in Elsevier, München, S 475–519

60. Herold G (Hrsg) (2018) Innere Medizin 2018. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Gerd Herold, Köln
61. Giuliani L, Favalli C, Syrjänen K, Ciotti M (2007) Human Papillomavirus Infections in Lung Cancer. Detection of E6 and E7 Transcripts and Review of the Literature. *Anticancer Research* 27:2697–2704
62. Ho JC, Wong MP, Lam WK (2006) Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Respirology* 11(5):539–545. doi:10.1111/j.1440-1843.2006.00910.x
63. Subramanian J, Govindan R (2007) Lung cancer in never smokers. A review. *J Clin Oncol* 25(5):561–570. doi:10.1200/JCO.2006.06.8015
64. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I (2015) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 10(9):1243–1260. doi:10.1097/JTO.0000000000000630
65. Wittekind C (Hrsg) (2017) TNM - Klassifikation maligner Tumoren, 8. Aufl. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
66. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH (2004) The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 100(1):1–5. doi:10.1002/cncr.11898
67. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe (2018) S3-Leitlinie Lungenkarzinom: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0-Februar 2018, S 1–417
68. Kay FU, Kandathil A, Batra K, Saboo SS, Abbara S, Rajiah P Revisions to the Tumor, Node, Metastasis staging of lung cancer (8th edition): Rationale, radiologic findings and clinical implications. *World Journal of Radiology* 2017(9):269–279
69. Nicholson AG, Tsao MS, Travis WD, Patil DT, Galateau-Salle F, Marino M, Dacic S, Beasley MB, Butnor KJ, Yatabe Y, Pass HI, Rusch VW, Detterbeck FC, Asamura H, Rice TW, Rami-Porta R (2018) Eighth Edition Staging of Thoracic Malignancies. Implications for the Reporting Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. doi:10.5858/arpa.2017-0245-RA
70. Dorothy J. Giroux MS, Ramón Rami-Porta MD, Kari Chansky MS, John J. Crowley PhD, Patti A. Groome PhD, Pieter E. Postmus MD, PhD, Valerie Rusch MD, Jean-Paul Sculier MD, Frances A. Shepherd MD, Leslie Sobin MD, Peter Goldstraw MB F (2009) The IASLC Lung Cancer Staging Project. Data Elements for the Prospective Project. *Journal of Thoracic Oncology* Juni 2009(6):679–683
71. Drings P, Hasse J, Hermanek P, Wagner G (2003) Klassifikation maligner Thoraxtumoren. Lunge · Pleura · Mediastinum. Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin, Heidelberg
72. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, Hirsch FR, Ihde DC, Jassem J, Karrer K, Herbert Maurer L, Osterlind K, van Houtte P (1989) Staging and prognostic factors in small cell lung cancer. A consensus report. *Lung Cancer* 5(4-6):119–126. doi:10.1016/0169-5002(89)90156-6
73. Spiro SG, Rorth M (1988) Clinical features. In: Hoogstraten B, Addis BJ, Hansen HH, Martini N, Spiro SG (Hrsg) Lung tumors. Lung, Mediastinum, Pleura, and Chest Wall. Springer, Berlin, S 55–62
74. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, Huber RM, Pirker R, Pöttgen C, Pritzkeleit R, Stöhlmacher-Williams J, Thomas M, Ukena D, Wolf M, Wörmann

- BJ, Wolf J (2015) Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) Leitlinie, Berlin, S 1–47. [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de)
75. Riede U-N, Costabel U (2004) Respiratorisches System. In: Riede U-N, Werner M, Schäfer H-E (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pathologie. 168 Tabellen, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 575–647
  76. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K, Naidich DP, Patz EF, Hartman TE, Muhm JR, Weaver AL (2000) Lung nodule enhancement at CT. Multicenter study. *Radiology* 214(1):73–80. doi:10.1148/radiology.214.1.r00ja1473
  77. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M (1994) Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 8(1):37–42
  78. McCloud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA, Moore EH, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC (1992) Bronchogenic carcinoma. Analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 182(2):319–323. doi:10.1148/radiology.182.2.1732943
  79. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, McNeil BJ (1991) CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma. Report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 178(3):705–713. doi:10.1148/radiology.178.3.1847239
  80. Dales RE, Stark RM, Raman S (1990) Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 141(5 Pt 1):1096–1101. doi:10.1164/ajrccm/141.5\_Pt\_1.1096
  81. Kauczor H-U, Drings P, Ley S (2006) Bronchialkarzinom. In: Layer G, van Kaick G, Delorme S (Hrsg) Radiologische Diagnostik in der Onkologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 67–115
  82. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK (2001) Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions. A Meta-analysis. *JAMA* 285(7):914–924. doi:10.1001/jama.285.7.914
  83. Rowell NP, Williams CJ (2001) Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD002935. doi:10.1002/14651858.CD002935
  84. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD (2006) Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 24(19):2998–3006. doi:10.1200/JCO.2005.04.6110
  85. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350(4):351–360. doi:10.1056/NEJMoa031644
  86. Eberhardt WE, Albain KS, Pass H, Putnam JB, Gregor A, Assamura H, Mornex F, Senan S, Belderbos J, Westeel V, Thomas M, van Schil P, Vansteenkiste J, Manegold C, Mirimanoff RO, Stuschke M, Pignon J, Rocmans P, Shepherd FA (2003) Induction treatment before surgery for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 42 Suppl 1:S9-14
  87. Sher DJ (2017) Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 7:281. doi:10.3389/fonc.2017.00281
  88. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, Weick JK, Lonchyna VA, Presant CA, McKenna RJ, Gandara DR (1995) Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer. Mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13(8):1880–1892. doi:10.1200/JCO.1995.13.8.1880



89. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, Krause B, Müller MR, Stahl M, Flasshove M, Budach V, Greschuchna D, Konietzko N, Sack H, Seeber S (1998) Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer. Mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 16(2):622–634. doi:10.1200/JCO.1998.16.2.622
90. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, Beasley KR, Livingston RB (2002) Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer. A Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 20(16):3454–3460. doi:10.1200/JCO.2002.03.055
91. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith CJ, Gandara DR, Johnson DH, Green MR, Miller RC (2005) Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC). Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *JCO* 23(16\_suppl):7014. doi:10.1200/jco.2005.23.16\_suppl.7014
92. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Perez CA (1991) N2 (clinical) non-small cell carcinoma of the lung: prospective trials of radiation therapy with total doses 60 Gy by the Radiation Therapy Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 20(1):7–12
93. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, Perez-Tamayo R, Rotman M (1987) Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy report by the radiation therapy oncology group. *Cancer* 59(11):1874–1881. doi:10.1002/1097-0142(19870601)59:11<1874::AID-CNCR2820591106>3.0.CO;2-Z
94. Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, Brown GS, Concannon J, Rotman M, Seydel HG (1980) A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the radiation therapy oncology group. *Cancer* 45(11):2744–2753. doi:10.1002/1097-0142(19800601)45:11<2744::AID-CNCR2820451108>3.0.CO;2-U
95. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M (1999) Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol* 52(2):137–148
96. Ruyscher D de, Wanders R, van Baardwijk A, Dingemans A-MC, Reymen B, Houben R, Bootsma G, Pitz C, van Eijsden 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). *J Thorac Oncol* 7(10):1547–1555. doi:10.1097/JTO.0b013e318262caf6
97. Navarria P, Pessina F, Cozzi L, Ascolese AM, Rose F de, Fogliata A, Franzese C, Franceschini D, Tozzi A, D'Agostino G, Comito T, Iftode C, Maggi G, Reggiori G, Bello L, Scorsetti M (2016) Hypo-fractionated stereotactic radiotherapy alone using volumetric modulated arc therapy for patients with single, large brain metastases unsuitable for surgical resection. *Radiat Oncol* 11. doi:10.1186/s13014-016-0653-3
98. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 280(17):1485–1489
99. Scorsetti M, Alongi F, Filippi AR, Pentimalli S, Navarria P, Clerici E, Castiglioni S, Tozzi A, Reggiori G, Mancosu P, Ricardi U (2012) Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a

- retrospective analysis of 34 patients. *Acta Oncol* 51(5):618–623.  
doi:10.3109/0284186X.2011.652738
100. Collen C, Christian N, Schallier D, Meysman M, Duchateau M, Storme G, Ridder M de (2014) Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 25(10):1954–1959. doi:10.1093/annonc/mdl370
  101. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, Yang JN, Selek U, Gning I, Liu P, Allen PK, Azeem SS, Brown PD, Sharp HJ, Weksberg DC, Cleeland CS, Chang EL (2012) Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology* 13(4):395–402. doi:10.1016/S1470-2045(11)70384-9
  102. Deberne M, Ropert S, Billemont B, Daniel C, Chapron J, Goldwasser F (2014) Inaugural bone metastases in non-small cell lung cancer: a specific prognostic entity? *BMC Cancer* 14:416. doi:10.1186/1471-2407-14-416
  103. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, Johnson DH, Shulman L, Shepherd F, Deschamps C, Livingston RB, Gandara D (2007) Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas. Long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 25(3):313–318. doi:10.1200/JCO.2006.08.2826
  104. Earl HM, Rudd RM, Spiro SG, Ash CM, James LE, Law CS, Tobias JS, Harper PG, Geddes DM, Erant D (1991) A randomised trial of planned versus as required chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 64(3):566–572
  105. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, Stephen Krauss MLB, Durant JR (1979) The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 44(2):406–413. doi:10.1002/1097-0142(197908)44:2<406::AID-CNCR2820440206>3.0.CO;2-1
  106. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, Kato H (2005) Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 129(5):977–983. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.05.030
  107. Wada H, Yokomise H, Tanaka F, Hirata T, Fukuse T, Bando T, Inui K, Ike O, Mizuno H, Hitomi S (1995) Surgical treatment of small cell carcinoma of the lung: advantage of preoperative chemotherapy. *Lung Cancer* 13(1):45–56. doi:10.1016/0169-5002(95)00474-F
  108. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, Meert AP, Vermeylen P, Sculier JP (2000) A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 30(1):23–36
  109. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP (2000) Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 83(1):8–15. doi:10.1054/bjoc.2000.1164
  110. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, Gerstner JB, Maksymiuk A, Levitt R, Mailliard JA, Tazelaar HD, Hillman S, Jett JR (1999) Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 17(9):2681–2691. doi:10.1200/JCO.1999.17.9.2681
  111. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson DH (1999) Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited

- small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340(4):265–271. doi:10.1056/NEJM199901283400403
112. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341(7):476–484. doi:10.1056/NEJM199908123410703
  113. Pelayo AM, Gallego RÓ, X, Bonfill, Cosp, Agra VY (1996) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK
  114. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, Groen HJ, Karnicka H, Lewinski T, van Meerbeeck J, Clerico M, Gregor A, Curran D, Sahmoud T, Kirkpatrick A, Giaccone G (2000) Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18(19):3400–3408. doi:10.1200/JCO.2000.18.19.3400
  115. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S (2007) Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357(7):664–672. doi:10.1056/NEJMoa071780
  116. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, Aleksandrovic J, Radosavljevic-Asic G (1999) Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 17(7):2092–2099. doi:10.1200/JCO.1999.17.7.2092
  117. 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. *JAMA* 303(11):1070–1076. doi:10.1001/jama.2010.261
  118. Fernandez C, Grills IS, Ye H, Hope AJ, Guckenberger M, Mantel F, Kestin LL, Belderbos J, Werner-Wasik M (2020) Stereotactic Image Guided Lung Radiation Therapy for Clinical Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Long-Term Report From a Multi-Institutional Database of Patients Treated With or Without a Pathologic Diagnosis. *Pract Radiat Oncol* 10(4):e227–e237. doi:10.1016/j.prro.2019.12.003
  119. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Källskog V, Hoyer M, Lund JÅ, Lax I, Wersäll P, Karlsson K, Friesland S, Lewensohn R (2015) Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT - the Nordic experience. *Acta Oncol* 54(8):1096–1104. doi:10.3109/0284186X.2015.1020966
  120. Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Senan S (2011) Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother Oncol* 101(2):250–254. doi:10.1016/j.radonc.2011.09.017
  121. 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 2 clinical trial. *Cancer* 123(16):3031–3039. doi:10.1002/cncr.30693
  122. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, Groen HJM, McRae SE, Widder J, Feng L, van den Borne BEEM, Munsell MF, Hurkmans C, Berry DA, van Werkhoven E, Kresl JJ, Dingemans A-M, Dawood O, Haasbeek CJA, Carpenter LS, Jaeger K de, Komaki R, Slotman BJ, Smit EF, Roth JA (2015) Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer. A pooled analysis of two

- randomised trials. *The Lancet Oncology* 16(6):630–637. doi:10.1016/S1470-2045(15)70168-3
123. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naqa I, Zoole J, Krupnick AS, Kreisel D, Patterson GA, Bradley JD (2010) Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 140(2):377–386. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.12.054
  124. Sahin B, Atalar B, Kaytan Saglam E, Akgun Z, Abacioglu U, Arifoglu A, Ozyar E, Yaprak G, Ozseker Isik N, Guney Y, Caglar HB, Karaman S, Igdem S, Selek U, Berber T, Oner Dincbas F, Sengoz M, Yucel S, Demiral AN, Akyurek S (2020) Prognostic factors in medically inoperable early stage lung cancer patients treated with stereotactic ablative radiation therapy (SABR): Turkish Radiation Oncology Society Multicentric Study. *Clin Respir J*. doi:10.1111/crj.13240
  125. Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, Thamm R, Nieder C, Schratzenstaller U, Molls M (2006) Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol* 45(7):796–801. doi:10.1080/02841860600913210
  126. Bral S, Gevaert T, Linthout N, Versmessen H, Collen C, Engels B, Verdries D, Everaert H, Christian N, Ridder M de, Storme G (2011) Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80(5):1343–1349. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.056
  127. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S (2008) Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(3):685–692. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.053
  128. Timmerman RD, Hu C, Michalski JM, Bradley JC, Galvin J, Johnstone DW, Choy H (2018) Long-term Results of Stereotactic Body Radiation Therapy in Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 4(9):1287–1288. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1258
  129. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, Mantovani C, Borasio P, Scagliotti GV, Ragona R (2010) Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 68(1):72–77. doi:10.1016/j.lungcan.2009.05.007
  130. Onimaru R, Fujino M, Yamazaki K, Onodera Y, Taguchi H, Katoh N, Hommura F, Oizumi S, Nishimura M, Shirato H (2008) Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 70(2):374–381. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.043
  131. Mehta M, Scrimger R, Mackie R, Paliwal B, Chappell R, Fowler J (2001) A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 49(1), 23-33. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 49(1):23–33. doi:10.1016/S0360-3016(00)01374-2
  132. Casamassima F, Masi L, Bonucci I, Polli C, Menichelli C, Gulisano M, Pacini S, Aterini S, Cavedon C (2008) Relevance of biologically equivalent dose values in outcome evaluation of stereotactic radiotherapy for lung nodules. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 71(1):145–151. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.036
  133. Baumann P, Nyman J, Lax I, Friesland S, Hoyer M, Rehn Ericsson S, Johansson K-A, Ekberg L, Morhed E, Paludan M, Wittgren L, Blomgren H, Lewensohn R (2006) Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol* 45(7):787–795. doi:10.1080/02841860600904862

134. Koto M, Takai Y, Ogawa Y, Matsushita H, Takeda K, Takahashi C, Britton KR, Jingu K, Takai K, Mitsuya M, Nemoto K, Yamada S (2007) A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 85(3):429–434. doi:10.1016/j.radonc.2007.10.017
135. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Niibe Y, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Kozuka T, Arimoto T, Hara R, Itami J, Araki T (2011) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(5):1352–1358. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751
136. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, Rubenstein JH, Salenius S, Rashid M, Dosani RA, Mestas G, Siegel AD, Chadha TT, Chandrhasa T, Hannan SE, Bhat SB, Metke MP (1992) Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lungs: Results and implications for future treatment strategies. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 24(1):3–9. doi:10.1016/0360-3016(92)91013-d
137. Kupelian PA, Komaki R, Allen P (1996) Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 36(3):607–613. doi:10.1016/S0360-3016(96)00364-1
138. Sibley M.D. GS, Jamieson M.D. PTA, Marks M.D. LB, Anscher M.D. MS, Prosnitz M.D. LR (1998) Radiotherapy Alone for Medically Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: The Duke Experience. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 40(1), 149-154. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 40(1):149–154. doi:10.1016/S0360-3016(97)00589-0
139. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S (1997) Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I nonsmall cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 38(3):521–525. doi:10.1016/s0360-3016(97)00098-9
140. Sandler HM, Curran WJ, Turrisi AT (1990) The influence of tumor size and pre-treatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 19(1):9–13. doi:10.1016/0360-3016(90)90127-6
141. Willner J, Baier K, Caragiani E, Tschammler A, Flentje M (2002) Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 52(2):382–389. doi:10.1016/S0360-3016(01)01823-5
142. Rosenzweig KE, Fox JL, Yorke E, Amols H, Jackson A, Rusch V, Kris MG, Ling CC, Leibel SA (2005) Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 103(10):2118–2127. doi:10.1002/cncr.21007
143. Kaskowitz L, Graham MV, Emami B, Halverson KJ, Rush C (1993) Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 27(3), 517-523. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 27(3):517–523. doi:10.1016/0360-3016(93)90374-5
144. Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, Katin MJ, Blitzer PH, Salenius SA, Dosani RA, Rashid M, Mestas G, Hannan SE, Chadha TT, Bhat SB, Siegel AD, Chandrhasa T, Metke MP (1993) Local control in medically inoperable lung cancer: An analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 27(3):507–516. doi:10.1016/0360-3016(93)90373-4
145. Zhang HX, Yin WB, Li Zhang J, Yang ZY, Zhang ZM, Wang M, Chen DF, Gu XZ (1989) Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 14(2):89–94. doi:10.1016/0167-8140(89)90052-2

146. Qiao X, Tullgren O, Lax I, Sirzén F, Lewensohn R (2003) The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 41(1):1–11. doi:10.1016/S0169-5002(03)00152-1
147. Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T, Chesson B, Herschtal A, Vanevski M, Rezo A, Elder C, Skala M, Wirth A, Wheeler G, Lim A, Shaw M, Schofield P, Irving L, Solomon B, Nedev N, Le H (2019) Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 20(4):494–503. doi:10.1016/S1470-2045(18)30896-9
148. Li C, Wang L, Wu Q, Zhao J, Yi F, Xu J, Wei Y, Zhang W (2020) A meta-analysis comparing stereotactic body radiotherapy vs conventional radiotherapy in inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 99(34):e21715. doi:10.1097/MD.00000000000021715
149. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, Wloch J, Ye H, Kestin LL (2010) Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28(6):928–935. doi:10.1200/JCO.2009.25.0928
150. McGarry RC, Papiez L, Williams M, Whitford T, Timmerman RD (2005) Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma. Phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(4):1010–1015. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.03.073
151. Nath SK, Sandhu AP, Kim D, Bharne A, Nobienky PD, Lawson JD, Fuster M, Bazhenova L, Song WY, Mundt AJ (2011) Locoregional and distant failure following image-guided stereotactic body radiation for early-stage primary lung cancer. *Radiother Oncol* 99(1):12–17. doi:10.1016/j.radonc.2011.02.006
152. Kubota K, Matsuno S, Morioka N, Adachi S, Koizumi M, Seto H, Kojo M, Nishioka S, Nishimura M, Yamamoto H (2015) Impact of FDG-PET findings on decisions regarding patient management strategies: a multicenter trial in patients with lung cancer and other types of cancer. *Ann Nucl Med* 29(5):431–441. doi:10.1007/s12149-015-0963-9
153. Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM, McCaughan BC, Fulham MJ (2004) Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22(12):2357–2362. doi:10.1200/JCO.2004.04.126
154. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, Qian Y, Li C, Yang J (2013) Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 132(2):E37–47. doi:10.1002/ijc.27779
155. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, Ewing M, Abdulrahman R, DesRosiers C, Williams M, Fletcher J (2006) Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 24(30). doi:10.1200/JCO.2006.07.5937
156. Nyman J, Johansson K-A, Hultén U (2006) Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer--mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer* 51(1):97–103. doi:10.1016/j.lungcan.2005.08.011
157. Gauden S, Ramsay J, Tripcony L (1995) The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 108(5):1278–1282. doi:10.1378/chest.108.5.1278
158. Mountain CF (1997) Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111(6):1710–1717. doi:10.1378/chest.111.6.1710
159. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, Tsubota N (2004) Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer. Time trends in 1465

- consecutive patients undergoing complete resection. *Ann Thorac Surg* 77(6):1926-1930. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.01.002
160. Jeon HW, Kim Y-D, Kim KS, Sung SW, Park HJ, Park JK (2014) Sublobar resection versus lobectomy in solid-type, clinical stage IA, non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol* 12:215. doi:10.1186/1477-7819-12-215
  161. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K (2007) Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132(3 Suppl):234S-242S. doi:10.1378/chest.07-1378
  162. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF (1995) Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60(2):466-472. doi:10.1016/0003-4975(95)00169-I
  163. Dong B, Wang J, Xu Y, Hu X, Shao K, Li J, Zheng L, Chen M, Cao J (2019) Comparison of the Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy versus Surgical Treatment for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer after Propensity Score Matching. *Transl Oncol* 12(8):1032-1037. doi:10.1016/j.tranon.2019.04.015
  164. Zheng X, Schipper M, Kidwell K, Lin J, Reddy R, Ren Y, Chang A, Lv F, Orringer M, Spring Kong F-M (2014) Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90(3):603-611. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.055
  165. Nakagawa T, Negoro Y, Matsuoka T, Okumura N, Dodo Y (2014) Comparison of the outcomes of stereotactic body radiotherapy and surgery in elderly patients with cT1-2N0M0 non-small cell lung cancer. *Respir Investig* 52(4):221-226. doi:10.1016/j.resinv.2014.01.002
  166. Timmerman RD, Hu C, Michalski J, Straube W, Galvin J, Johnstone D, Bradley J, Barriger R, Bezjak A, Videtic GM, Nedzi L, Werner-Wasik M, Chen Y, Komaki RU, Choy H (2014) Long-term Results of RTOG 0236: A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 90(1):S30. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.135
  167. Ma L, Xiang J (2016) Clinical outcomes of video-assisted thoracic surgery and stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Thorac Cancer* 7(4):442-451. doi:10.1111/1759-7714.12352
  168. Zhang B, Zhu F, Ma X, Tian Y, Cao D, Luo S, Xuan Y, Liu L, Wei Y (2014) Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 112(2):250-255. doi:10.1016/j.radonc.2014.08.031
  169. Lee PC, Nasar A, Port JL, Paul S, Stiles B, Chiu Y-L, Andrews WG, Altorki NK (2013) Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 96(3):951-60; discussion 960-1. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.04.104
  170. Xia T, Li H, Sun Q, Wang Y, Fan N, Yu Y, Li P, Chang JY (2006) Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(1):117-125. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.013
  171. Stauder MC, Macdonald OK, Olivier KR, Call JA, Lafata K, Mayo CS, Miller RC, Brown PD, Bauer HJ, Garces YI (2011) Early pulmonary toxicity following lung stereotactic body radiation therapy delivered in consecutive daily fractions. *Radiother Oncol* 99(2):166-171. doi:10.1016/j.radonc.2011.04.002
  172. Nagata Y, Wulf J, Lax I, Timmerman R, Zimmermann F, Stojkovski I, Jeremic B (2011) Stereotactic radiotherapy of primary lung cancer and other targets: results of consultant meeting of the International Atomic Energy Agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(3):660-669. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.004

173. Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, Matsuo Y, Norihisa Y, Onishi H, Shirato H (2009) Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(2):343–347. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.087
174. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, Garces YI, Pu AT, Singh AK, Videtic GM, McGarry RC, Iyengar P, Pantarotto JR, Urbanic JJ, Sun AY, Daly ME, Grills IS, Sperduto P, Normolle DP, Bradley JD, Choy H (2019) Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 37(15):1316–1325. doi:10.1200/JCO.18.00622
175. Haasbeek CJA, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S (2011) Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 6(12):2036–2043. doi:10.1097/JTO.0b013e31822e71d8
176. Chang JY, Balter PA, Dong L, Yang Q, Liao Z, Jeter M, Bucci MK, McAleer MF, Mehran RJ, Roth JA, Komaki R (2008) Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(4):967–971. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.08.001
177. Forquer JA, Fakiris AJ, Timmerman RD, Lo SS, Perkins SM, McGarry RC, Johnstone PAS (2009) Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiother Oncol* 93(3):408–413. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.018
178. Welsh J, Thomas J, Shah D, Allen PK, Wei X, Mitchell K, Gao S, Balter P, Komaki R, Chang JY (2011) Obesity increases the risk of chest wall pain from thoracic stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(1):91–96. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.022
179. Voroney J-PJ, Hope A, Dahele MR, Purdie TG, Purdy T, Franks KN, Pearson S, Cho JBC, Sun A, Payne DG, Bissonnette J-P, Bezjak A, Brade AM (2009) Chest wall pain and rib fracture after stereotactic radiotherapy for peripheral non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 4(8):1035–1037. doi:10.1097/JTO.0b013e3181ae2962
180. Dunlap NE, Cai J, Biedermann GB, Yang W, Benedict SH, Sheng K, Scheffer TE, Kavanagh BD, Lamer JM (2010) Chest wall volume receiving 30 Gy predicts risk of severe pain and/or rib fracture after lung stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(3):796–801. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.027
181. Videtic GM, Paulus R, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, Timmerman RD, Komaki RR, Urbanic JJ, Stephans KL, Yom SS, Robinson CG, Belani CP, Iyengar P, Ajlouni MI, Gopaul DD, Gomez Suescun JB, McGarry RC, Choy H, Bradley JD (2019) Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 103(5):1077–1084. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.11.051
182. Singh D, Chen Y, Hare MZ, Usuki KY, Zhang H, Lundquist T, Joyce N, Schell MC, Milano MT (2014) Local control rates with five-fraction stereotactic body radiotherapy for oligometastatic cancer to the lung. *J Thorac Dis* 6(4):369–374. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.03
183. Siva S, MacManus M, Ball D (2010) Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J Thorac Oncol* 5(7):1091–1099. doi:10.1097/JTO.0b013e3181de7143
184. Kalinauskaite GG, Tinhofer II, Kufeld MM, Kluge AA, Grün AA, Budach VV, Senger CC, Stromberger CC (2020) Radiosurgery and fractionated stereotactic body radiotherapy for



- patients with lung oligometastases. *BMC Cancer* 20(1):404. doi:10.1186/s12885-020-06892-4
185. Pasalic D, Lu Y, Betancourt-Cuellar SL, Taku N, Mesko SM, Bagley AF, Chance WW, Allen PK, Tang C, Antonoff MB, Balter PA, Mehran RJ, Welsh JW, Liao Z, Gomez D, Erasmus JJ, Nguyen Q-N (2020) Stereotactic ablative radiation therapy for pulmonary metastases: Improving overall survival and identifying subgroups at high risk of local failure. *Radiother Oncol* 145:178–185. doi:10.1016/j.radonc.2020.01.010
  186. Hörner-Rieber J, Bernhardt D, Blanck O, Duma M, Eich HT, Gerum S, Gkika E, Hass P, Henkenberens C, Herold H-U, Hildebrandt G, Imhoff D, Kahl H, Janssen S, Jurianz K, Krempien R, Lautenschläger SF, Lohaus F, Mueller A-C, Petersen C, Sackerer I, Scafa D, Schrader E, Uhlmann L, Wittig A, Guckenberger M (2019) Long-term Follow-up and Patterns of Recurrence of Patients With Oligometastatic NSCLC Treated With Pulmonary SBRT. *Clin Lung Cancer* 20(6):e667-e677. doi:10.1016/j.clcc.2019.06.024
  187. Franceschini D, Cozzi L, Rose F de, Navarria P, Franzese C, Comito T, Iftode C, Tozzi A, Di Brina L, Ascolese AM, Clerici E, D'Agostino G, Fogliata A, Scorsetti M (2017) Role of stereotactic body radiation therapy for lung metastases from radio-resistant primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 143(7):1293–1299. doi:10.1007/s00432-017-2373-y
  188. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, Aoki Y, Koike N, Takeda T (2011) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother Oncol* 101(2):255–259. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.033
  189. Helou J, Thibault I, Poon I, Chiang A, Jain S, Soliman H, Erler D, Yeung L, Cheung P (2017) Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Pulmonary Metastases: Histology, Dose, and Indication Matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98(2):419–427. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.093
  190. Jingu K, Matsushita H, Yamamoto T, Umezawa R, Ishikawa Y, Takahashi N, Katagiri Y, Takeda K, Kadoya N (2018) Stereotactic Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat* 17:1533033818794936. doi:10.1177/1533033818794936
  191. Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, Okunieff P (2008) A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 112(3):650–658. doi:10.1002/cncr.23209
  192. Ricco A, Davis J, Rate W, Yang J, Perry D, Pablo J, D'Ambrosio D, Sharma S, Sundararaman S, Kolker J, Creach KM, Lanciano R (2017) Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient Registry's experience. *Radiat Oncol* 12(1):35. doi:10.1186/s13014-017-0773-4
  193. Ahmed KA, Scott JG, Arrington JA, Naghavi AO, Grass GD, Perez BA, Caudell JJ, Berglund AE, Welsh EA, Eschrich SA, Dilling TJ, Torres-Roca JF (2018) Radiosensitivity of Lung Metastases by Primary Histology and Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy Using the Genomically Adjusted Radiation Dose. *J Thorac Oncol* 13(8):1121–1127. doi:10.1016/j.jtho.2018.04.027
  194. Kelly P, Balter PA, Rebuena N, Sharp HJ, Liao Z, Komaki R, Chang JY (2010) Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(5):1387–1393. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.070
  195. Lodeweges JE, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Groen HJM, Langendijk JA, Widder J (2017) Long-term Outcome of Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases. *J Thorac Oncol* 12(9):1442–1445. doi:10.1016/j.jtho.2017.05.015

196. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJM, Langendijk JA (2013) Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 107(3):409–413. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.024
197. Okunieff P, Petersen AL, Philip A, Milano MT, Katz AW, Boros L, Schell MC (2006) Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol* 45(7):808–817. doi:10.1080/02841860600908954
198. Filippi AR, Guerrera F, Badellino S, Ceccarelli M, Castiglione A, Guarneri A, Spadi R, Racca P, Ciccone G, Ricardi U, Ruffini E (2016) Exploratory Analysis on Overall Survival after Either Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases from Colorectal Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 28(8):505–512. doi:10.1016/j.clon.2016.02.001
199. Hof H, Hoess A, Oetzel D, Debus J, Herfarth K (2007) Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlenther Onkol* 183(12):673–678. doi:10.1007/s00066-007-1724-z
200. Sharma A, Duijm M, Oomen-de Hoop E, Aerts JG, Verhoef C, Hoogeman M, Nuytens JJ (2019) Survival and prognostic factors of pulmonary oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncol* 58(1):74–80. doi:10.1080/0284186X.2018.1521986
201. Borm KJ, Oechsner M, Schiller K, Peeken JC, Dapper H, Münch S, Kroll L, Combs SE, Duma MN (2018) Prognostische Faktoren bei der stereotaktischen Strahlentherapie von Lungenmetastasen. *Strahlenther Onkol* 194(10):886–893. doi:10.1007/s00066-018-1335-x
202. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H (2007) Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 84(1):324–338. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.02.093
203. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P (2012) Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(3):878–886. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.036
204. Souhami RL, Law K (1990) Longevity in small cell lung cancer. A report to the Lung Cancer Subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. *Br J Cancer* 61(4):584–589
205. van der Gaast A, Postmus PE, Burghouts J, van Bolhuis C, Stam J, Splinter TA (1993) Long term survival of small cell lung cancer patients after chemotherapy. *Br J Cancer* 67(4):822–824
206. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H, Putnam JB (1997) Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 113(1):37–49. doi:10.1016/s0022-5223(97)70397-0
207. Casiraghi M, Pas T de, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D, Borri A, Gasparri R, Petrella F, Tessitore A, Guarize J, Donghi SM, Veronesi G, Solli P, Spaggiari L (2011) A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases". *J Thorac Oncol* 6(8):1373–1378. doi:10.1097/JTO.0b013e3182208e58
208. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P (2013) Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 20(2):572–579. doi:10.1245/s10434-012-2726-3
209. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, Mizowaki T, Yano S, Hiraoka M (2008) Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 72(2):398–403. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.01.002
210. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M (2004) Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment

approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60(1):186–196.  
doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.060

211. Tada T, Fukuda H, Matsui K, Hirashima T, Hosono M, Takada Y, Inoue Y (2005) Non-small-cell lung cancer: reirradiation for loco-regional relapse previously treated with radiation therapy. *Int J Clin Oncol* 10(4):247–250. doi:10.1007/s10147-005-0501-1

## 13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen einen herzlichen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Guido Hildebrandt, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock, für die Möglichkeit der Erstellung der Arbeit zu diesem spannenden Thema und für die ausgezeichnete Betreuung bei der Umsetzung.

Außerdem möchte ich mich bei dem gesamten Team der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock bedanken, die mich bereits während meines Wahltertials in der Strahlentherapie im Praktischen Jahr unterstützt und darüber hinaus darin bestärkt haben, Weiterbildungsassistentin zur Fachärztin für Strahlentherapie zu werden.

Besonders bedanken möchte ich mich in diesem Zusammenhang bei Herrn Dr. Felix Bock für die Anregungen und konstruktive Kritik zu meiner Arbeit. Herrn Dr. Hannes Rennau aus der medizinphysikalischen Abteilung danke ich für die illustrierten Abbildungen. Für die Unterstützung in sämtlichen organisatorischen Belangen möchte ich Frau Simone Haß meinen Dank ausdrücken.

Danken möchte ich auch meinen Mitstudenten/-innen, die mich während meines Studiums und auf meinem weiteren Weg begleitet haben. Besonderer Dank gilt Kristina Fischer.

Meinen Eltern, Dres. Marieluise und Wolfram Schaeben, sowie meinen beiden Brüdern, Andreas und Leonard Schaeben, danke ich für ihre unermüdliche Unterstützung und die Zusprüche während meines Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation. Mein tiefster Dank gilt auch Jana Röder.

## 14 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt, diese Arbeit selbstständig und unter ausschließlicher Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Quellen angefertigt zu haben.

Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Stellen sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keinem anderen Prüfungsamt vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

---

Rostock, Januar 2021, Johanna Schaeben