



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Hochpräzisionstherapie bei extrakranieller thorakaler Oligometastasierung

Lisa-Maria Künzel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Medizin (Dr.med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. Marciana-Nona Duma
2. Prof. Dr. Florian Bassermann

Die Dissertation wurde am 23.08.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 05.01.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung.....	1
1.1 Tumorerkrankungen.....	1
1.1.1 Epidemiologie Deutschland.....	1
1.2 Lungenmetastasen.....	1
1.2.1 Epidemiologie.....	1
1.2.2 Klinik.....	2
1.2.3 Diagnostik.....	3
1.3 Pulmonale Oligometastasierung.....	4
1.3.1 Definition.....	4
1.3.2 Therapie.....	5
1.3.2.1 Metastasektomie.....	5
1.3.2.2 Stereotaktische Strahlentherapie.....	7
1.3.2.3 Radiofrequenzablation.....	12
1.4 Zielsetzung.....	13
2. Material und Methoden.....	14
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	14
2.2 Datenerhebung.....	14
2.3 Daten.....	15
2.3.1 Biographische Daten.....	15
2.3.2 Prätherapeutische Daten.....	16
2.3.3 Daten aus der Therapiephase.....	17
2.3.3.1 Planungssystem.....	17
2.3.3.2 Durchführung.....	18
2.3.3.3 Behandelte Metastasen.....	18
2.3.3.4 Lungenvolumina und Lungendosis.....	18
2.3.4 Posttherapeutische Daten und Follow-up.....	19

2.4 Statistik	22
3. Ergebnisse	25
3.1 Patientencharakteristika	25
3.1.1 Geschlecht und Alter	28
3.2 Prätherapeutische Daten	29
3.2.1 Diagnostik	29
3.2.2 Karnofsky Index	29
3.2.3 Primärtumor mit Histologie	29
3.2.4 Thorakaler Status	30
3.2.5 Extrathorakaler Status	30
3.2.6 Krankheitsfreies Intervall	31
3.2.7 Vortherapien bei Metastasierung	31
3.2.8 Lungenfunktionsuntersuchung vor Therapie	32
3.3 Daten aus der Therapiephase	32
3.3.1 Behandelte Metastasen	32
3.3.2 Metastasenvolumen	33
3.3.2.1 Gross Tumor Volume	33
3.3.2.2 Planning Target Volume	33
3.3.3 Fraktionierung und Dosisverschreibung	34
3.3.4 Lungenvolumina und Lungendosis	35
3.4 Follow-up	38
3.4.1 Lokale Kontrolle	38
3.4.2 Gesamtüberleben	39
3.4.2.1 Thorakaler Status	42
3.4.2.2 Extrathorakaler Status	43
3.4.2.3 GTV Volumen	44
3.4.2.4 Staging mittels FDG-PET	45
3.4.2.5 Ort der erneuten Fernmetastasierung	46
3.4.2.6 Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie	47
3.4.3 Tumorspezifisches Überleben	48
3.4.3.1 Thorakaler Status	50
3.4.3.2 Extrathorakaler Status	51

3.4.3.3 GTV Volumen	52
3.4.3.4 Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie	53
3.4.3.5 Staging mittels FDG-PET	55
3.4.4 Progressionsfreies Überleben	56
3.4.4.1 Lokoregionäre Kontrolle	56
3.4.4.2 Metastasenfreies Überleben	56
3.4.4.3 Zweitmalignome	57
3.4.4.4 Therapie bei Progress	57
3.4.4.5 Thorakaler Status	60
3.4.4.6 Extrathorakaler Status	61
3.4.4.7 GTV Volumen	62
3.4.4.8 Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie	63
3.4.4.9 Staging mittels FDG-PET	64
3.4.5 Überlebenszeitanalyse ab Erstdiagnose	65
3.5 Multivariate Analyse der möglichen Einflussfaktoren	67
3.5.1 Gesamtüberleben	67
3.5.2 Tumorspezifisches Überleben	68
3.5.3 Progressionsfreies Überleben	68
3.6 Nebenwirkungen	69
4. Diskussion	71
4.1 Beurteilung des Patientenkollektivs und des Studiendesigns	73
4.2 Beurteilung des Follow-ups und der lokalen Kontrolle	75
4.3 Beurteilung des Gesamtüberlebens	77
4.4 Beurteilung des Tumorspezifischen Überlebens	80
4.5 Beurteilung des Progressionsfreien Überlebens	81
4.6 Beurteilung der Nebenwirkungen	84
4.7 Limitationen	87
4.8 Zusammenfassung	88
Literatur	89
Anhang	95

Abkürzungsverzeichnis

¹⁸ F-FDG-PET/CT	¹⁸ F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie /Computertomographie
4D-CT	vierdimensionale Computertomographie
BC	Bronchialkarzinom
BED	Biologisch effektive Dosis
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
CUP	Cancer of unknown primary
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie E.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSS	Disease Specific Survival
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ED	Erstdiagnose
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	et alii
etc.	et cetera
FEV1	Einsekundenkapazität
FU	Follow-up
G1-3	Grading 1-3
GI-Trakt	Gastrointestinal Trakt
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
kHz	Kilohertz
KI	Konfidenzintervall
KRK	kolorektales Karzinom
KST	Körperstereotaxie
l	Liter
LAW	Lymphabflusswege
LC	Local Control
MeV	Megaelektronenvolt
mm	Millimeter
n	Anzahl
NSCLC	non-small cell lung cancer
OS	Overall Survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression Free Survival
PME	pulmonale Metastasektomie
PTV	Planning Target Volume
R0-Resektion	Entfernung des Tumors im Gesunden
R1-Resektion	Entfernung des Tumors mit histologisch nachweisbaren Tumorresten an den Schnittträgern

RFA	Radiofrequenzablation
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SABR	stereotactic ablative body radiotherapy
SBRT	stereotactic body radiation therapy
TNM	Tumorklassifikation; T= Tumor, N= Nodes (Lymphknoten), M= Fernmetastase
u.a.	unter anderem/und andere
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
VC	Vitalkapazität
vgl.	vergleiche
vs	versus, gegenübergestellt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung im Patientenkollektiv (n=87) bei SBRT 1.....	28
Abbildung 2: Dmean Verteilung ipsilaterale Lunge, kontralaterale Lunge, Gesamtlunge	36
Abbildung 3: 95%-Konfidenzintervalle für die Verteilung der V5-60-Werte der ipsilateralen, kontralateralen und gesamten Lunge	37
Abbildung 4: Lokale Kontrolle nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87).....	39
Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87)	40
Abbildung 6: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier, Primärtumorentitäten	41
Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des thorakalen Status zum Zeitpunkt der Körperstereotaxie	42
Abbildung 8: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Vorliegens einer extrathorakalen Metastasierung	43
Abbildung 9: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Größe des GTV Volumens	44
Abbildung 10: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Stagings mittels FDG-PET	45
Abbildung 11: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Ortes der erneuten Fernmetastasierung	46
Abbildung 12: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie: Startpunkt Beginn der 1. SBRT	47
Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie: Startpunkt ED der 1. Fernmetastasierung	47
Abbildung 14: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87).....	48

Abbildung 15: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des thorakalen Status zum Zeitpunkt der Körperstereotaxie.....	50
Abbildung 16: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Vorliegens einer extrathorakalen Metastasierung.....	51
Abbildung 17: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Größe des GTV Volumens.....	52
Abbildung 18: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie.....	53
Abbildung 19: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie.: Startpunkt Beginn der 1. SBRT	54
Abbildung 20: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie: Startpunkt ED der 1. Fernmetastasierung	54
Abbildung 21: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Stagings mittels FDG-PET	55
Abbildung 22: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87).....	58
Abbildung 23: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des thorakalen Status zum Zeitpunkt der Körperstereotaxie.....	60
Abbildung 24: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Vorliegens einer extrathorakalen Metastasierung.....	61
Abbildung 25: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Größe des GTV Volumens.....	62
Abbildung 26: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie.....	63
Abbildung 27: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Stagings mittels FDG-PET	64
Abbildung 28: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87) ab Erstdiagnose der ersten Fernmetastasierung.....	65
Abbildung 29: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87) ab Erstdiagnose der ersten Fernmetastasierung	66
Abbildung 30: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87) ab Erstdiagnose der ersten Fernmetastasierung	66
Abbildung 31: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87) ab Erstdiagnose der ersten Fernmetastasierung, Primärtumorentitäten.....	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikoorgandosen, aus Guckenberger et al. (Guckenberger et al. 2014)	11
Tabelle 2: Karnofsky-Index	16
Tabelle 3: Einteilung der Nebenwirkungen nach CTCAE v 4.0.....	20
Tabelle 4: Patientencharakteristika Körperstereotaxieserie 1	25
Tabelle 5: Patientencharakteristika Körperstereotaxieserie 2	27
Tabelle 6: Anzahl der Körperstereotaxieserien und der behandelten Metastasen.....	33
Tabelle 7: Tumorcharakteristika SBRT 1 und SBRT 2	34
Tabelle 8: Dosisverschreibungen nach Häufigkeit für das Gesamtkollektiv	35
Tabelle 9: Daten der Patienten mit lokalem Progress	39
Tabelle 10: Krankheitsprogression.....	57
Tabelle 11: Nebenwirkungen	70
Tabelle 12: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen publizierter Studien	72
Tabelle 13: Nebenwirkungen nach Schweregrad im Studienvergleich	85

1. Einleitung

1.1 Tumorerkrankungen

1.1.1 Epidemiologie Deutschland

Die Anzahl der Krebsneuerkrankungen lag in Deutschland im Jahr 2020 bei 628519 (Global Cancer Observatory 2021). Bei den Männern erkrankt der Großteil am Prostatakarzinom, gefolgt vom Bronchialkarzinom sowie dem kolorektalen Karzinom. Die häufigsten malignen Tumorentitäten der Frau sind die bösartige Neubildung der Brustdrüse, Darm- und Lungenkrebs (Global Cancer Observatory 2021).

In der Todesursachenstatistik des Bundes von 2019 werden die Tumoren an zweiter Stelle hinter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen geführt. Rund ein Viertel aller Verstorbenen im Jahr 2019 erlag einem Krebsleiden (Statistisches Bundesamt 2019).

1.2 Lungenmetastasen

1.2.1 Epidemiologie

Mit dem Skelettsystem und der Leber ist die Lunge der häufigste Zielort einer Metastasierung. Bei bekanntem extrapulmonalem Primarius finden sich in der Autopsie bei bis zu 54% der Patienten Metastasen in der Lunge (ABRAMS et al. 1950; Crow et al. 1981). Die besondere Empfänglichkeit für, im Blut zirkulierende, Tumorzellen und für Tumoremboli liegt in dem dicht verzweigten pulmonalen Kapillarnetz und den venösen Filtereigenschaften der Lunge begründet (Dail DH 2008). Bei nahezu jedem Primärtumor ist die Absiedlung und Ausbildung von Tochtergeschwulsten in der Lunge möglich. Pulmonale Filiae stammen insbesondere – in absteigender Häufigkeit – von Tumoren der Brust, des Kolons/Rektums, des Magens, Pankreas, der Niere, von malignen Melanomen, der Prostata, der Leber, der Schilddrüse, der Nebennieren und von Primärtumoren des weiblichen und männlichen Genitaltrakts (Dail DH 2008). Lungenmetastasen von extrathorakalen Adenokarzinomen sind sehr viel häufiger als solche von anderen histologischen Entitäten (Dail DH 2008). Die Tumorzellen gelangen, je nach Sitz des

Primarius, über das Blut, die Lymphe oder über direkte Invasion in das Bronchialsystem. Die lymphogene Metastasierung bedingt ca. 6-8% der Lungenmetastasen und beschreibt meist eine diffuse Tumorzellausbreitung bei einem Primärtumor der Mamma, der Ovarien, des Magens oder der Prostata, mit oft schlechter Prognose. Die für die hämatogene Metastasierung typischen, glattbegrenzten Rundherde sind die häufigste klinische Präsentation pulmonaler Filiae. Diese sind zu 92% (Proschek P 2011) in der Peripherie lokalisiert und treten oft multiple und bilateral auf. Infolge der lokalen Durchblutungsverhältnisse in der Lunge findet man sie am häufigsten basal, dann peripher unterhalb der Pleura oder in den Lungenspitzen und in den seltensten Fällen zentral. Bei hilusnaher Lage gelingt eine Differenzierung zwischen Lungen- und Lymphknotenmetastase meist nur nach bioptischer Sicherung und histologischer Aufarbeitung. In 3-9% der Fälle handelt sich um solitäre Lungenmetastasen (Dail DH 2008; Toomes et al. 1983), die in 30-40% von einem kolorektalen Karzinom stammen (Huth et al. 1980; Dail DH 2008). Von einem primären Bronchialkarzinom sind diese allein durch klinische und radiologische Begutachtung nicht immer klar zu unterscheiden. Für das Vorliegen einer Metastase sprechen eine eher glatte Begrenzung, eine Lokalisation in der Lungenperipherie, ein geringerer Durchmesser und eine rapide Größenzunahme. Ein miliäres Verteilungsmuster der Lungenmetastasen, mit multiplen winzigen Herden, ist typisch für das Schilddrüsenkarzinom oder das Mammakarzinom (Diederich 2004). Die endobronchiale Manifestation der pulmonalen Metastasierung findet sich ebenfalls beim Mammakarzinom, zudem beim Nierenzellkarzinom und dem malignen Melanom (Diederich 2004).

1.2.2 Klinik

Filiae in der Lungenperipherie bleiben für Arzt und Patient meist unbemerkt, da sie mit keiner spezifischen klinischen Symptomatik auf sich aufmerksam machen. Nur 10-20% der Lungenmetastasen werden durch, vom Patienten beklagte, Symptome entdeckt (Dienemann 2001). Eventuelle Hinweise können ein neu aufgetretener, uncharakteristischer Husten oder, bei Vorliegen eines malignen Pleuraergusses, Dyspnoe sein. Häufiger jedoch fallen die Metastasen erstmals im Rahmen der Tumornachsorge in der Bildgebung auf. Ein zentraler Sitz der Metastase oder ein Einbruch in das Bronchialsystem kann sich durch akute Atemnot, zunehmenden Hustenreiz oder Hämoptysen bemerkbar machen. Auch bei einer metastatischen Infiltration der Lymphspalten der Lunge (Lymphangiosis carcinomatosa) werden die Patienten zum Teil mit progredienter Luftnot und unproduktivem Husten vorstellig.

1.2.3 Diagnostik

In der konventionellen Röntgen-Aufnahme des Thorax stellen sich Lungenmetastasen klassischerweise als runde, scharf begrenzte, periphere Läsionen dar. Sie treten multiple oder solitär auf, können Verkalkungen enthalten, zentrale Einschmelzungen aufweisen, oder auch zentral luftgefüllt sein. Bei bekanntem extrathorakalen Primärtumor handelt es sich bei neu aufgetretenen Raumforderungen in der Lunge mit einer Wahrscheinlichkeit von 70% um ein metastatisches Geschehen, in fast 15% um einen Zweittumor, in weniger als 15% um einen benignen Befund (Dienemann 2001). Auch eine Lappen- oder Segmentatelektase oder eine Retentionspneumonie müssen an eine Tochtergeschwulst denken lassen. Eine Einordnung einer detektierten Pathologie bezüglich der Dignität gelingt durch die Zusammenschau aus Bildgebung und Anamnese.

Im klassischen Röntgen-Thorax ist der Nachweis von pulmonalen Filiae erschwert, wenn diese von weichteildichteren Strukturen überlagert werden (z.B. retrokardial, retrohilär) (Diederich 2004). Zudem können mit konventionellen Röntgenaufnahmen nur 50% aller Herde einer Größe von 6-10 mm nachgewiesen werden. Erst ab einem Durchmesser von mehr als 10 mm werden alle vorliegenden Lungenmetastasen auch tatsächlich projektionsradiographisch detektiert (Proschek P 2011).

Mittel der Wahl für eine präzise Darstellung und eine weitere Therapieplanung ist das Spiral-CT, das auch Rundherde mit einer Größe < 6 mm mit einer Wahrscheinlichkeit von 70% abbildet. Bei einer Größe von 6-10 mm liegt die Treffsicherheit der CT-Diagnostik bei 95% (Proschek P 2011). Metastasen zeigen typische morphologische Charakteristika, ein Kontrastmittel-Enhancement und eine Größenzunahme in der Tumor-Volumetrie in der Verlaufskontrolle. So gilt eine Größe von < 10 mm bei einem zufällig entdeckten, solitären Rundherd als eher benigne, ein Durchmesser von < 30 mm als eher maligne (Proschek P 2011). Die Volumenverdopplung beträgt bei bösartigen Befunden zwischen 30 - 400 Tagen (Proschek P 2011). Eine Lungenmetastase zeigt gegenüber einem gutartigen Tumor eine deutlich stärkere Kontrastmittelanreicherung.

Eine MRT-Untersuchung kann im Rahmen der Therapieplanung weitere Informationen über die genaue Ausdehnung der Metastase liefern und mögliche Infiltrationen von Nachbarorganen, der Pleura oder von Gefäßen darstellen.

Für die Strahlentherapieplanung wird meist zusätzlich eine FDG-PET gefordert. Die Positronen-Emissions-Tomographie ergänzt die morphologischen Informationen, die mittels CT gewonnen wurden, um die funktionale Abbildung von metabolischen Vorgängen im Tumorgewebe. Sie ermöglicht eine exakte Definition des Zielvolumens sowie eine Unterscheidung zwischen Tumorzellverbänden und atelektatischen Bereichen.

Bei Erstmanifestation einer Metastasierung sollte, wenn es klinisch vertretbar und technisch möglich ist, vor Therapiebeginn eine Histologie gewonnen werden. Im Rahmen einer diagnostischen, flexiblen Bronchoskopie kann bei endobronchialen Prozessen oder bei zentralen Metastasen eine transbronchiale Biopsie entnommen werden. Sind die Filiae im Lungenmantel lokalisiert, gelingt die Gewebeentnahme über eine CT-gesteuerte transkutane Feinnadelpunktion. Alternativ kann die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) in Betracht gezogen werden. Aufgrund des häufigen gemeinsamen Auftretens von Neoplasien aus dem oropharyngealen Bereich und Bronchialkarzinomen, sollte in diesen Fällen immer eine bioptische Sicherung erfolgen.

1.3 Pulmonale Oligometastasierung

1.3.1 Definition

Von einer Oligometastasierung spricht man beim Vorliegen einiger weniger Metastasen. In der Literatur findet sich keine einheitliche Definition, üblicherweise liegt die Grenze bei ≤ 5 Metastasen. Im Jahr 1995 wurde das Konzept der oligometastatischen Erkrankung von Hellman und Weichselbaum (Hellman und Weichselbaum 1995) beschrieben. Dieses geht davon aus, dass Krebszellen erst durch verschiedene genetische Alterationen die Fähigkeit zur umfassenden Metastasierung gewinnen und die Oligometastasierung ein intermediäres Stadium der Fernabsiedlung darstellt, in dem die Krebserkrankung trotz Vorliegen von Metastasen noch begrenzt und potentiell heilbar ist. Damit ergänzt es das klassische Verständnis, in dem nach lokalisierter oder generalisierter Krebserkrankung unterteilt wurde und aus dem sich die Indikation für eine kurative oder palliative Therapie ableitete. Zu den Patienten, die sich mit einer neu aufgetretenen Oligometastasierung vorstellen, zählen die meisten Autoren auch Patienten mit einzelnen Metastasen nach einer vorangegangenen Chemotherapie und Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv nach lokal ablativer Therapie (Hellman und Weichselbaum

1995; Tree et al. 2013; Christodouleas und Marks 2009). Je länger das Zeitintervall zwischen der Behandlung des Primärtumors und dem Auftreten der Fernmetastasierung ist, und je rapider der Größenzuwachs der Metastase, gemessen an der des Primarius, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen eines oligometastatischen Stadiums (Tree et al. 2013; Withers und Lee 2006).

1.3.2 Therapie

Viele Studien (Saito et al. 2002; Rusthoven et al. 2009; Pfannschmidt et al. 2003; Corbin et al. 2013) stützen die Hypothese der oligometastatischen Erkrankung und zeigen, dass bestimmte Gruppen von Patienten von einem lokal ablativen Therapieverfahren profitieren. Therapie der 1. Wahl stellt die chirurgische Metastasektomie dar. Die stereotaktische ablativ Radiotherapie ist eine neuere, nicht-invasive Behandlungsmodalität, die eine, der Chirurgie vergleichbare, hohe lokale Kontrolle einzelner pulmonaler Filiae ermöglicht. Unter bestimmten Voraussetzungen kann auch der Einsatz eines thermoablativen Verfahrens erwogen werden. Das weltweit am häufigsten durchgeführte Thermoablationsverfahren ist die Radiofrequenzablation. Eine systemisch wirksame zytostatische Therapie kann ein lokales Verfahren ergänzen. Die Entscheidung für ein bestimmtes Therapiekonzept sollte interdisziplinär erfolgen.

1.3.2.1 Metastasektomie

Im Setting der pulmonalen Oligometastasierung gilt die chirurgische Resektion der Rundherde als therapeutischer Goldstandard. Ein großer Vorteil gegenüber allen anderen Behandlungsverfahren ergibt sich aus der Gewinnung einer Histologie, die entscheidende Hinweise für die weitere Therapie liefern kann. Indiziert ist die Metastasektomie bei technischer Möglichkeit der Resektabilität, bei ausreichender pulmonaler Reserve des Patienten und fehlenden schweren Komorbiditäten.

Beim Vorgehen werden ein offen chirurgisches und ein minimal invasives Operationsverfahren unterschieden. Während die VATS sich durch eine minimale Weichteilverletzung auszeichnet, bietet der offene Zugang die Gelegenheit zur manuellen Austastung des Lungengewebes. Durch umsichtige Palpation des Lungenparenchyms und genaue Inspektion der Pleura und des Mediastinums werden bei 22% der Patienten Filiae entdeckt, die von der präoperativen

Bildgebung nicht erfasst worden sind (Huber 2011). Die laterale Thorakotomie stellt den Standardzugang bei unilateralem Befall dar. Bei Rundherden innerhalb beider Lungen ist die mediane Sternotomie das Mittel der Wahl. Wenn möglich, erfolgt die Metastasektomie als parenchym sparende Keilresektion außerhalb anatomischer Grenzen (atypische Resektion). Dabei sollte ein minimaler Sicherheitsabstand von 0,5 cm eingehalten werden (Limmer 2015). Segmentresektionen, Lob- oder Pneumonektomien werden zum Teil bei sehr großen oder zentral gelegenen Metastasen erforderlich.

Die Erhebung von Lungenfunktionsparametern und eine kardio-pulmonologische Untersuchung helfen präoperativ die Operabilität eines Patienten einzuschätzen. Die zu erwartende Funktionseinschränkung der Lunge wird mittels CT und Perfusionsszintigraphie ermittelt. Patienten, deren postoperative FEV1 auf <1l geschätzt wird, gelten im Allgemeinen als funktionell inoperabel (Dienemann 2001).

Wichtig ist eine vollständige Ausräumung des solitären Lungenrundherdes. In einer großen Studie, der „International Registry of Lung Metastases“, in der die Daten von 4572 Patienten nach kompletter pulmonaler Metastasektomie aus 18 chirurgischen Kliniken in Europa, Kanada und den USA zusammengefasst wurden, zeigt sich, dass Patienten mit R0-Resektion ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben aufweisen als Patienten mit R1-Status (36% vs. 15%) (Dienemann 2001; Pastorino et al. 1997; Pfannschmidt et al. 2012). Dabei entscheidet vor allem die Größe und Verteilung der vorhandenen Herde über die Möglichkeit der vollständigen Resektabilität (Dienemann 2001).

In Studien konnte ein Tumorbefall mediastinaler und bronchopulmonaler Lymphknoten als prognostisch ungünstiger Faktor ermittelt werden, weshalb an die pulmonale Metastasektomie eine systematische Lymphknotendisektion angeschlossen werden sollte. Es wird davon ausgegangen, dass dadurch ein verlängertes Überleben der Patienten erreicht werden kann (Huber 2011).

Die Rate an postoperativen Komplikationen wird mit 10-15% beziffert (Dienemann 2001). Im Vordergrund stehen rezidivierende Pneumonien, Atelektasenbildung und bronchopleurale Fistelbildung.

Treten nach erfolgreicher Resektion der Lungenmetastasen erneut Rundherde auf, sollte überprüft werden, ob eine Rezidivoperation möglich ist, da auch diese eine Verlängerung des medianen Überlebens des Patienten ermöglicht (Dienemann 2001).

Bei sorgfältiger Auswahl des Patientenguts stellt die operative Entfernung von Lungenmetastasen ein sicheres und potentiell kuratives Prozedere dar. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach R0-Resektion von pulmonalen Filiae verschiedener Primärtumoren liegen zwischen 21 und 46% (Corbin et al. 2013; Pfannschmidt et al. 2003; Pastorino et al. 1997; Casiraghi et al. 2011). Im „International Registry of Lung Metastases“ zeigten sich 10- und 15-Jahres-Überlebensraten von 26 und 22% (Pastorino et al. 1997). Saito et al., die das postoperative Überleben von 165 Patienten mit kolorektalem Karzinom nach pulmonaler Metastasektomie untersuchten, berichten über ein 10-Jahres-Überleben von 37,2% (Saito et al. 2002).

1.3.2.2 Stereotaktische Strahlentherapie

Die stereotaktische Strahlentherapie wurde ursprünglich für die Behandlung intrakranieller Tumoren entwickelt. Durch die Konstruktion eines stereotaktischen Rahmens durch Lax und Blomgren (Blomgren et al. 1995) konnte das Behandlungsspektrum in den 1990er Jahren auf Ziele innerhalb des Körperstamms erweitert werden. Die extrakranielle stereotaktische Strahlentherapie ist eine Behandlungsmodalität, die eine präzise Applikation ablativer Dosen in einigen wenigen Fraktionen ermöglicht, bei gleichzeitiger maximaler Schonung der, in unmittelbarer Nachbarschaft liegenden, Risikostrukturen.

Ihre biologisch ablative Wirkung erzielt die stereotaktische Radiotherapie durch die Kombination aus hohen Einzeldosen und der Hypofraktionierung, die DNA-Reparaturprozesse und die Repopulation der Tumorzellen verhindert (Wulf et al. 2005).

Indiziert ist sie bei Patienten mit gutem Karnofsky-Index (mind. 70%) und einer Lebenserwartung > halben Jahr (Huber 2011). Schlechte Lungenreserven, ein sehr großer Tumor oder eine enge räumliche Nähe des Planungszielvolumens zu Risikoorganen sprechen eher gegen die Durchführung einer Stereotaxie.

Je nach Lage des Zielvolumens empfiehlt sich die Applikation der Gesamtdosis in 1-10 Fraktionen (Lo et al. 2009). Üblich ist eine Aufteilung der Gesamtdosis auf weniger als 5 Fraktionen (Lo et al. 2009). Anhaltspunkte für Dosierung und Fraktionierung liefern publizierte Dosis-Fraktionierungs-Schemata, unter denen eine hohe lokale Tumorkontrolle, bei gleichzeitig geringer Anzahl an Nebenwirkungen, gelungen ist. In Deutschland wurden gute Ergebnisse bei Fraktionierungen mit 3x20 Gy (bezogen auf die 80% tumorumschließende

Isodose) und $3 \times 12,5$ Gy (bezogen auf die 60 bzw. 65% Isodose) erzielt (Huber 2011). Das beste Gesamtüberleben wird bei biologisch effektiven Dosen (BED) von 83,2 -146 Gy erreicht, gleichzeitig korrelieren Dosierungen von >146 Gy BED mit einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben (Guckenberger et al. 2014). Insbesondere bei zentral gelegenen pulmonalen Tumoren empfiehlt es sich auf sehr hohe Einzeldosen zu verzichten, da hierunter von Todesfällen berichtet wurde. Guckenberger et al. raten bei zentralen Läsionen zu einer Dosisverschreibung von $8 \times 7,5$ Gy (Guckenberger et al. 2014).

Für die maximal zulässige Größe der Tumorausdehnung liegen bisher keine Grenzwerte vor, so dass im Einzelfall geprüft werden muss, ob eine hypofraktionierte Hochdosisbestrahlung möglich ist und ob der Patient von der Behandlung profitiert. Da das Risiko für Spätfolgen mit der Größe des Zielvolumens zunimmt, ist insbesondere ab einem PTV $>150\text{cm}^3$ besondere Vorsicht geboten (Guckenberger et al. 2014).

Zur Gewährleistung der hohen Präzision und der ablativen Wirkung der Körperstereotaxie bedarf es einem Zusammenspiel aus moderner Therapieplanung, Intensitätsmodulation und einer genauen Bildsteuerung während der Bestrahlungseinheiten. Zu Beginn wird ein Planungs-CT innerhalb der Lagerungshilfen erstellt. Zur fehlerfreien Interpretation des später berechneten Dosis-Volumen-Histogramms sollte auf diesem immer das komplette GTV, CTV, sowie die gesamte Lunge abgebildet werden (Guckenberger et al. 2014). Zudem muss die Atembeweglichkeit des Zielvolumens visualisiert werden. Dies geschieht entweder mit Hilfe eines 4D-CT, einer zeitaufgelösten Computertomographie, die die Atemexkursionen des Patienten sichtbar macht, oder durch einen röntgendichten Marker, der in den Tumor eingebracht wird und so, in der Durchleuchtung, die Positionsveränderung des PTVs in den einzelnen Atemphasen zeigt. Die Lagerung sollte möglichst exakt und reproduzierbar sein. Zusammen mit externen Koordinaten (stereotaktischer Rahmen) und speziellen Manövern zur Unterdrückung der Thoraxbewegungen während der Atemphasen, trägt sie zur topographischen Präzision und zur Einstellung des Isozentrums bei. Die Atmung des Patienten kann durch Gabe von Sauerstoff oder den Einsatz der mechanischen Bauchpresse möglichst flach gehalten werden. „Gating“ und „Tracking“ sind Techniken, die die Atembeweglichkeit des Tumors berücksichtigen und verhindern, dass gesundes Lungenparenchym oder angrenzende Organe der hohen Dosis ausgesetzt werden. Dabei erfolgt die Bestrahlung entweder nur in definierten Atemphasen („Gating“) oder das Bestrahlungsfeld folgt dem sich bewegenden Tumor („Tracking“). Ziel ist es die Atembeweglichkeit der Tumoren kleiner 10mm zu halten (Guckenberger et al. 2014). Bei der „Breathhold“- Methode erfolgt die Bestrahlung während

einer Atempause. Liegen die morphologischen und dynamischen Informationen der zu behandelnden Metastase vor, werden das GTV, das CTV, welches einen Randsaum für die vermutete mikroskopische Tumorzellausbreitung anberaumt, sowie das PTV, das Lagerungsungenauigkeiten berücksichtigt, konturiert. Darauf basierend wird ein individueller Bestrahlungsplan, mit möglichst konformaler Dosisverteilung und steilem Dosisgradienten, unter Berücksichtigung der Toleranzdosen der Risikoorgane, berechnet. Zur technischen Umsetzung der perkutanen Bestrahlung kommen Linearbeschleuniger mit einer Photonenenergie von 6-15 MeV zur Anwendung. Für die konformale Abdeckung des definierten Planungszielvolumens wird in Mehrfeldertechnik gearbeitet und die Feldform mit Hilfe eines Viel-Lamellen-Kollimators („multi-leaf-collimator“) an die Form des PTV angepasst. Vor jeder Bestrahlungseinheit wird die Lage des geplanten Isozentrums relativ zum Zielvolumen kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. Die modernen Linearbeschleuniger enthalten Bildgebungstechnologien, die diese Verifikationsaufnahmen und die Fusionierung mit dem Planungs-CT, unmittelbar vor Applikation der Strahlung, ermöglichen („cone-beam-CT“).

Die Toxizität für umgebendes gesundes Gewebe wird bei der Stereotaxie von Lungenmetastasen durch den steilen Abfall des Dosisgradienten am Rand des Zielvolumens und die hohe Präzision sehr gering gehalten. Dennoch empfiehlt sich die Einhaltung der geschätzten Dosisverträglichkeiten an den Risikoorganen (vgl. Tabelle 1: Risikoorgandosen, aus Guckenberger et al. (Guckenberger et al. 2014)). Insbesondere im Falle, dass Teile des Myelons oder des GI-Traktes im Strahlengang zu liegen kommen, sollte äußerste Vorsicht angewandt werden. Ein Viertel bis ein Drittel aller Patienten berichtet wenige Stunden nach der Behandlung über Müdigkeit, Fieber, Übelkeit, Erbrechen oder leichte Schmerzen (Guckenberger et al. 2014). Diese Symptome klingen in der Regel von alleine wieder ab und bedürfen keiner therapeutischen Intervention. Eine radiogene Pneumonitis Grad I gilt als häufige Nebenwirkung der pulmonalen stereotaktischen Strahlentherapie. Diese imponiert CT-morphologisch als leichte Dichteanhebung des Parenchyms, fleckige Infiltrate, ruft jedoch keine oder nur eine diskrete klinische Symptomatik hervor. Nach einer konventionellen Bestrahlung im Bereich der Lunge entwickelt sich die radiogene Pneumonitis in der Regel innerhalb eines Zeitraums von 3 bis 6 Monaten. Zimmermann et al. haben festgestellt, dass dieses Zeitfenster bei der stereotaktischen Strahlentherapie deutlich länger ist (9 - 12 Monate nach Abschluss der Bestrahlung oder später) (Zimmermann et al. 2010). In 5-16% der Fälle tritt eine behandlungsbedürftige Pneumonitis Grad II auf (Huber 2011). Klinische Zeichen sind Fieber, Tachykardie, Dyspnoe, Husten und ein pleuritischer Schmerz. Die Therapie besteht in der Gabe

von Kortikosteroiden. Zum Schutz vor bakterieller Superinfektion kann zudem die prophylaktische Einnahme eines Antibiotikums erwogen werden. Nach einer ausgeheilten radiogenen Pneumonitis Grad II können fibrotische und atelektatische Lungenareale zurückbleiben, die bei schwerer Ausprägung zu einer restriktiven Lungenfunktionsstörung und einem Cor pulmonale führen können. Das Risiko für die Entwicklung einer radiogenen Pneumonitis ist umso höher, je größer das definierte Zielvolumen ist (Guckenberger et al. 2014). Auch eine zusätzliche Chemotherapie macht, insbesondere bei simultaner Gabe, das Auftreten einer strahleninduzierten Entzündungsreaktion der Lunge wahrscheinlicher (Riesenbeck und Höller 2018). Nebenwirkungen an der Trachea, dem Ösophagus und dem Magen sind akute und chronische Entzündungsprozesse, die zu Schmerzen beim Schlucken, Obstruktionen, Stenosen, Ulzerationen, Perforationen und Fistelbildung führen können. Mit der Einhaltung der oberen Dosisgrenze von 12 Gy bei Einzeitbestrahlung und jeweils 7 Gy bei 3 Fraktionen versucht man diese Komplikationen zu vermeiden (Guckenberger et al. 2014). Dieselben Grenzwerte können auch zur Vermeidung einer Radiodermatitis, Rippenfrakturen und Schmerzen durch Reizung von Subkostalnerven herangezogen werden (Guckenberger et al. 2014). Um das Risiko einer Schädigung des Myelons möglichst gering zu halten, sollte die Dosis hier bei Einzeitbestrahlung maximal 8 Gy und bei hypofraktionierter Bestrahlung (3 Fraktionen) 5 Gy pro Fraktion betragen (Guckenberger et al. 2014). Über unerwünschte Wirkungen am Herzen und den großen Gefäßen ist bisher wenig bekannt. Herzrhythmusstörungen und Gefäßarrosionen mit nachfolgenden Blutungen sind mögliche, gefürchtete Komplikationen, die vor allem in der Re-Bestrahlungssituation bedacht werden sollten (Huber 2011).

Tree et al. haben die Studienlage zur Körperstereotaxie von oligometastatischen Lungenmetastasen recherchiert und kommen zu dem Ergebnis, dass am ehesten Patienten mit einem möglichst langen krankheitsfreien Intervall, einem Mammakarzinom, 1-3 Metastasen, kleinen Filiae und einer hohen applizierten Dosis ($BED > 100$ Gy) von einer stereotaktischen Radiotherapie profitieren (Tree et al. 2013). Ein signifikant besseres Überleben konnte insbesondere bei geringer Tumorlast und bei initialem Vorliegen solitärer pulmonaler Filiae, ohne Auftreten von neuen Tochtergeschwulsten während der Nachbeobachtungszeit, nachgewiesen werden (Huber 2011). Eine Auswertung der Ergebnisse der SBRT zeigt übereinstimmend eine hohe und dauerhafte Kontrolle des lokalen Tumorwachstums. Wulf et al. berichten über eine partielle oder komplette Remission von 85% und 76%, 1 und 2 Jahre nach Abschluss der Behandlung (Wulf et al. 2001). Bei Hof et al. erhielten 61 Patienten mit 71 Lungenmetastasen eine stereotaktische Einzeitbestrahlung mit einer applizierten Dosis

zwischen 12 und 30 Gy. Die aktuarische lokale Kontrolle nach 1, 2 und 3 Jahren betrug 88,6%, 73,7% und 63,1% (Hof et al. 2007). Das Gesamtüberleben lag 12, 24 und 36 Monate nach Abschluss der Therapie bei 78,4%, 65,1% und 47,8% (Hof et al. 2007). In einer Phase I/II Studie von Rusthoven et al. (Rusthoven et al. 2009) mit 38 Patienten betrug die lokale Kontrolle 100% nach 1 Jahr und 96% nach 2 Jahren. Bei 3 Patienten (8%) traten Nebenwirkungen 3. Grades auf, 1 Patient entwickelte eine symptomatische Pneumonitis (2,6%) (Rusthoven et al. 2009). Widder et al. verglichen die stereotaktische ablative Radiotherapie und die chirurgische Resektion von pulmonalen Oligometastasen anhand von 110 Patientendaten. Dabei galt die pulmonale Metastasektomie (PME) als Therapie der 1. Wahl, die Körperstereotaxie (SBRT) kam bei Patienten zum Einsatz, die aufgrund ihres Alters, Allgemeinzustandes oder Komorbiditäten als funktionell inoperabel eingestuft wurden. Zwei Jahre nach der Behandlung betrug die lokale Kontrollrate 94% (SBRT) vs. 90% (PME) (Widder et al. 2013). Hinsichtlich des Überlebens ließ sich, trotz Selektionsbias, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (Überlebensraten nach 1, 2, 5 Jahren: 87%, 62%, 41% PME vs. 98%, 60%, 49% SBRT).

Die stereotaktische Bestrahlung von Lungenmetastasen gilt als sichere Therapiemodalität mit geringem Nebenwirkungsprofil und stellt damit, insbesondere bei älteren oder funktionell inoperablen Patienten, eine Alternative zur chirurgischen Metastasektomie dar.

Tabelle 1: Risikoorgandosen, aus Guckenberger et al. (Guckenberger et al. 2014)

Tab. 1 Normal tissue constraints according to published major clinical studies. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocols can be found on the RTOG website at http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable.aspx					
Organ at risk	Single fraction (RTOG 0915)	Three fractions (RTOG 0618/1021)	Four fractions (RTOG 0915)	Five fractions (RTOG 0813)	Eight fractions (Haasbeck et al. 2011 [76])
Trachea and large bronchus	D _{max} 20.2 Gy	D _{max} 30 Gy	D _{max} 34.8 Gy 15.6 Gy <4 cc	D _{max} 105% ^a 18 Gy <5 cc ^b	D _{max} 44 Gy
Heart	D _{max} 22 Gy 16 Gy <15 cc	D _{max} 30 Gy	D _{max} 34 Gy 28 Gy <15 cc	D _{max} 105% ^a 32 Gy <15 cc	–
Esophagus	D _{max} 15.4 Gy 11.9 Gy <5 cc	D _{max} 25.2 Gy 17.7 Gy <5 cc	D _{max} 30 Gy 18.8 Gy <5 cc	D _{max} 105% ^a 27.5 Gy <5 cc ^b	D _{max} 40 Gy
Brachial plexus	D _{max} 17.5 Gy 14 Gy <3 cc	D _{max} 24 Gy 20.4 Gy <3 cc	D _{max} 27,2 Gy 23.6 Gy <3 cc	D _{max} 32 Gy 30 Gy <3 cc	D _{max} 36 Gy
Chest wall	D _{max} 30 Gy 22 Gy <1 cc	30 Gy <30 cc 60 Gy <3 cc [77, 78]	D _{max} 27,2 Gy 32 Gy <1 cc	30 Gy <30 cc 60 Gy <3 cc [77, 78]	–
Spinal cord	D _{max} 14 Gy 10 Gy <0.35 cc	D _{max} 18 Gy (RTOG 0236)	D _{max} 26 Gy 28.8 Gy <0.35 cc	D _{max} 30 Gy 22.5 Gy <0.25 cc	D _{max} 28 Gy

^aPTV prescription ^bVolume constraint for non-adjacent wall D_{max} maximum dose.

1.3.2.3 Radiofrequenzablation

Die größte klinische Erfahrung, im Rahmen der Thermoablation von Lungenmetastasen, liegt derzeit für die Radiofrequenzablation vor. Bei dieser Technik wird perkutan, meist unter CT-Steuerung, eine Nadelelektrode in den Tumor eingebracht und ein hochfrequenter Wechselstromfluss (375-460 kHz) generiert. Dabei entstehen Temperaturen von 60-100 °C, die im Tumorzellverband zur Denaturierung von Proteinen und konsekutiver Koagulationsnekrose führen. Die erzeugte Wärme wirkt nur in einem bestimmten Umkreis, um die applizierte Nadelelektrode herum, destruierend. Ab einer Distanz von maximal 3,5 cm reicht die Energie nicht mehr aus, um Gewebe zu schädigen (Proschek P 2011). Dadurch wird das umliegende gesunde Gewebe geschont, gleichzeitig können jedoch nur begrenzte Tumervolumina ablatiert werden. Es hat sich gezeigt, dass es bei Metastasen >3 cm signifikant häufiger zu einem lokoregionären Rezidiv kommt (Schneider et al. 2013). Da große Gefäße einen kühlenden Effekt ausüben, der die Hitzeentwicklung in der Ablationszone abschwächen kann („heat-sink effect“), liegt hier ein erhöhtes Risiko für eine inkomplette Ablation. Ein zentraler Tumorsitz in direkter Nachbarschaft zu großen Gefäßen ist daher als relative Kontraindikation einzustufen (Schneider 2015). Eine absolute Kontraindikation besteht bei einer Lebenserwartung < 3 Monaten oder bei Vorliegen einer schweren Koagulopathie (Schneider 2015).

Vorteile der perkutanen Thermoablation sind ihre Minimalinvasivität und die Möglichkeit der nahezu beliebigen Wiederholung der Methode im Falle von Rezidivmetastasen.

In bis zu 60% der Fälle entwickelt sich während oder nach dem Eingriff ein Pneumothorax, der in 10-20% mit einer Thoraxdrainage versorgt werden muss (Schneider 2015; Lencioni et al. 2008). Seltenerer Komplikationen sind ein hämorrhagischer Pleuraerguss oder ein Hämatothorax sowie blutig tingierter Husten 2 bis 4 Wochen nach der Radiofrequenzablation (Schneider 2015).

Nach der Thermoablation bleibt eine Narbe zurück, die initial häufig eine Größenzunahme zeigt. Anschließend verkleinert sich der Ablationsbezirk langsam. Ein erneutes Größenwachstum > 3 Monate nach der Intervention ist verdächtig auf ein Lokalrezidiv (Bojarski et al. 2005).

Ein Vergleich der Ergebnisse der RFA erweist sich bei stark differierendem Aufbau der vorliegenden Fallserien als schwierig. Das Überleben 1 Jahr nach Therapieende schwankt dabei zwischen 67 und 97%. Eine Spannweite von 20-61% findet sich beim 5-Jahres-Überleben je

nach betrachtetem Autor (Schneider et al. 2013). Kashima et al. haben retrospektiv die Daten von 420 Patienten (davon 283 mit Lungenmetastasen, die anderen mit NSCLC) und 1000 Radiofrequenzablationen ausgewertet. In diesem Kollektiv zeigte sich eine Komplikationsrate von 9,8% (Nebenwirkungen 3. und 4. Grades), 4 Todesfälle (0,4%), die in Zusammenhang mit der Therapie standen und eine 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensrate von 91,6%, 53% und 35,9% (für die Patienten mit pulmonalen Metastasen) (Kashima et al. 2011). Bei Huang et al. betrug das Gesamtüberleben für 329 Patienten (davon 92 mit Lungenmetastasen) nach 1, 2 und 5 Jahren 68.2%, 35.3% und 20.1%. Die Lokalrezidivrate wird in dieser Arbeit mit 23,7% beziffert (Huang et al. 2011).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Radiofrequenzablation das Spektrum an Therapieoptionen bei pulmonaler Metastasierung für funktionell inoperable Patienten ergänzt. Sie hat ihren Stellenwert zudem im Rahmen eines palliativen Therapiekonzepts, da sie eine geringe Belastung für den Patienten darstellt.

1.4 Zielsetzung

Einige oligometastatische Patienten können durch eine Körperstereotaxie geheilt werden. Daneben kommt die hypofraktionierte Radiotherapie bei metastasierten Patienten zum Einsatz, um eine lokale Kontrolle zu erreichen und ein Fortschreiten der Tumorerkrankung hinauszuzögern. Welche Patienten genau von einer Körperstereotaxie profitieren, ist unklar. Ziel dieser Studie ist eine Evaluation der Effektivität der Körperstereotaxie hinsichtlich der lokalen Kontrolle, des Überlebens und der Prävalenz und Schwere von Nebenwirkungen bei oligometastatischen Patienten mit pulmonalen Filiae.

2. Material und Methoden

2.1 Ein-und Ausschlusskriterien

Es wurde eine retrospektive Analyse der Daten aller Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, aufgrund von Lungenmetastasen stereotaktisch behandelt wurden, durchgeführt. Der Betrachtungszeitraum erstreckt sich von November 2004 bis Mai 2012.

Von den ursprünglich 97 Patienten wurden 10 ausgeschlossen, so dass für die vorliegende Arbeit 87 Patienten berücksichtigt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten, die sich nach Abschluss der Behandlung zu keiner Nachsorge mehr vorstellten (n=6) sowie Patienten, bei denen sich retrospektiv keine Bestrahlungsdaten mehr rekonstruieren ließen (n=4).

2.2 Datenerhebung

Die meisten personen- und therapiebezogenen Daten der Patienten ließen sich durch das Studium der Patientenakte erheben. Diese umfasste Details zur Anamnese, körperlichen Untersuchung, enthielt Ergebnisse von Bildgebung und Lungenfunktionsuntersuchungen, sowie die Dokumentation des Bestrahlungsplans und des Strahlentherapieablaufs. Zudem wurden hier die Nachsorgeuntersuchungen mit Datum und erhobenem Befund handschriftlich notiert. Weitere Recherchen erfolgten im klinikinternen Dokumentationssystem „SAP“. Auf diesem Weg gelang es, anhand von Arztbriefen und anderen hinterlegten Dokumenten, aus dem Aktenstudium noch fehlende Informationen, über persönliche Daten und stationäre Aufenthalte der Patienten, zu ergänzen. Für die Fälle, in denen kein Nachsorgetermin in der Stereotaxieambulanz wahrgenommen wurde und, in denen der Verbleib unklar war, wurde auf die Datenbank des Tumorregisters München zurückgegriffen. Diese stützt sich auf Eintragungen zum Krankheitsverlauf durch behandelnde Ärzte und Kliniken sowie auf Aussagen zum aktuellen Status des Patienten bzw. Todeszeitpunkt und Todesursache durch Erhebungen der Einwohnermeldeämter. Bestand weiterhin Unklarheit über das momentane Befinden einzelner Patienten wurden die behandelnden Hausärzte oder die betreuenden Onkologen schriftlich kontaktiert und um Stellungnahme zum weiteren Verlauf nach Strahlentherapie gebeten. Interesse galt hierbei der lokalen Kontrolle (ist ein Lokalrezidiv

aufgetreten? Ist der Tumor in Remission oder handelt es sich um eine stabile Erkrankung?), der Krankheitsprogression (besteht ein Rezidiv des Primärtumors oder der lokalen Lymphabflusswege, neue Metastasen, ein Zweittumor?) und Spätfolgen nach der Körperstereotaxie. Zudem wurde gefragt, ob der Patient lebt oder verstorben ist. Alle gesammelten Patientendaten wurden mit Hilfe des Programms „Microsoft Access“ in einer Datenbank zusammengefasst. Der Anschaulichkeit halber werden die Daten hier in individuell erstellbaren Formularblättern dargestellt, hinter denen Tabellen stehen. Für jeden Patienten wurde ein Übersichtsblatt „Grundlagen“ hinterlegt, in dem persönliche Daten, Vorerkrankungen und Informationen über den Primärtumor inklusive Therapiestrategie vermerkt wurden. Anschließend wurde für jeden weiteren Progress der Erkrankung (lokoregionäres Rezidiv, neue Fernmetastase, Größenzunahme bekannter Rundherde) oder bei Auftreten eines Zweitkarzinoms jeweils chronologisch ein Formularblatt hinzugefügt und dieses als neues Ereignis (E1, E2, etc.) bezeichnet. Ebenso wurde bei den Nachsorgeuntersuchungen verfahren.

Der Durchmesser des GTV wurde im Planungs-CT ausgemessen. Dafür wurde die Schicht aufgesucht, in der der Tumor seine größte Ausdehnung hat. Der Wert wurde auf eine Nachkommastelle gerundet. Dieses Vorgehen fand bei den Planungssystemen ARIA und OTP Anwendung. Für die Bestrahlungen, die mittels HELAX geplant wurden (n=19), konnte in der retrospektiven Analyse kein Durchmesser mehr für das GTV rekonstruiert werden.

Die Lungenvolumina, die jeweils eine Dosis von 5, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Gy erhalten haben (V5-V60) wurden bei den HELAX Plänen anhand eines Papierausdrucks ausgemessen und auf glatte Zahlen gerundet. Bei den OTP Plänen und den ARIA Plänen wurden die V5-V60-Werte der Lungenvolumina am Planungscomputer aus den Dosis-Volumen-Histogrammen bestimmt und auf eine Dezimale gerundet. Die Daten für die Gesamtlunge konnten für die Bestrahlungen, die mit HELAX oder OTP geplant wurden, retrospektiv nicht mehr konstruiert werden.

2.3 Daten

2.3.1 Biographische Daten

Es wurden Geschlecht und Alter der behandelten Patienten erfasst.

2.3.2 Prätherapeutische Daten

Zur Therapieplanung wurden vor Aufnahme der Bestrahlung folgende Daten erhoben:

- Diagnostik: Es wurde dokumentiert, ob Patienten vor Beginn der Körperstereotaxie ein CT-Thorax oder ein PET-CT zum Restaging erhielten. Zudem wurde analysiert, ob eine biopsische Sicherung der Metastase stattgefunden hat
- Karnofsky Index: Um den Gesundheitszustand und die Einschränkungen bzw. den Einfluss der Tumorerkrankung auf die Lebensqualität festzuhalten, wurde der Karnofsky-Index bestimmt (siehe Tabelle 2: Karnofsky-Index)

Tabelle 2: Karnofsky-Index

Prozent	Beschreibung
100	Normalzustand, keine Beschwerden keine manifeste Erkrankung
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0	Tod

Anmerkung: Karnofsky-Index zur Evaluation des Allgemeinzustandes bzw. des Gesamtzustandes des Patienten (Karnofsky et al. 1948)

- Primärtumor mit Histologie: Es wurde der Primärtumor mit Histologie festgehalten und dokumentiert, ob initial ein kuratives oder palliatives Therapieregime verfolgt wurde
- Thorakaler Status: Es wurde analysiert, ob initial eine Oligometastasierung (1-3 Metastasen) oder eine multiple pulmonale Metastasierung vorlag

- Extrathorakaler Status: Das Vorliegen einer Metastasierung außerhalb der Lunge wurde überprüft. Zudem wurde untersucht, ob entsprechende Metastasen zum Zeitpunkt der Vorstellung zur Bestrahlung kontrolliert sind
- Krankheitsfreies Intervall: Die Zeit zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und dem Auftreten der ersten Fernmetastasierung wurde dokumentiert
- Vortherapie: Es wurde festgehalten, ob und wie viele Vortherapien es vor der Körperstereotaxie bereits gab
- Lungenfunktionsuntersuchung vor Therapie: Um vorab die pulmonale Situation eines Patienten zu objektivieren und zur Abschätzung der verbleibenden Restkapazität der Lunge wurden die Patienten vor Beginn der stereotaktischen Bestrahlung zur Lungenfunktionsprüfung einbestellt. Dabei wurde das Augenmerk insbesondere auf die relativen und absoluten Werte für die Einsekundenkapazität (FEV1) und die Vitalkapazität (VC) gerichtet. In einigen Fällen (n=15 für die FEV1 und n=16 für die VC) konnten die Parameter mangels fehlender Mitarbeit oder anderer Einflussfaktoren nicht bestimmt werden.

2.3.3 Daten aus der Therapiephase

2.3.3.1 Planungssystem

Zur Bestrahlungsplanung kamen, abhängig vom Bestrahlungszeitpunkt, drei verschiedene Systeme zum Einsatz. Von 2004 bis 2007 wurde „HELAX“ (n=17) zur Planung verwendet. In den Folgejahren (2007-Mitte 2008) wurden die Pläne mit dem Programm „OTP“ (n=23) erstellt. Ab 2008 wurden die Planungs-CTs mit Hilfe von „ARIA“ (n=63) konturiert. Bei 26,2% der Patienten erfolgte die Bestrahlungsplanung mit Hilfe eines 4D-CT.

2.3.3.2 Durchführung

Für die reproduzierbare Präzisionslagerung der Patienten wurden individuell angepasste Ganzkörper-Moullagen (BlueBAG™) und eine darüber gespannte Folie (Medical Intelligence Medizintechnik GmbH, Schwabmünchen, Deutschland) verwendet. An die Folie wurden Unterdruckpumpen angebracht und so eine Art Vakuum generiert, um den Patienten fest in die Matte zu drücken. Zusätzlich wurde ein stereotaktisches Rahmensystem als Koordinatensystem genutzt, um externe Referenzpunkte für die Bildgebung zu erzeugen. Um die stereotaktischen Koordinaten abzuleiten und die Position des Planungszielvolumens zu kontrollieren, wurde, vor jeder Fraktion, ein CT in Behandlungsposition erstellt. Bei zunächst fehlendem Zugang zu einem Schnittbildverfahren im Bestrahlungsraum, wurde ein externes CT gefahren und der Patient anschließend ohne Umlagerung und unter Vermeidung einer Dislokation zum Linearbeschleuniger transportiert. Ab Juli 2008 erfolgte die Verifikation über ein, in den Linearbeschleuniger integriertes, Cone-beam CT (bei 61,2% der Patienten).

2.3.3.3 Behandelte Metastasen

Es wurde analysiert, wie viele Metastasen pro Patient und pro Körperstereotaxieserie behandelt wurden. Zudem wurden GTV und PTV der behandelten Metastasen erfasst. Für den Einfluss auf das Überleben wurde für jeden Patienten die Metastase, mit dem jeweils größten GTV Volumen, ausgewählt. Die unterschiedlichen Fraktionierungen und Dosisverschreibungen wurden festgehalten. Um trotz unterschiedlicher Fraktionierungsschemata eine Vergleichsmöglichkeit der Dosierungen zu schaffen und zur Abschätzung der biologischen Wirksamkeit wurde für die jeweils größte Metastase (bzw. die Metastase, die einen Progress zeigt) eines Patienten die BED berechnet [$BED(\text{Gy}) = n \cdot d \cdot (1 + d/(\alpha/\beta))$, wobei n =Anzahl der Fraktionen, d =Dosis/Fraktion, $\alpha/\beta=10$ für Tumorgewebe] (Fowler 2010).

2.3.3.4 Lungenvolumina und Lungendosis

Zur Beurteilung der möglichen Nebenwirkungen wurden die Lungenvolumina und die Lungendosis für die ipsilaterale, die kontralaterale sowie die Gesamtlunge dokumentiert und die verschiedenen Fraktionierungsschemata verglichen.

2.3.4 Posttherapeutische Daten und Follow-up

Zur Beurteilung des Ansprechens auf die stereotaktische Hochpräzisionstherapie und zur Erfassung auftretender Nebenwirkungen wurden die Patienten in festen Intervallen zur Nachsorge einbestellt. Die erste Wiedervorstellung erfolgte 6-8 Wochen nach der Bestrahlung. In den folgenden zwei Jahren wurden 3-monatliche Nachsorgeintervalle eingehalten. Ab dem 3. Jahr wurden die Patienten halbjährlich und ab dem 5. Jahr jährlich einbestellt.

Dabei wurde eine Anamnese erhoben, die Patienten wurden klinisch untersucht und es wurde eine CT-Thorax-Aufnahme angefertigt. Ein PET-CT wurde in Fällen eingesetzt, in denen anhand des Thorax-CT keine sichere Differenzierung zwischen einer radiogenen Fibrose und einer Tumorprogression möglich war. Bei jeder Nachsorgeuntersuchung wurde der aktuelle Tumorstatus des Patienten festgehalten. Dabei wurden ein Rezidiv der/des bestrahlten Rundherde/s, ein Lokalrezidiv des Primärtumors oder der lokalen Lymphabflusswege, ein Zweittumor, neu diagnostizierte Fernmetastasen und eine Größenprogredienz bereits vorbekannter Tumorabsiedlungen unterschieden.

Bei den Spätfolgen nach der stereotaktischen Radiotherapie lag das Augenmerk auf gastrointestinalen (Dysphagie, Schmerzen, Ösophagitis, Übelkeit) und pulmonalen (Husten, Dyspnoe, Pneumonitis, Atelektase, Pleuraerguss, Thoraxwandschmerz, Hämoptysen) unerwünschten Wirkungen. Außerdem wurde auf Rippenfrakturen, eine Radiodermatitis im Bestrahlungsareal sowie eine neu aufgetretene Fatigue geachtet. Die einzelnen Symptome wurden anhand der Schwere ihrer Ausprägung nach den CTCAE-Kriterien (Version 4.0) (National Cancer Institute) bewertet (vgl. Tabelle 3: Einteilung der Nebenwirkungen nach CTCAE v 4.0).

Tabelle 3: Einteilung der Nebenwirkungen nach CTCAE v 4.0

Nebenwirkung	Grad	Beschreibung
Dysphagia	1	Symptomatic, able to eat regular diet
Dysphagia	2	Symptomatic and altered eating/swallowing
Dysphagia	3	Severely altered eating/swallowing; tube feeding or TPN or hospitalization indicated
Dysphagia	4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Dysphagia	5	Death
Nausea	1	Loss of appetite without alteration in eating habits
Nausea	2	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition
Nausea	3	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated
Esophagitis	1	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
Esophagitis	2	Symptomatic; altered eating/swallowing; oral supplements indicated
Esophagitis	3	Severely altered eating/swallowing; tube feeding, TPN or hospitalization indicated
Esophagitis	4	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated
Esophagitis	5	Death
Esophageal pain	1	Mild pain
Esophageal pain	2	Moderate pain; limiting instrumental ADL
Esophageal pain	3	Severe pain; limiting self care ADL
Stomach pain	1	Mild pain
Stomach pain	2	Moderate pain; limiting instrumental ADL
Stomach pain	3	Severe pain; limiting self care ADL
Bronchopulmonary hemorrhage	1	Mild symptoms; intervention not indicated
Bronchopulmonary hemorrhage	2	Moderate symptoms; medical intervention indicated
Bronchopulmonary hemorrhage	3	Transfusion, radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated (e.g., hemostasis of bleeding site)
Bronchopulmonary hemorrhage	4	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated
Bronchopulmonary hemorrhage	5	Death
Atelectasis	1	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
Atelectasis	2	Symptomatic (e.g., dyspnea, cough); medical intervention indicated (e.g., chest physiotherapy, suctioning); bronchoscopic suctioning
Atelectasis	3	Oxygen indicated; hospitalization or elective operative intervention indicated (e.g., stent, laser)
Atelectasis	4	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated
Atelectasis	5	Death
Cough	1	Mild symptoms; nonprescription intervention indicated
Cough	2	Moderate symptoms, medical intervention indicated; limiting instrumental ADL
Cough	3	Severe symptoms; limiting self care ADL
Dyspnea	1	Shortness of breath with moderate exertion

Dyspnea	2	Shortness of breath with minimal exertion; limiting instrumental ADL
Dyspnea	3	Shortness of breath at rest; limiting self care ADL
Dyspnea	4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Dyspnea	5	Death
Pneumonitis	1	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
Pneumonitis	2	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL
Pneumonitis	3	Severe symptoms; limiting self care ADL; oxygen indicated
Pneumonitis	4	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation)
Pneumonitis	5	Death
Pleural effusion	1	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
Pleural effusion	2	Symptomatic; intervention indicated (e.g., diuretics or limited therapeutic thoracentesis)
Pleural effusion	3	Symptomatic with respiratory distress and hypoxia; surgical intervention including chest tube or pleurodesis indicated
Pleural effusion	4	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated
Pleural effusion	5	Death
Chest wall pain	1	Mild pain
Chest wall pain	2	Moderate pain; limiting instrumental ADL
Chest wall pain	3	Severe pain; limiting self care ADL
Dermatitis radiation	1	Faint erythema or dry desquamation
Dermatitis radiation	2	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema
Dermatitis radiation	3	Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion
Dermatitis radiation	4	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated
Dermatitis radiation	5	Death
Fracture	1	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
Fracture	2	Symptomatic but non-displaced; immobilization indicated
Fracture	3	Severe symptoms; displaced or open wound with bone exposure; disabling; operative intervention indicated
Fracture	4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Fracture	5	Death
Fatigue	1	Fatigue relieved by rest
Fatigue	2	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL
Fatigue	3	Fatigue not relieved by rest, limiting self care ADL

Anmerkung: ADL,= activities of daily living (Aktivitäten des täglichen Lebens); TPN= total parenteral nutrition (Totale parenterale Ernährung)

2.4 Statistik

Zur Datenanalyse wurde die Software SPSS Statistics v.22 (IBM Corp, Armonk, USA) sowie Microsoft Excel 2013 verwendet. Für die biographischen und prätherapeutischen Daten erfolgte eine deskriptive Auswertung anhand der Häufigkeiten bezogen auf das Gesamtkollektiv. Als primärer Endpunkt wurde die lokale Kontrolle definiert, die ein erneutes Größenwachstum des bestrahlten Tumors, nach initialem Volumenrückgang, meint. Konsolidierungen im ehemaligen Tumorbett nach Radiotherapie wurden als „stable disease“ kategorisiert und engmaschig kontrolliert, wenn keine klare Differenzierung zwischen strahlenbedingten Schäden und erneutem Tumorwachstum möglich war.

Die Überlebenskurven und die aktuarische lokale Kontrolle wurden nach der Methode von Kaplan und Meier generiert, wobei der Beginn der 1. Körperstereotaxieserie als Startpunkt festgelegt wurde. Um Unterschiede im Überleben festzustellen, wurde der Log-rank Test herangezogen. Die Überlebenszeiten sind folgendermaßen definiert:

Gesamtüberleben: Endpunkt - Tod jeglicher Ursache

Tumorspezifisches Überleben: Endpunkt - Tod aufgrund eines Fortschreitens der Tumorerkrankung

Progressionsfreies Überleben: Endpunkt - Lokalrezidiv und/oder Lymphknotenrezidiv und/oder neue Fernmetastasierung und/oder Größenwachstum vorbekannter Metastasen

Mit Hilfe der Cox-Regression wurde der Einfluss von Patienten-, Krankheits- und Behandlungscharakteristika auf das Überleben evaluiert. Folgende Kovariaten wurden im Cox-Modell untersucht:

- Alter der Patienten
- Geschlecht der Patienten
- Initialer Karnofsky-Index: hier wurden zwei Gruppen gebildet. In einer Gruppe wurden die Patienten mit einem initialen Karnofsky-Index von 60-80% und in einer Gruppe die Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90-100% vor Therapie zusammengefasst
- Histologie des Primärtumors: aufgrund der Fallzahlen wurde unterteilt in kolorektale Karzinome, Bronchialkarzinome und Mammakarzinome. Die übrigen

Primärtumorentitäten wurden, aufgrund der jeweils geringen Fallzahlen, zur Gruppe „Andere“ zusammengefasst

- Lokale Kontrolle: Remission im Bestrahlungsgebiet
- Staging mittels FDG-PET vor der Körperstereotaxie
- Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie: hier wurden Patienten, die sofort im Stadium IV bzw. bei der 1. Fernmetastase im Krankheitsverlauf eine Körperstereotaxie erhielten mit der Gruppe der Patienten verglichen, die erst nach mehreren Vortherapien zur 1. Körperstereotaxie vorgestellt wurden
- Thorakaler Status: Anzahl der pulmonalen Metastasen bei Therapiebeginn. Hier wurde unterteilt in Patienten mit einer Oligometastasierung (1-3 Metastasen) und Patienten mit mehr als 3 pulmonalen Metastasen
- Extrathorakaler Status: Metastasen außerhalb der Lunge zu Therapiebeginn
- GTV Volumen: für den Einfluss auf das Überleben wurde für jeden Patienten die behandelte Metastase, mit dem jeweils größten GTV Volumen, ausgewählt. Hier lag der Median des Kollektivs bei 7,7 cm³. Es wurden dann die Gruppen mit einem GTV kleiner/größer 7,7 cm³ verglichen.
- BED für Dmean GTV
- Krankheitsfreies Intervall: Zeit zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und dem Auftreten der ersten Fernmetastasierung
- Ort der erneuten Fernmetastasierung: Patienten, die im Verlauf neue Metastasen entwickelten, wurden unterteilt in Patienten mit ausschließlich neuer pulmonaler Metastasierung vs. Patienten mit Metastasen in anderen Organen

Bei Patienten, bei denen mehr als 1 Metastase stereotaktisch bestrahlt wurde, wurde für die multivariate Analyse die jeweils größte Läsion ausgewählt. Die multivariate Analyse erfolgte unter der Annahme der Proportionalität.

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen (Ja vs. Nein) und der Anzahl der behandelten Metastasen (1 Metastase vs. > 1 Metastase) wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest für nominalskalierte Variablen verwendet. Der Mann-Whitney-U-Test als nicht parametrischer Test für zwei Variablen wurde ausgewählt, um Korrelationen zwischen der mittleren ipsilateralen Lungendosis bzw. Tumorgröße und der Nebenwirkungshäufigkeit zu ermitteln.

Alle berechneten Werte im Ergebnisteil sind auf eine Nachkommastelle gerundet. Als Signifikanzniveau wurde immer $p=0,05$ gewählt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In die vorliegende Studie wurden 87 oligometastatische Patienten mit 129 Lungenmetastasen verschiedener Primärtumoren eingeschlossen. Der Betrachtungszeitraum erstreckt sich von November 2004 bis Mai 2012.

11 der 87 Patienten stellten sich im Verlauf, bei, während des Follow-ups, neu aufgetretener pulmonaler Filialisierung, bei lokaler Kontrolle und in Abwesenheit von Spätfolgen der 1. Körperstereotaxie, zu einer weiteren Körperstereotaxieserie vor.

1 Patientin erhielt 4 hypofraktionierte Hochpräzisionsbestrahlungen. Der Einfachheit halber, wird sie im Folgenden zu den Patienten gezählt, die zweimal bestrahlt wurden.

Tabelle 4: Patientencharakteristika Körperstereotaxieserie 1

Patienten (n)	87
Metastasen (n)	103
Geschlecht	
Frauen	33
Männer	54
Alter (J)	
Spanne	36-88
Median	65
Karnofsky-Index (%)	
100	11 (12,6%)
90	35 (40,2%)
80	30 (34,5%)
70	10 (11,4%)
60	1 (1,1%)
Primärtumor	
Bronchialkarzinom	23 (26,4%)
Kolorektales Karzinom	20 (23,0%)
Tumor aus dem HNO-Bereich	8 (9,2%)
Mammakarzinom	7 (8,0%)
Malignes Melanom	6 (6,9%)
Ösophaguskarzinom	4 (4,6%)
Harnblasenkarzinom	3 (3,4%)
Nierenzellkarzinom	3 (3,4%)

Analkanalkarzinom	2 (2,3%)
Korpuskarzinom	2 (2,3%)
Weichteilsarkom	2 (2,3%)
Adeno-CUP	1 (1,1%)
Gallenwegskarzinom	1 (1,1%)
Non-Hodgkin-Lymphom	1 (1,1%)
Ovarialkarzinom	1 (1,1%)
Pankreaskarzinom	1 (1,1%)
Peniskarzinom	1 (1,1%)
Wilms-Tumor des Erwachsenen	1 (1,1%)
Histologie	
Adenokarzinom	42 (48,3%)
Plattenepithelkarzinom	20 (23,0%)
Sarkom	2 (2,3%)
Andere	23 (26,4%)
Thorakaler Status	
Solitäre Filia	55 (63,2%)
1-3 Filiae	13 (14,9%)
>3 Filiae	19 (21,8%)
Extrathorakale Metastasen	
Ja	13 (14,9%)
Nein	74 (85,1%)
Krankheitsfreies Intervall (M)	
Spanne	0-168
Median	21,6

Tabelle 5: Patientencharakteristika Körperstereotaxieserie 2

Patienten (n)	12
Metastasen (n)	26
Geschlecht	
Frauen	6
Männer	6
Alter (J)	
Spanne	44-79
Median	67
Karnofsky-Index	
100	1 (8,3%)
90	4 (33,3%)
80	5 (41,7%)
70	2 (16,7%)
Primärtumor	
Kolorektales Karzinom	5 (41,7%)
Bronchialkarzinom	1 (8,3%)
Mammakarzinom	1 (8,3%)
Weichteilsarkom	1 (8,3%)
Tumor aus dem HNO Bereich	1 (8,3%)
Ösophaguskarzinom	1 (8,3%)
Harnblasenkarzinom	1 (8,3%)
Korpuskarzinom	1 (8,3%)
Histologie	
Adenokarzinom	7 (58,3%)
Plattenepithelkarzinom	2 (16,7%)
Sarkom	1 (8,3%)
Andere	2 (16,7%)
Thorakaler Status	
Solitäre Filia	3 (25%)
1-3 Filiae	6 (50%)
>3 Filiae	3 (25%)
Extrathorakale Metastasen	
Ja	2 (16,7%)
Nein	10 (83,3%)

3.1.1 Geschlecht und Alter

Das Patientenkollektiv der 1. Körperstereotaxieserie setzte sich aus 54 Männern (62,1%) und 33 Frauen (37,9%) zusammen. Zu einer 2. hypofraktionierten Radiotherapieserie stellten sich jeweils 6 Frauen und Männer vor. Das mediane Alter betrug 65 Jahre, mit einer Spannweite von 36 bis 88 Jahren. Bei der 2. Körperstereotaxieserie lag der Altersmedian bei 67 Jahren (44-79).

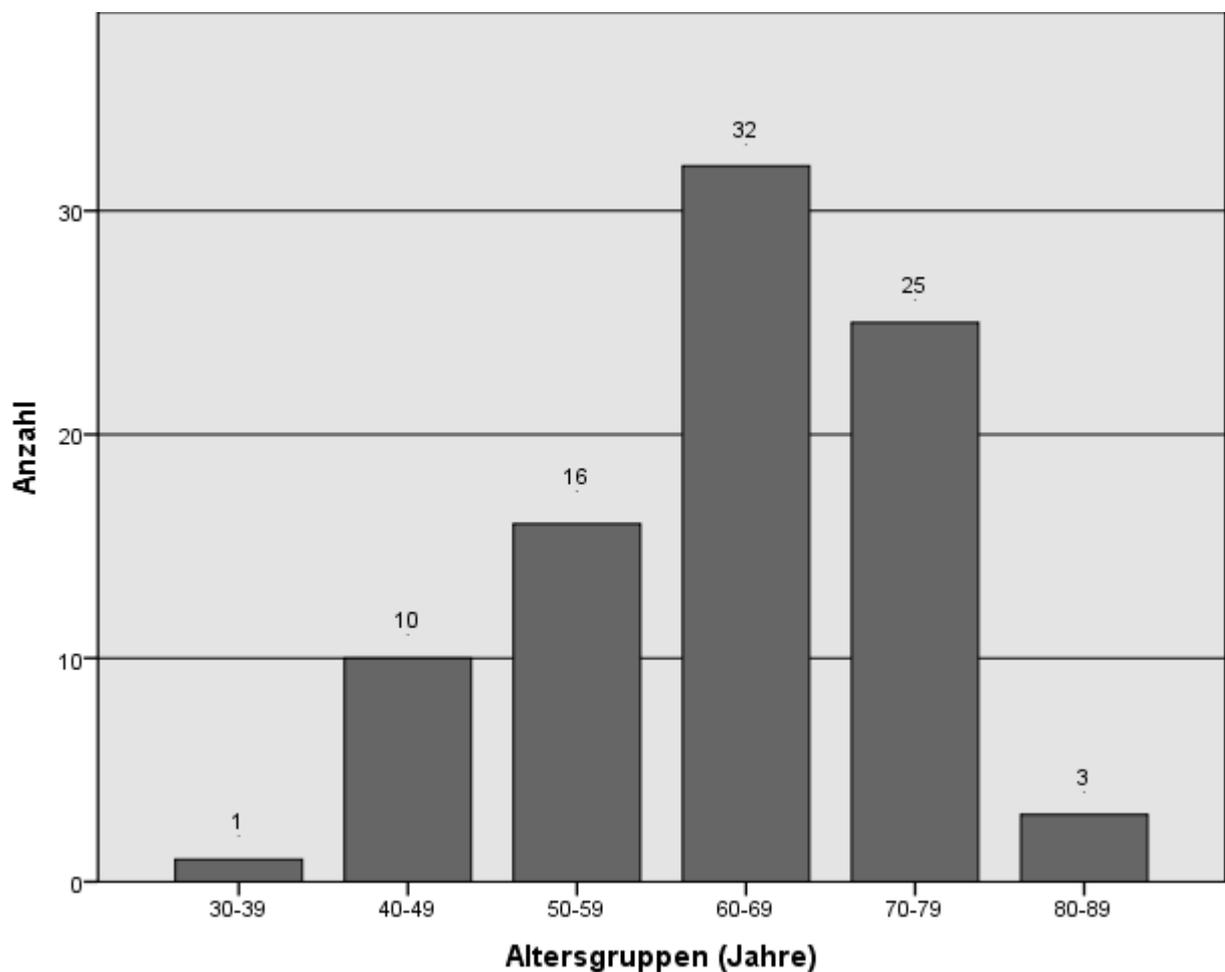


Abbildung 1: Altersverteilung im Patientenkollektiv (n=87) bei SBRT 1

3.2 Prätherapeutische Daten

3.2.1 Diagnostik

Vor Beginn der stereotaktischen Bestrahlung erhielten alle Patienten ein erneutes Restaging. 54% erhielten im Vorfeld der 1. Hochpräzisionsstrahlentherapie ein diagnostisches PET-CT, bei den folgenden Bestrahlungsserien wurde in den meisten Fällen (87,5%) ein CT-Thorax angefertigt. Die Lungenmetastasen wurden bei einem Großteil der Patienten (89,7%) über eine Bildgebung diagnostiziert, ohne eine bioptische Sicherung.

3.2.2 Karnofsky Index

Ein Patient hatte bei der 1. SBRT einen initialen Karnofsky-Index von 60%, die übrigen Patienten hatten einen Karnofsky-Index $\geq 70\%$ (Median: 90%). Bei der 2. SBRT lag der mediane Karnofsky-Index bei 80%, mit einer Spanne von 70-100%.

3.2.3 Primärtumor mit Histologie

Die stereotaktisch bestrahlten Lungenrundherde stellten metastatische Absiedlungen eines breiten Spektrums an Primärtumorentitäten dar. Bei der Mehrzahl (n=23; 26,4%) der Patienten handelte es sich bei dem Primarius um ein Bronchialkarzinom, gefolgt von den kolorektalen Karzinomen (n=20; 23%). In 8 Fällen stammten die Primärtumoren aus dem HNO-Bereich, bei 6 Patienten war der Primärtumor ein malignes Melanom. Bei einer kleinen Gruppe von Patientinnen (n=7; 8%) waren die pulmonalen Filiae Metastasen eines Mammakarzinoms. In selteneren Fällen handelte es sich um Malignome der Harnblase (n=3; 3,4%), des Ösophagus (n=4; 4,6%), der Niere (n=3; 3,4%) und anderer Lokalisationen. Bei einer Patientin wurde eine Lungenmetastase bei unbekanntem Primarius bestrahlt (Adeno-CUP). Am häufigsten waren Adeno- (n=42; 48,3%) und Plattenepithelkarzinome (n=20; 23,0%) beschrieben. Selten hingegen waren Sarkome (n=2; 2,3%) und andere histologische Typen (Mammakarzinome, Nierenzellkarzinome, Wilmstumor u.a.).

71,3% der Patienten erhielten initial eine kurative Therapie des Primärtumors, bei den verbleibenden 28,7% wurde von Beginn an ein palliatives Therapiekonzept verfolgt. Zum Zeitpunkt der 1. stereotaktischen Bestrahlungsserie war der Primarius bei 95,4% der Patienten in kompletter Remission bzw. kontrolliert. Während der 2., 3. und 4. Körperstereotaxieserie ergab sich bei keinem Patienten der Hinweis auf ein Rezidiv oder eine Progression des Primärtumors.

3.2.4 Thorakaler Status

Zum Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxieserie lag bei 42 (48,3%) Patienten eine solitäre Lungenmetastase vor. 10 (11,5%) Patienten hatten eine pulmonale Oligometastasierung, in der vorliegenden Arbeit definiert als ≤ 3 Metastasen. Bei weiteren 16 (18,4%) Patienten bestand nach einer vorangegangenen Chemotherapie ein einzelner pulmonaler Rundherd bzw. ein oligometastatisches Stadium (13 Patienten wiesen 1 pulmonalen Rundherd auf, 3 Patienten 1-3 pulmonale Rundherde). Die übrigen 19 (21,8%) Patienten wiesen bei der 1. SBRT eine multiple pulmonale Metastasierung auf. Bei den Patienten, die sich zu einer erneuten stereotaktischen Bestrahlungsserie vorstellten (n=12), war bei drei Viertel eine solitäre Filia oder eine begrenzte Anzahl an Lungenmetastasen beschrieben (jeweils 3 Patienten hatten 1 pulmonalen Rundherd, 6 Patienten 1-3 pulmonale Rundherde). 3 (25%) Patienten zeigten ≥ 3 pulmonale Manifestationen.

3.2.5 Extrathorakaler Status

In 13 Fällen (14,9%) lag vor der 1. SBRT eine extrapulmonale Metastasierung vor. 4 (30,8%) Patienten wiesen hepatische Filiae auf, jeweils 2 Patienten Metastasen im Gehirn (15,4%) und an anderen Lokalisationen (15,4%) und bei 5 (38,5%) Patienten lagen Metastasen in mehr als einem anderen Organsystem vor. In 33,3% handelte es sich um 1-3 extrathorakale Metastasen, in 66,7% um multiple Metastasen. Dabei waren 76,9% der synchron vorliegenden Filiae zum Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxieserie kontrolliert. Bei der 2. SBRT zeigten 2 Patienten (16,7%) eine Metastasierung außerhalb des Thorax. In einem Fall lag eine solitäre hepatische Filia vor, in dem anderen Fall multiple Lebermetastasen. Bei der Vorstellung zur hypofraktionierten Hochpräzisionsstrahlentherapie waren diese Manifestationen kontrolliert.

3.2.6 Krankheitsfreies Intervall

Bei 23 Patienten (26,4%) lag initial ein Tumorstadium IV vor, d.h. es wurden bereits bei Erstdiagnose des Primarius synchrone Metastasen gefunden. Dabei handelte es sich bei mehr als der Hälfte der Patienten (n=13) um pulmonale Filiae. Bei 3 Patienten zeigten sich im Staging Lebermetastasen, bei weiteren 3 Patienten war eine primäre Metastasierung in Lunge und Leber und bei 4 Patienten Absiedlungen in anderen Lokalisationen beschrieben. Eine stereotaktische Bestrahlung dieser synchronen Filiae wurde bei 10 Patienten sofort bei Diagnosestellung bzw. im Verlauf bei Größenprogredienz vorgenommen.

Die übrigen Patienten entwickelten erst einige Zeit nach der Erstdiagnose des Primärtumors eine Fernmetastasierung. Die Mehrheit (n=38) zeigte innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnose des Primärtumors die erste Fernmetastasierung. Im Mittel wurde diese 1,8 Jahre später diagnostiziert (Median: 15,3 Monate). Bei 4 Patienten war die Latenz mit 7,0, 7,9, 9,8 und 14 Jahren recht lang.

Am häufigsten war eine primäre Absiedlung der Tumorzellen in die Lunge (62,1%), die Leber (10,3%) sowie in die Lunge und gleichzeitig in andere Organsysteme (10,3%). Seltener erfolgte die Streuung zuerst in Lymphknoten (5,7%), in das Gehirn (5,7%) oder in andere Lokalisationen (5,7%). 26 Patienten (29,9%) erhielten eine Körperstereotaxie als primäre Therapie bei der Erstdiagnose einer pulmonalen Metastasierung (im Stadium IV sofort bzw. im Verlauf bei 1. Fernmetastasierung).

3.2.7 Vortherapien bei Metastasierung

Im Mittel waren vor Aufnahme einer stereotaktischen Radiotherapie 1,8 Ereignisse vorbeschrieben, wobei ein Ereignis als neu aufgetretene Metastasierung und die nachfolgende Therapie definiert wird. Das Maximum lag bei 6 Vorereignissen (n=1). Das letzte Ereignis vor Beginn der 1. Körperstereotaxie lag im Mittel 10,6 Monate zurück, minimal 2 Wochen, maximal >16 Jahre.

Bei knapp 30% der Patienten fand keine Vortherapie statt. Bei jeweils 8 bzw. 9 Patienten waren Filiae im Vorfeld ausschließlich chirurgisch reseziert bzw. ausschließlich mit einer Chemotherapie behandelt worden. Der Rest der Patienten (50,6%) ist vor der ersten

stereotaktischen Bestrahlung bereits mit mehreren verschiedenen Behandlungsmodalitäten (Systemtherapie, Operation) therapiert worden.

3.2.8 Lungenfunktionsuntersuchung vor Therapie

Eine Obstruktion der Atemwege zeigte sich bei knapp der Hälfte der Patienten. Der Median der relativen Einsekundenkapazität lag bei 79,4% (30,2%; 129,1%). Eine schwere Obstruktion mit einem Tiffeneau-Index <50% lag bei 13,7% vor. Von diesen 10 Patienten war bei 9 ein positiver Raucherstatus dokumentiert. Die absoluten Zahlen für die FEV1 betragen im Mittel 2,2 l.

Für die absolute und die relative Vitalkapazität wurde ein Median von 2,9l (1,5l; 6,3l) bzw. 82% (37,3%; 134%) erhoben. Eine deutliche Restriktion mit einer VC < 50% Soll fand sich bei 4,2% der Patienten.

3.3 Daten aus der Therapiephase

3.3.1 Behandelte Metastasen

Bei 65 Patienten (74,7%) wurde eine einzelne Lungenmetastase therapiert. Im Mittel wurden 1,48 Läsionen pro Patient behandelt, davon 1,18 in der 1. SBRT und 2,0 in der 2. SBRT (siehe Tabelle 6: Anzahl der Körperstereotaxieserien und der behandelten Metastasen). Das Maximum lag bei 3 Metastasen pro Bestrahlungsplan. Bei einer Patientin wurde, in einem Zeitraum von 2,5 Jahren, im Rahmen von 4 stereotaktischen Bestrahlungsserien ein Maximum von insgesamt 7 pulmonalen Filiae behandelt. Ein Patient erhielt, bei einem Rezidiv der bestrahlten Metastase, eine Re-Stereotaxie. Die Latenz zwischen der Diagnose einer Filia und der stereotaktischen Bestrahlung betrug im Mittel 55,1 Tage für die 1. SBRT und 38 Tage für die 2. SBRT.

Tabelle 6: Anzahl der Körperstereotaxieserien und der behandelten Metastasen

				Anzahl der Körperstereotaxieserien			Absolute Häufigkeit
				1	2	4	
Anzahl der behandelten Lungenmetastasen	1	64	1	0	65		
	2	6	3	0	9		
	3	3	6	0	9		
	4	0	3	0	3		
	7	0	0	1	1		
Gesamtsumme		73	13	1	87		

3.3.2 Metastasenvolumen

3.3.2.1 Gross Tumor Volume

Das makroskopische Tumolvolumen betrug im Mittel $15,6\text{cm}^3$, sowie im Median $4,5\text{cm}^3$. Dabei wies die kleinste Läsion im Planungs-CT ein GTV von $0,1\text{cm}^3$, die größte eines von $128,1\text{cm}^3$ auf. Für den Einfluss auf das Überleben wurde für jeden Patienten die Metastase, mit dem jeweils größten GTV Volumen, ausgewählt. Hier lag der Median des Kollektivs bei $7,7\text{cm}^3$. Bei einer behandelten Metastase fehlen die Daten für das Tumolvolumen. Der Durchmesser des GTV lag zwischen $0,7\text{cm}$ und $9,4\text{cm}$, mit einem Median von $2,4\text{cm}$ und einem Mittelwert von $2,9\text{cm}$.

3.3.2.2 Planning Target Volume

Das Zielvolumen schließt die makroskopische sowie die mikroskopische Tumorausbreitung mit ein und berücksichtigt durch die Addition von Sicherheitssäumen eventuelle Abweichungen vom geplanten CTV während der Bestrahlung. Im vorliegenden Patientenkollektiv betrug der Mittelwert für das PTV $46,4\text{cm}^3$, der Median lag bei $24,1\text{cm}^3$. Für die größte bestrahlte Filia

wurde ein Zielvolumen von 394,1cm³ berechnet (siehe Tabelle 7: Tumorcharakteristika SBRT 1 und SBRT 2).

Tabelle 7: Tumorcharakteristika SBRT 1 und SBRT 2

Anzahl der behandelten Metastasen (n)	129
Tumor Größe (größter Durchmesser (cm))	
Spanne	0,7-9,4
Median	2,4
GTV Volumen (cm ³)	
Spanne	0,1-128,1
Median	4,5
PTV Volumen (cm ³)	
Spanne	2,8-394,1
Median	24,1

3.3.3 Fraktionierung und Dosisverschreibung

Die verschriebene Gesamtdosis betrug zwischen 14 und 45 Gy, mit einem Median von 35 Gy. In den meisten Fällen wurde diese Dosis auf 3 (n=51) bzw. 5 (n=40) Fraktionen verteilt, wobei pro Fraktion eine Einzeldosis von 5 Gy bis 26 Gy appliziert wurde. Die, das Planungsvolumen umschließende, Isodose war in allen Bestrahlungsplänen die 60%-Isodose. Für die mittlere Dosis im Bereich des GTV ergab sich eine Spanne zwischen 22,1 und 74,5 Gy, wobei der Median bei 57,2 Gy lag. Das PTV wurde im Mittel mit einer Maximaldosis von 58,6 Gy abgedeckt. Für die minimal applizierte Dosis betrug der Mittelwert 34,9 Gy, bei einer Spanne zwischen 3,6 und 52 Gy.

Um trotz unterschiedlicher Fraktionierungsschemata eine Vergleichsmöglichkeit der Dosierungen zu schaffen und zur Abschätzung der biologischen Wirksamkeit wurde für die jeweils größte Metastase (bzw. die Metastase, die einen Progress zeigte) eines Patienten die BED berechnet [$BED(Gy) = n \cdot d \cdot (1 + d / (\alpha / \beta))$, wobei n=Anzahl der Fraktionen, d=Dosis/Fraktion, $\alpha / \beta = 10$ für Tumorgewebe (Fowler 2010)]. Diese rangierte zwischen 31,9 Gy und 259,5 Gy, mit einem Median von 127,6 Gy (vgl. Tabelle 8: Dosisverschreibungen nach Häufigkeit für das Gesamtkollektiv).

Tabelle 8: Dosisverschreibungen nach Häufigkeit für das Gesamtkollektiv

Einzel-dosis (Gy)	Gesamt-dosis (Gy)	Anzahl Fraktionen (n)	Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
12,5	37,5	3	33	32,0%
7	35	5	33	32,0%
15	45	3	11	10,7%
7	28	4	8	7,8%
10	30	3	6	5,8%
8	40	5	3	2,9%
6	30	5	2	1,9%
5	25	5	2	1,9%
7	14	2	2	1,9%
7	21	3	1	1%
26	26	1	1	1%
9	36	4	1	1%
			103	100%

Anmerkung: Bezogen auf die 103 Therapiepläne

3.3.4 Lungenvolumina und Lungendosis

Die Spannweite des ipsilateralen Lungenvolumens bewegte sich zwischen 616cm³ und 3163,1cm³, mit einem Mittel von 1745,7cm³. Das kontralaterale Lungenvolumen betrug im Durchschnitt 1459,4cm³.

Die mittlere Dosis der ipsilateralen Lunge betrug bei der 1. Körperstereotaxie 6,4 Gy, bei der 2. Körperstereotaxie 5,2 Gy und bei den Körperstereotaxien 3 und 4 (jeweils n=1) 7,5 sowie 4,4 Gy. Dabei ergab sich eine Spanne von 1 bis 16,4 Gy. Das Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) der ipsilateralen Lunge wurde benutzt, um den Prozentsatz des Volumens zu ermitteln, der ≥ 20 Gy (V20) erhalten hat. Im Median errechneten sich hier für das Gesamtkollektiv 7,8% (0-37,3%). In 33 der 103 Therapiepläne wurde ein V20 > 10% appliziert.

Die kontralaterale Lunge erhielt bei den meisten Patienten (98%) im Mittel eine Dosis von 1,5 Gy. Für die Gesamtlunge wurde im Patientenkollektiv eine durchschnittliche, mittlere Dosis von 3,6 Gy erhoben. Bei 41 Bestrahlungen fehlen, nach Pneumektomie oder aus anderen Gründen, die Daten für die Gesamtlunge. Für die Betrachtung der mittleren Dosisverteilung über die ipsilaterale, kontralaterale sowie die gesamte Lunge wurden anhand der Fraktionen zwei Gruppen gebildet. In 54 Fällen wurde die Gesamtdosis auf 1-3 Fraktionen verteilt, 49-mal

wurde sie in 4-5 Fraktionen appliziert (Abbildung 2: Dmean Verteilung ipsilaterale Lunge, kontralaterale Lunge, Gesamtlunge). Des Weiteren wurden die V5-V60 Werte für die ipsilaterale, kontralaterale und die Gesamtlunge analysiert (Abbildung 3: 95%-Konfidenzintervalle für die Verteilung der V5-60-Werte der ipsilateralen, kontralateralen und gesamten Lunge).

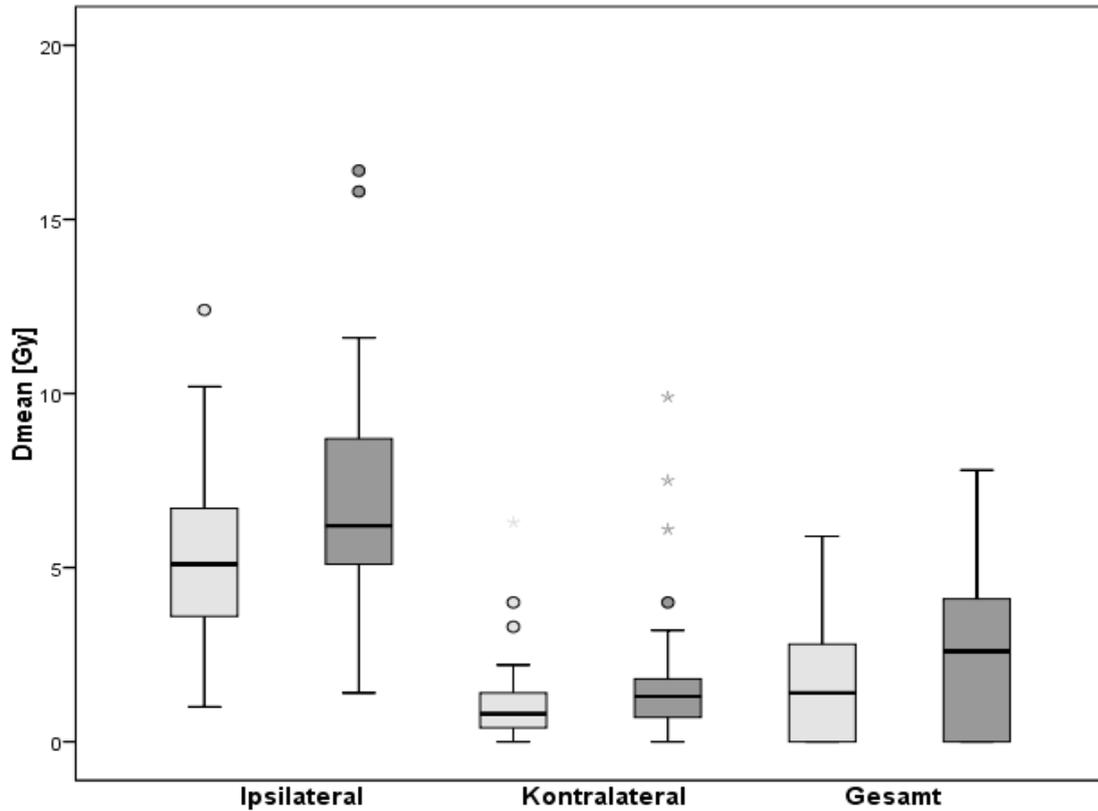


Abbildung 2: Dmean Verteilung ipsilaterale Lunge, kontralaterale Lunge, Gesamtlunge

Aufgeschlüsselt nach der Anzahl der Fraktionen (hellgrau:1-3 Fraktionen, dunkelgrau: 4-5 Fraktionen)

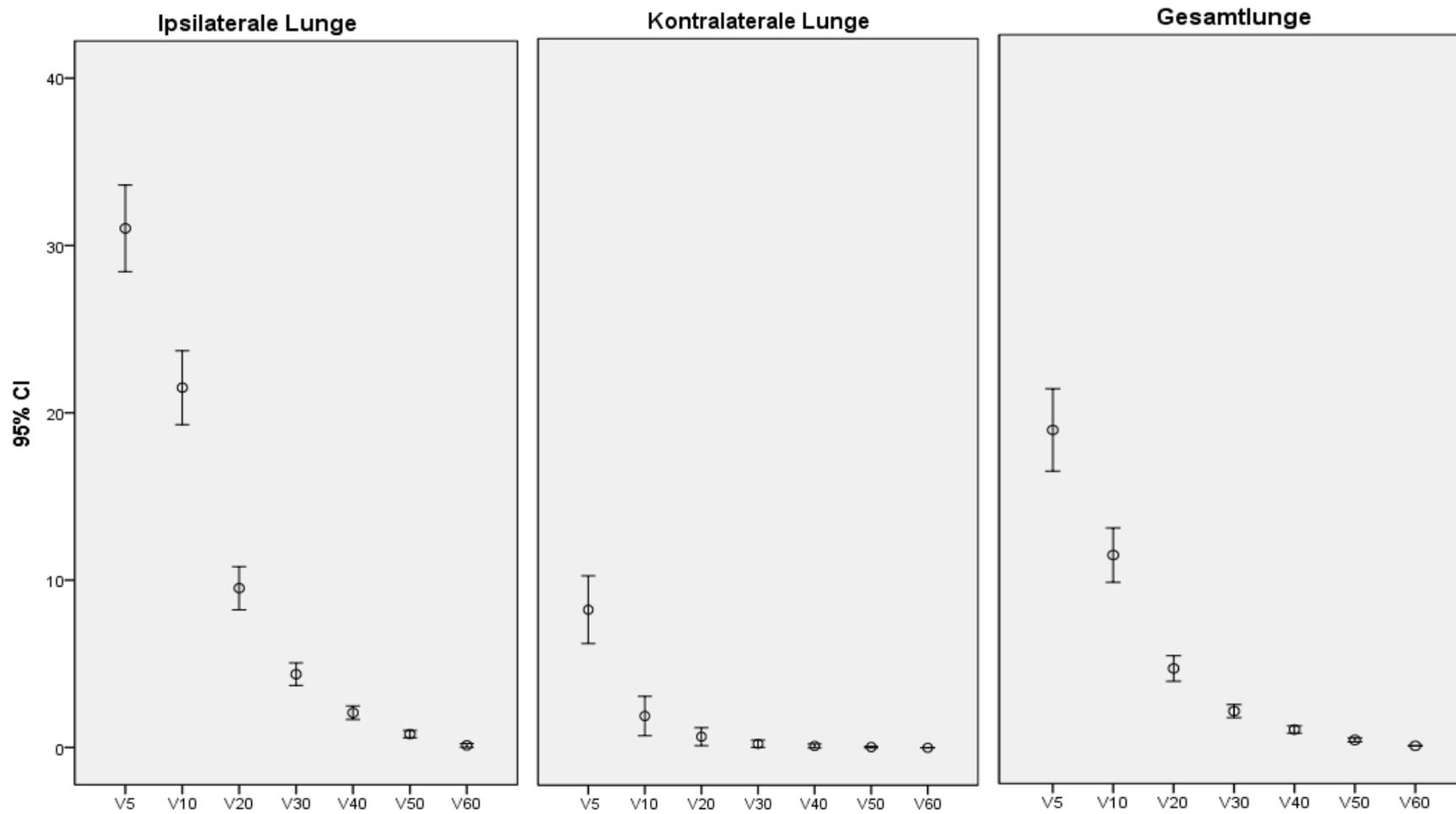


Abbildung 3: 95%-Konfidenzintervalle für die Verteilung der V5-60-Werte der ipsilateralen, kontralateralen und gesamten Lunge

3.4 Follow-up

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 20,8 Monate, mit einer Spanne von 0,8 bis 106,1 Monaten. Die Follow-up Rate lag bei 83,9%.

3.4.1 Lokale Kontrolle

Laut aktuarischer Analyse nach Kaplan-Meier betrug die lokale Kontrolle nach 1, 2 und 3 Jahren 96%, 94% und 94% (Abbildung 4: Lokale Kontrolle nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87)). Bei 4 Patienten (4,6%) zeigte sich im Nachbeobachtungszeitraum eine lokale Progression. Diese trat 3,1; 3,4; 8,7 sowie 16,7 Monate nach Ende der Bestrahlung auf (vgl. Tabelle 9: Daten der Patienten mit lokalem Progress).

Die Sicherung des Rezidivs erfolgte in einem Fall per FDG-PET, in den übrigen 3 Fällen mittels einer Computertomographie des Thorax.

Bei zwei der Patienten mit Lokalrezidiv wurde die betreffende Metastase im Anschluss chirurgisch reseziert, 1 Patient erhielt, bei weiterer Organmetastasierung, eine Chemotherapie. Bei einer Patientin erfolgte eine Re-Stereotaxie, mit einem Zeitintervall von 4 Monaten zwischen den Bestrahlungsserien. In der Re-Bestrahlungssituation waren das GTV sowie das PTV geringfügig kleiner als in der 1. hypofraktionierten Radiotherapie (128,1 cm³ / 118,6 cm³, 394, 1 cm³ / 224,1 cm³). Die mittlere Dosis im Bereich des GTV betrug 22,4 Gy (zuvor: 23,2 Gy).

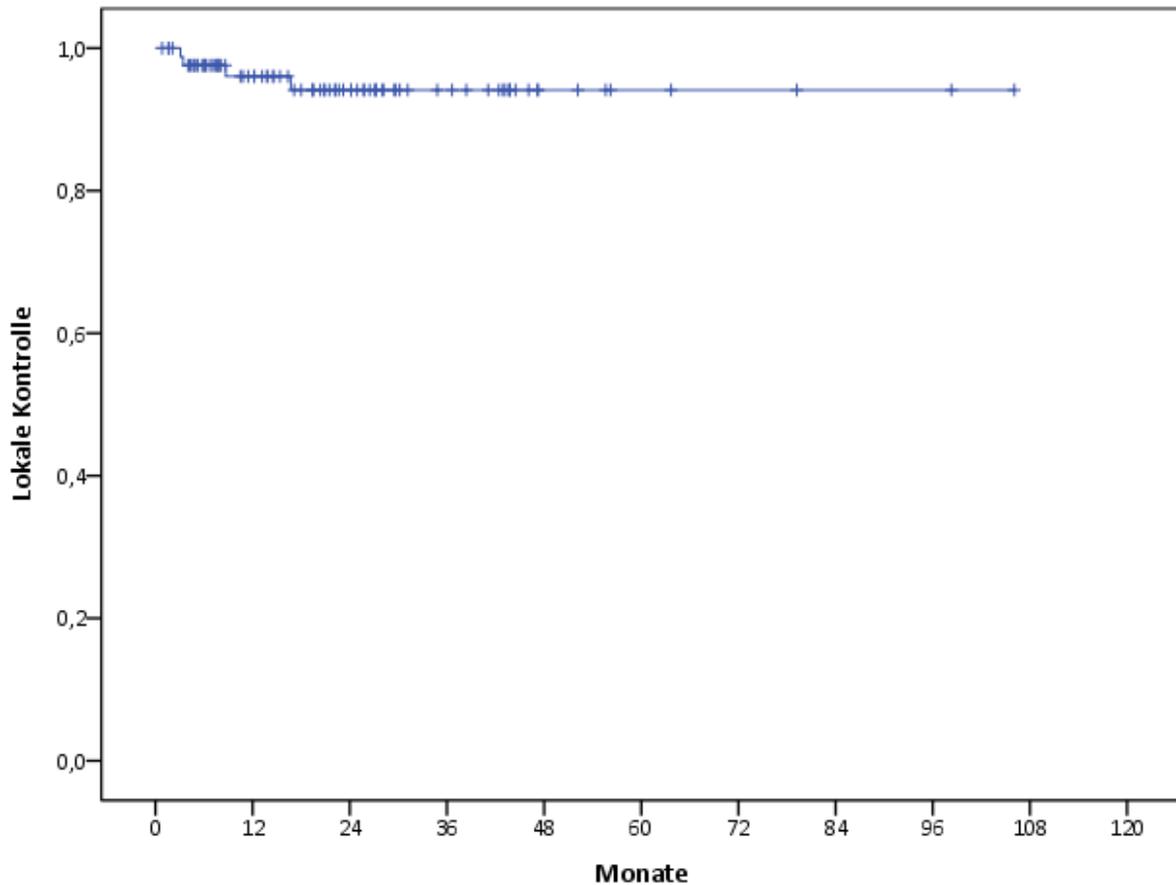


Abbildung 4: Lokale Kontrolle nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87)

Tabelle 9: Daten der Patienten mit lokalem Progress

	Intention	Behandelte	Dosis -	GTV	PTV Volumen	BED	Metastasen	Progression
	Kurativ=1	Metastasen	verschreibung	Volumen	(cm ³)	Dmean GTV	mit Progress	wie lange
	Palliativ=2	(n)	(nxGy)	(cm ³)	(cm ³)	(Gy)	(n)	nach SBRT (M)
Mammakarzinom	2	1	2x7	128,1	394,1	50,1	1	3,4
Kolorektales Karzinom	1	1	5x7	24	71	127,6	1	8,7
Harnblasen/-leiterkarzinom links; Nierenbecken - karzinom links, rechts	2	3	3x12,5	0,9	8	175	1	16,7
Malignes Melanom	2	1	5x7	15	69	122,6	1	3,1

3.4.2 Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung im September 2013 lebten 27,6% der Patienten, bei 16,1% war der weitere Verbleib unbekannt. 56,3% der Patienten waren verstorben. Das mediane Gesamtüberleben betrug 28,2 Monate, 95% KI [18.5, 37.8]. Das 1-, 2- und 3-Jahresüberleben

lag bei 77%, 59% sowie 43% (Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87)). Die besten Ergebnisse für das Gesamtüberleben zeigten sich für Patienten mit einem kolorektalen Karzinom (88%, 82%, 65% Gesamtüberleben nach 12, 24, 36 Monaten), die schlechtesten für die Gruppe der Mammakarzinom Patientinnen (45%, 45% und 0% 1-, 2- und 3-Jahresüberleben) (Abbildung 6: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier, Primärtumorentitäten).

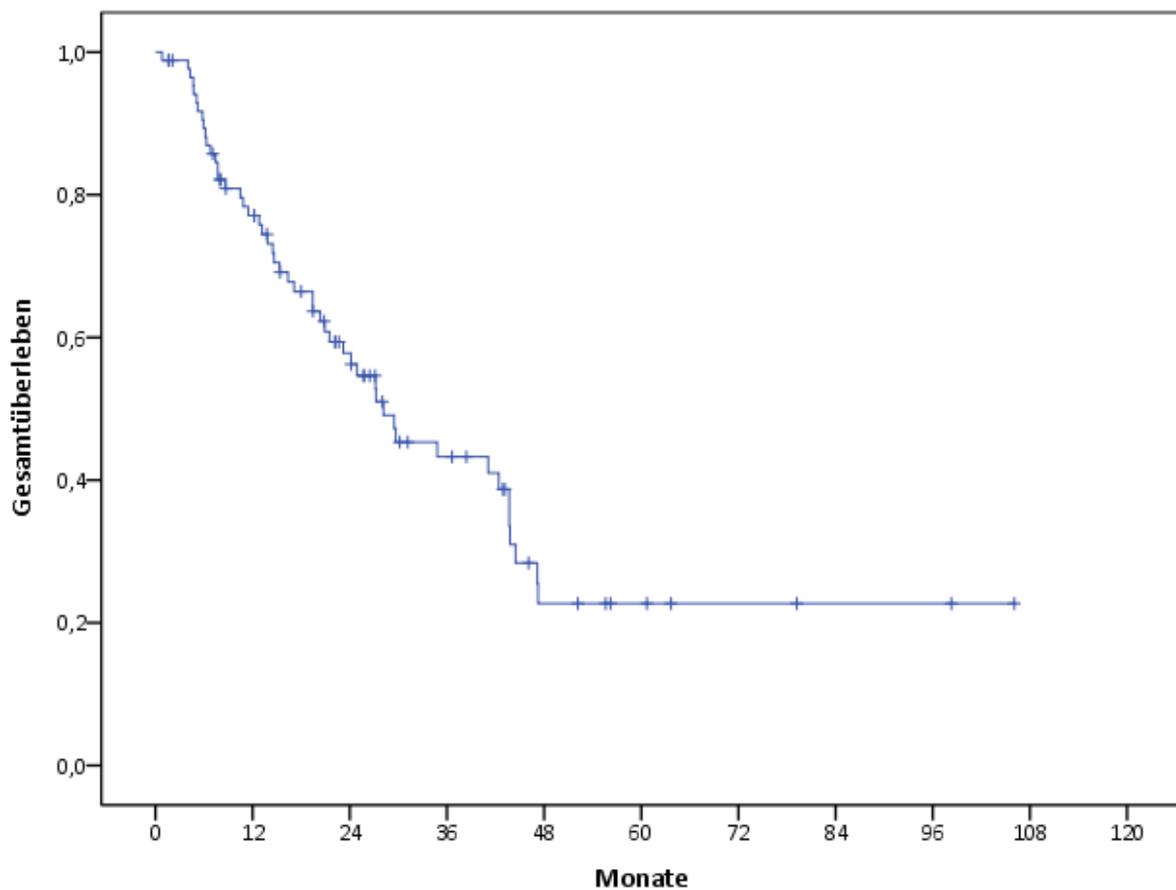


Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87)

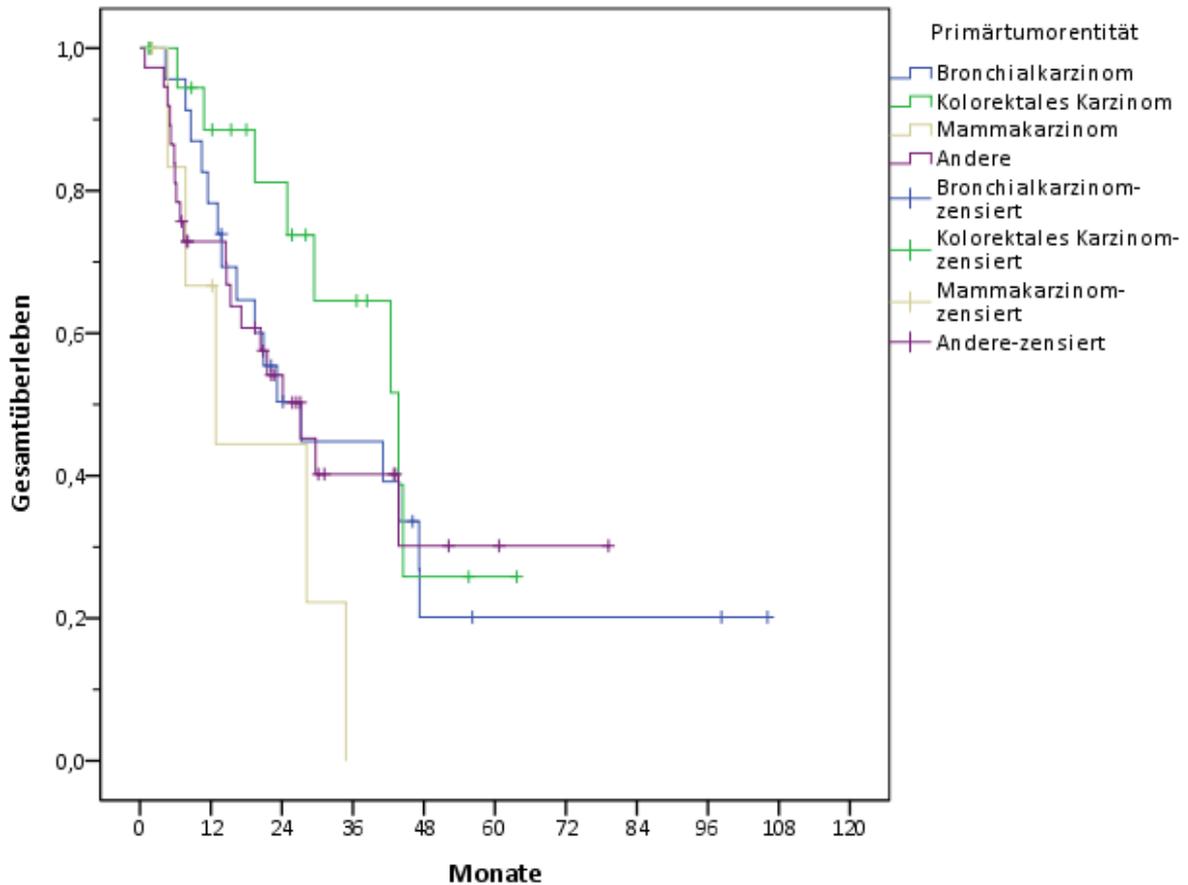


Abbildung 6: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier, Primärtumorentitäten

Folgende Variablen wurden hinsichtlich ihres möglichen Einflusses auf das Gesamtüberleben mittels univariater Testung nach Kaplan-Meier untersucht, zeigten sich diesbezüglich jedoch nicht signifikant: Alter der Patienten ($p=0,809$), Geschlecht ($p=0,636$), initialer Karnofsky-Index (60-80% vs. 90-100%; $p=0,186$), lokale Kontrolle ($p=0,843$), krankheitsfreies Intervall ($p=0,536$), Histologie des Primärtumors ($p=0,5$), Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie (sofort bei Stadium IV oder 1. Fernmetastase im Krankheitsverlauf vs. nach mehreren Vortherapien) ($p=0,059$), BED für Dmean GTV ($p=0,501$). Faktoren, bei denen sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab, waren der thorakale Status (meint Anzahl der pulmonalen Metastasen bei Therapiebeginn), der extrathorakale Status (Metastasen außerhalb der Lunge zu Therapiebeginn) der Patienten, das GTV-Volumen, das Staging mittels FDG-PET und der Ort der erneuten Fernmetastasierung nach der Körperstereotaxie. Diese werden im Folgenden behandelt.

3.4.2.1 Thorakaler Status

Zum Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie wiesen 68 Patienten (78,2%) eine pulmonale Oligometastasierung (hier definiert als ≤ 3 Metastasen) auf. Zu dieser Gruppe wurden auch die Patienten gerechnet, bei denen nach einer vorangegangenen Chemotherapie ein oligometastatisches Stadium erreicht war. Bei 19 Patienten (21,8%) lagen multiple Metastasen vor. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit 1-3 Lungenrundherden unterschied sich signifikant von dem, der Patienten mit > 3 pulmonalen Metastasen (29,7 Monate gegenüber 12,8 Monaten; $p=0,015$) (Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des thorakalen Status zum Zeitpunkt der Körperstereotaxie). Nach 12, 24 und 36 Monaten betrug das Gesamtüberleben für die Patienten mit pulmonaler Oligometastasierung 83%, 58% und 48%.

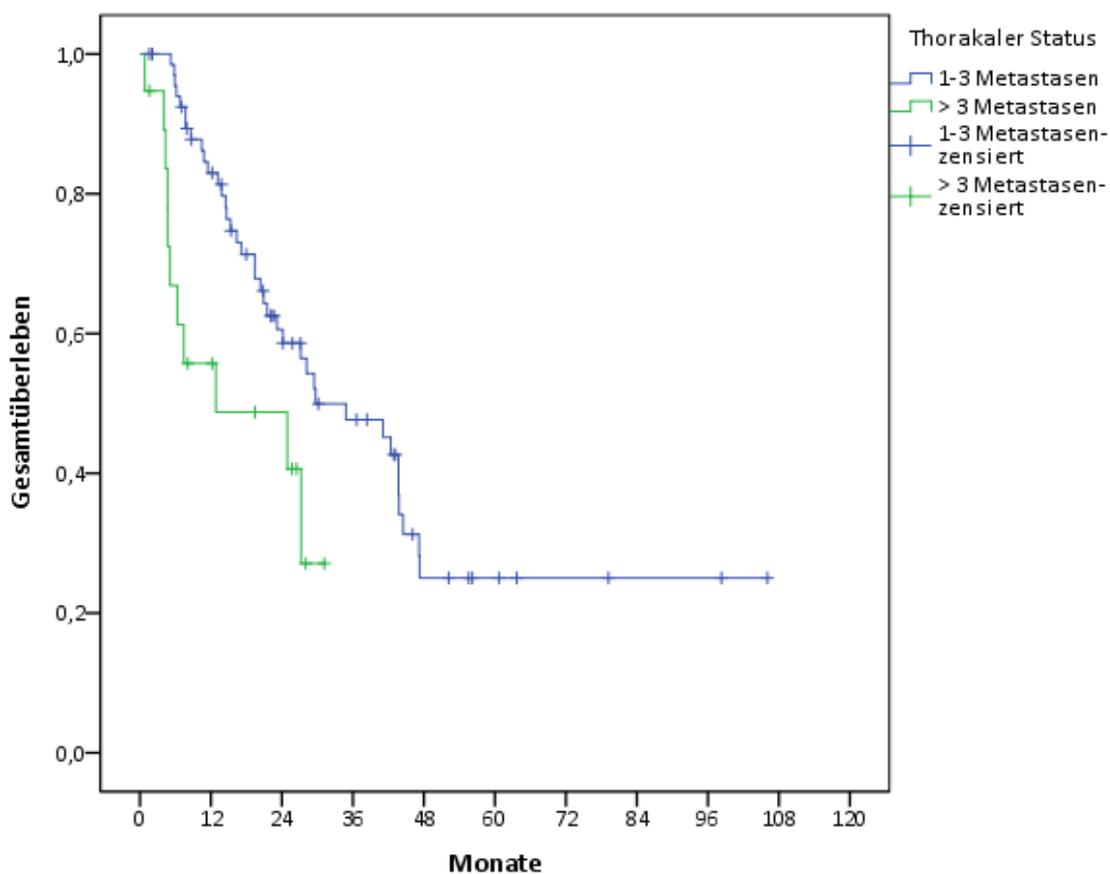


Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des thorakalen Status zum Zeitpunkt der Körperstereotaxie

3.4.2.2 Extrathorakaler Status

Bei 13 Patienten (14,9%) bestanden bei Vorstellung zur Strahlentherapie extrathorakale Metastasen. Für diese Patienten wurde, im Vergleich zu den Patienten ohne extrathorakale Metastasierung, eine signifikant kürzere Gesamtüberlebenszeit berechnet (13,2 Monate gegenüber 29,7 Monate; $p=0,008$) (Abbildung 8: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Vorliegens einer extrathorakalen Metastasierung). Das Gesamtüberleben für Patienten ohne Metastasen außerhalb des Thorax betrug nach 12, 24 und 36 Monaten 80%, 58% und 49%.

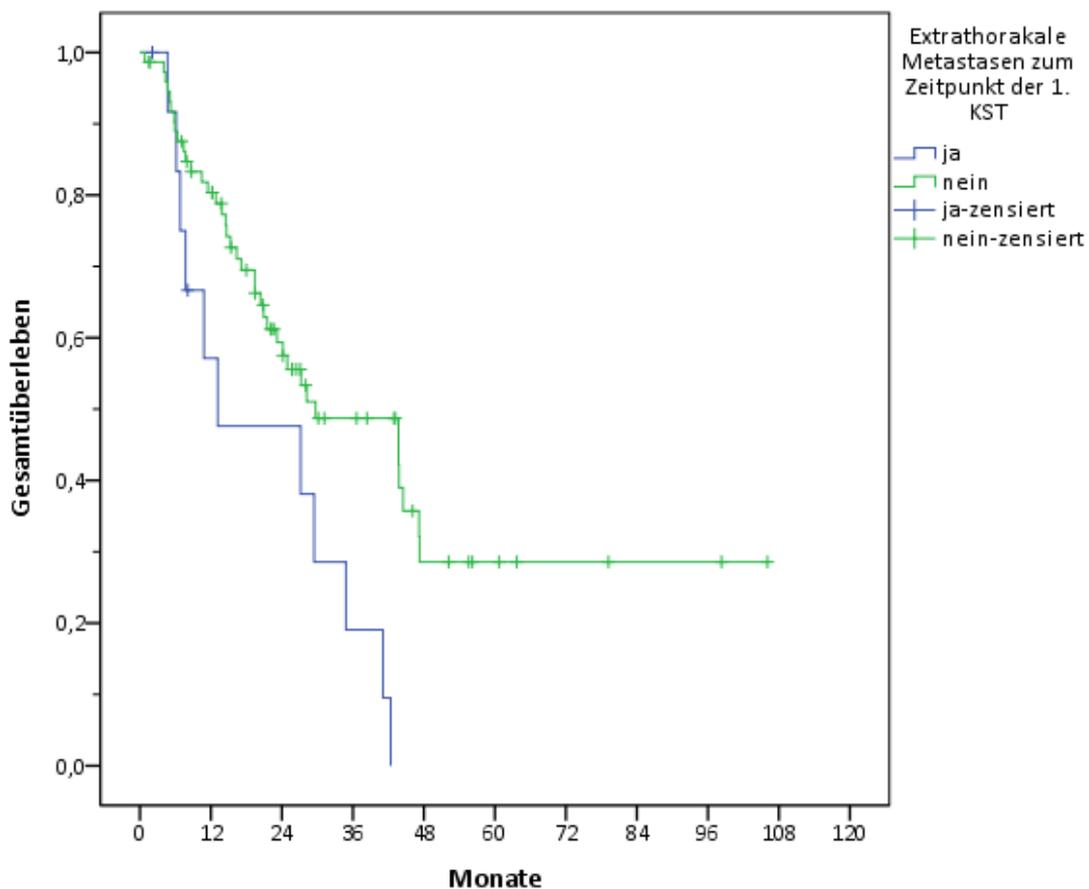


Abbildung 8: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Vorliegens einer extrathorakalen Metastasierung

3.4.2.3 GTV Volumen

Das GTV Volumen wurde in zwei, anhand des Median, separierten Gruppen betrachtet: Patienten mit einem GTV Volumen $< 7,7\text{cm}^3$ und Patienten mit einem GTV Volumen $> 7,7\text{cm}^3$. Von den Patienten mit dem GTV $< 7,7\text{cm}^3$ verstarben 20 (45,5%), bei den Patienten mit einem größeren GTV Volumen waren es 29 (67,4%). Die Patienten mit einem kleineren Tumolvolumen wiesen dabei eine signifikant längere mediane Überlebenszeit auf (43,8 Monate, 95% KI [33.5, 54.1] gegenüber 17,1 Monaten, 95% KI [9.4, 24.9]; $p=0.001$) (Abbildung 9: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Größe des GTV Volumens).

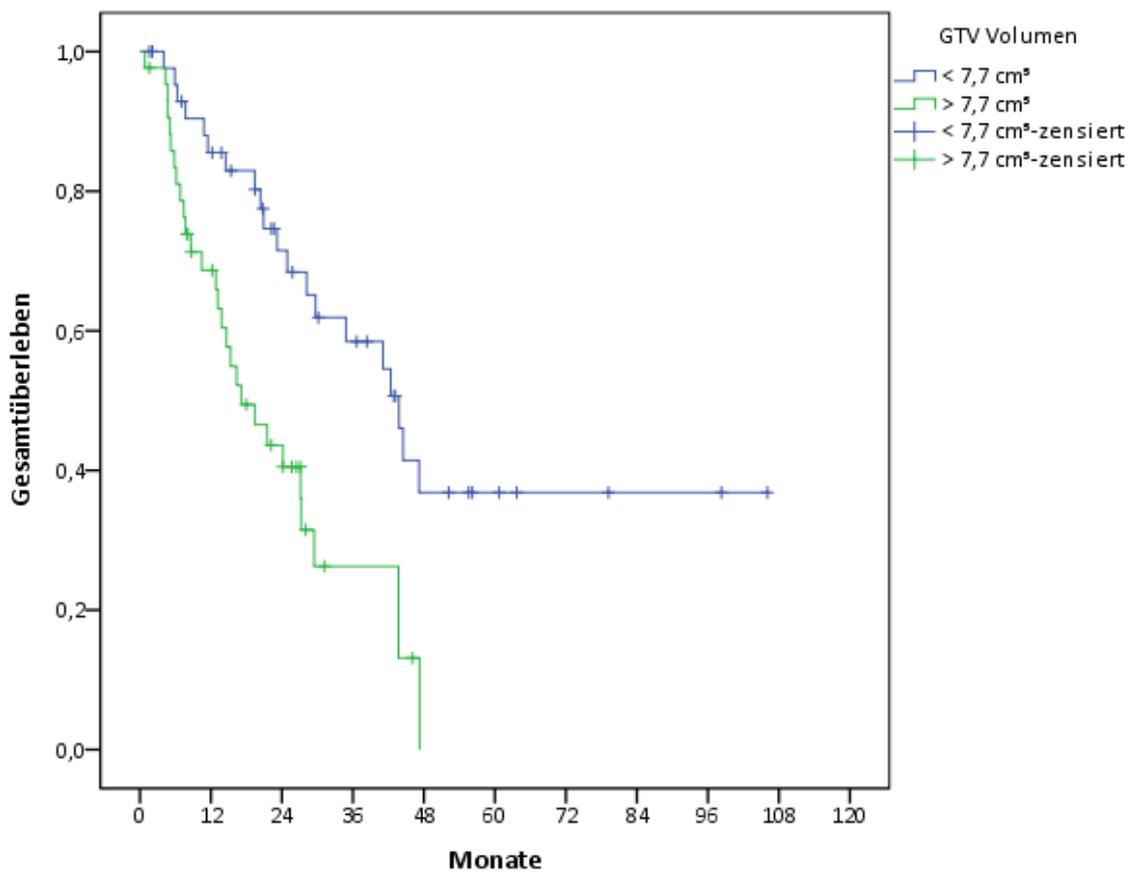


Abbildung 9: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Größe des GTV Volumens

3.4.2.4 Staging mittels FDG-PET

47 Patienten (54%) erhielten im Vorfeld der 1. Körperstereotaxieserie ein FDG-PET zum Staging. Diese Patienten zeigten mit einem medianen Gesamtüberleben von 34,8 Monaten ein signifikant längeres Gesamtüberleben als die Patienten, bei denen initial keine FDG-PET angefertigt worden war (21,5 Monate; $p=0,023$) (Abbildung 10: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Stagings mittels FDG-PET).

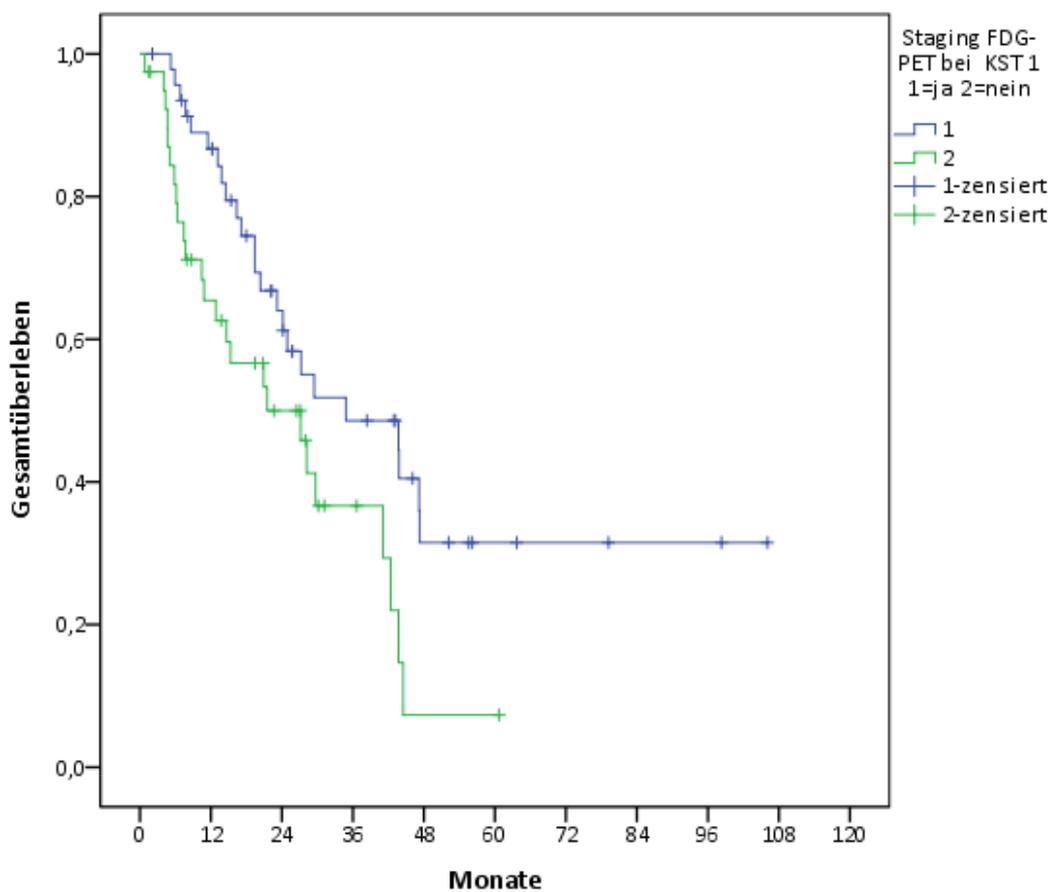


Abbildung 10: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Stagings mittels FDG-PET

3.4.2.5 Ort der erneuten Fernmetastasierung

Die Patienten, bei denen nach der extrakraniellen stereotaktischen Radiotherapie eine neue Metastasierung diagnostiziert wurde, wurden anhand der Lokalisation der Metastasen in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit Filiae in der Lunge versus Patienten mit Metastasen in anderen Organsystemen. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einer pulmonalen Metastasierung ein signifikant günstigeres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit Metastasen an anderen Lokalisationen ($p=0,023$). Das mediane Gesamtüberleben betrug 43,7 Monate gegenüber 21,5 Monaten (Abbildung 11: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Ortes der erneuten Fernmetastasierung).

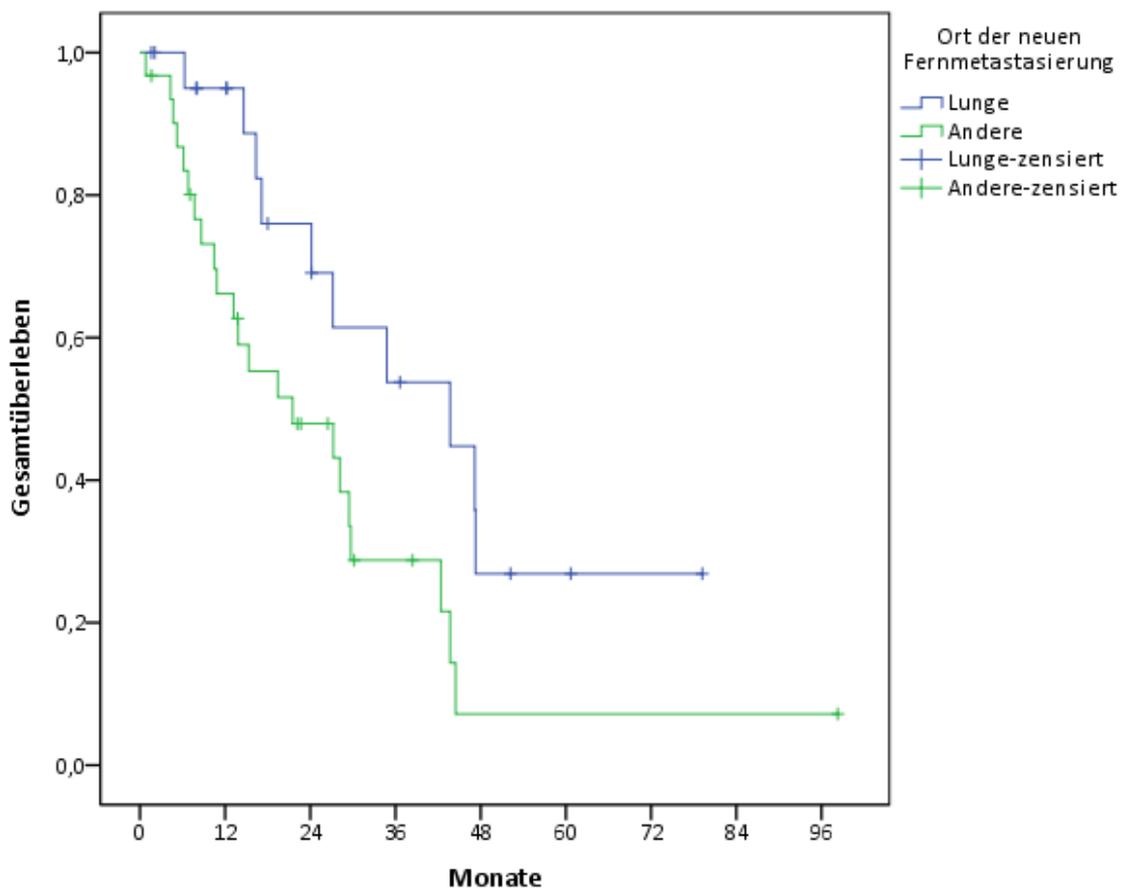


Abbildung 11: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Ortes der erneuten Fernmetastasierung

3.4.2.6 Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie

In unserer Analyse ließ sich zudem ein tendenziell besseres Überleben für Patienten erkennen, die sich im Stadium IV sofort oder bei der 1. Fernmetastasierung vorstellten, im Vergleich zu Patienten, die schon mehrere Vortherapien erhalten haben ($p=0,059$). Um dem bereits längeren Überleben der Patienten aus Gruppe 2, im Vorfeld der Körperstereotaxie, Rechnung zu tragen, wurde das Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier erneut berechnet und hierbei das Datum der Erstdiagnose der 1. Fernmetastasierung als Startpunkt gewählt. In dieser Analyse war der Unterschied zwischen den Gruppen deutlich geringer ($p=0,611$). Die Vergleichbarkeit war dadurch erschwert, dass das Follow-up für die Gruppe 1 kürzer war und das Kurvenende einer Interpretation folglich nicht zugänglich war.

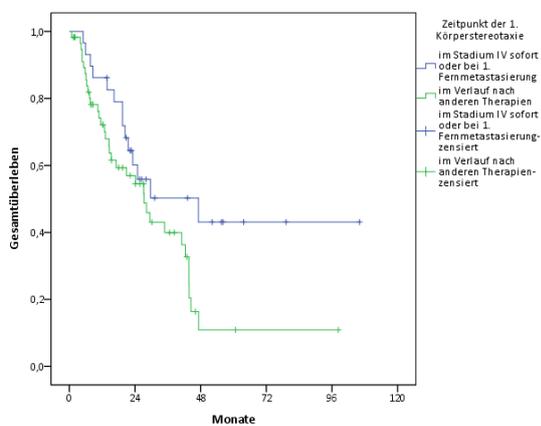


Abbildung 12: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie: Startpunkt Beginn der 1. SBRT

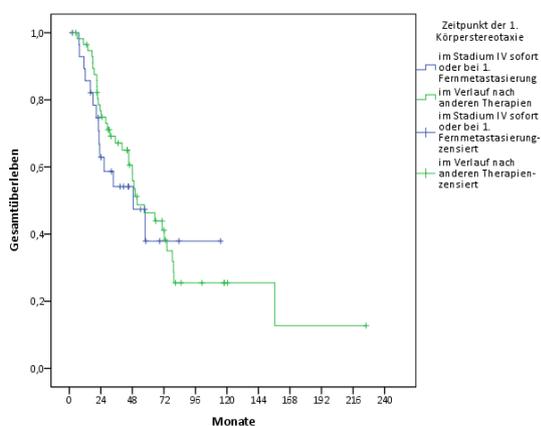


Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie: Startpunkt ED der 1. Fernmetastasierung

3.4.3 Tumorspezifisches Überleben

Im Nachbeobachtungszeitraum verstarben 49 der 87 Patienten (56,3%). Davon führte bei 40 Patienten (81,6%) ein Fortschreiten der Tumorerkrankung zum Tode, in 5 Fällen lag eine andere Todesursache vor und bei 4 Patienten konnte die genaue Todesursache retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden. Die krankheitsspezifische Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren betrug 81%, 63% und 52%. Der Median des tumorspezifischen Überlebens lag bei 41,1 Monaten, 95% KI [28.6, 53.6] (Abbildung 14: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87)).

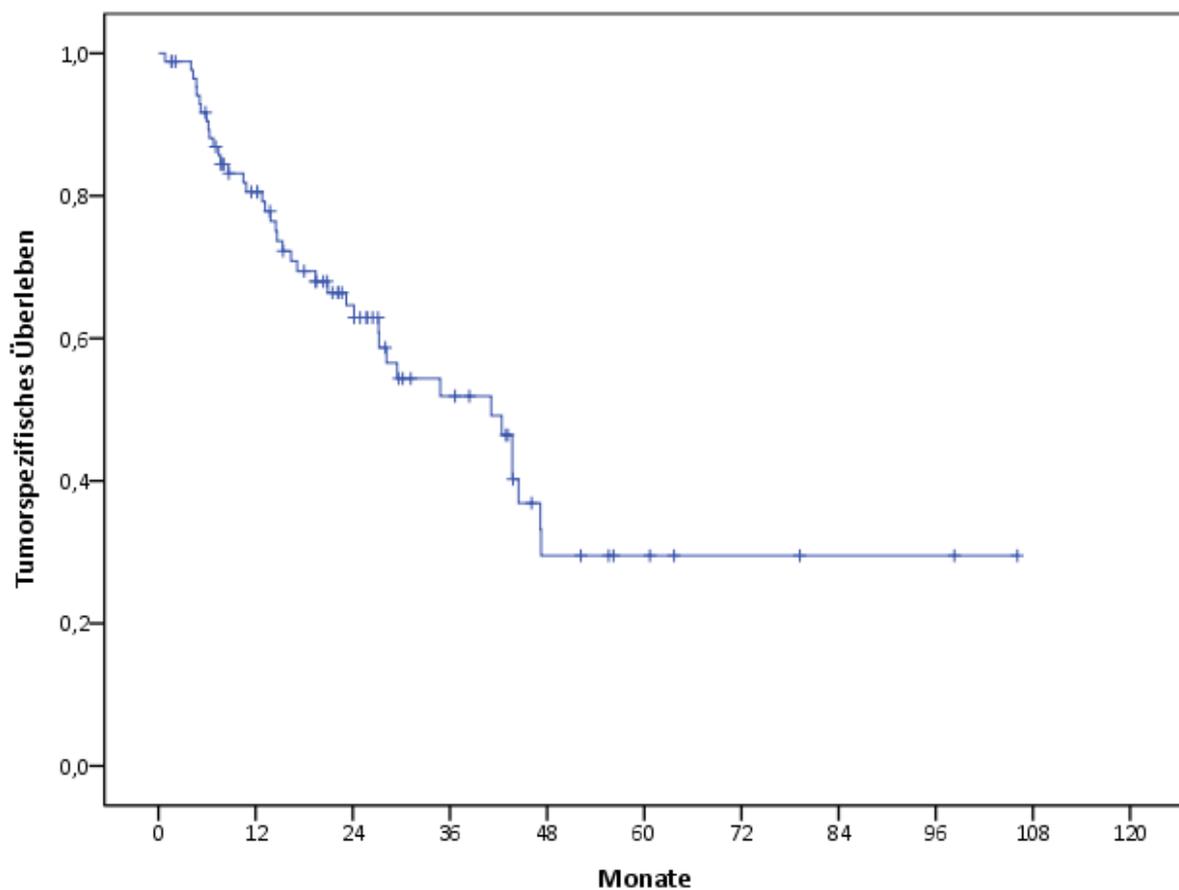


Abbildung 14: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87)

Mit Hilfe der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier und des Log-rank-Tests wurden Faktoren identifiziert, die sich hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens signifikant unterschieden. Als Variablen ohne signifikante Einflussnahme auf das tumorspezifische Überleben zeigten sich: das Alter der Patienten ($p=0,875$), das Geschlecht ($p=0,331$), der initial erhobene Karnofsky-Index (60-80% vs. 90-100%; $p=0,344$), die Histologie des Primärtumors ($p=0,287$), die lokale Kontrolle ($p=0,953$), die BED für Dmean GTV ($p=0,415$), das krankheitsfreie Intervall ($p=0,914$) und der Ort der erneuten Fernmetastasierung nach der Körperstereotaxie ($p=0,062$). Eine Korrelation zu einem signifikant längeren tumorspezifischen Überleben wiesen die Variablen „thorakaler Status“, „extrathorakaler Status“, „GTV Volumen“, „Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie“ und „Staging mittels FDG-PET“ auf, die im Folgenden detailliert besprochen werden.

3.4.3.1 Thorakaler Status

Bei den Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie > 3 Lungenmetastasen vorlagen (n=19), kam es im Beobachtungszeitraum zu 10 tumorbedingten Todesfällen (52,6%), bei den restlichen 68 Patienten verstarben 30 infolge des Tumors (44,1%). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,006$) (Abbildung 15: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des thorakalen Status zum Zeitpunkt der Körperstereotaxie).

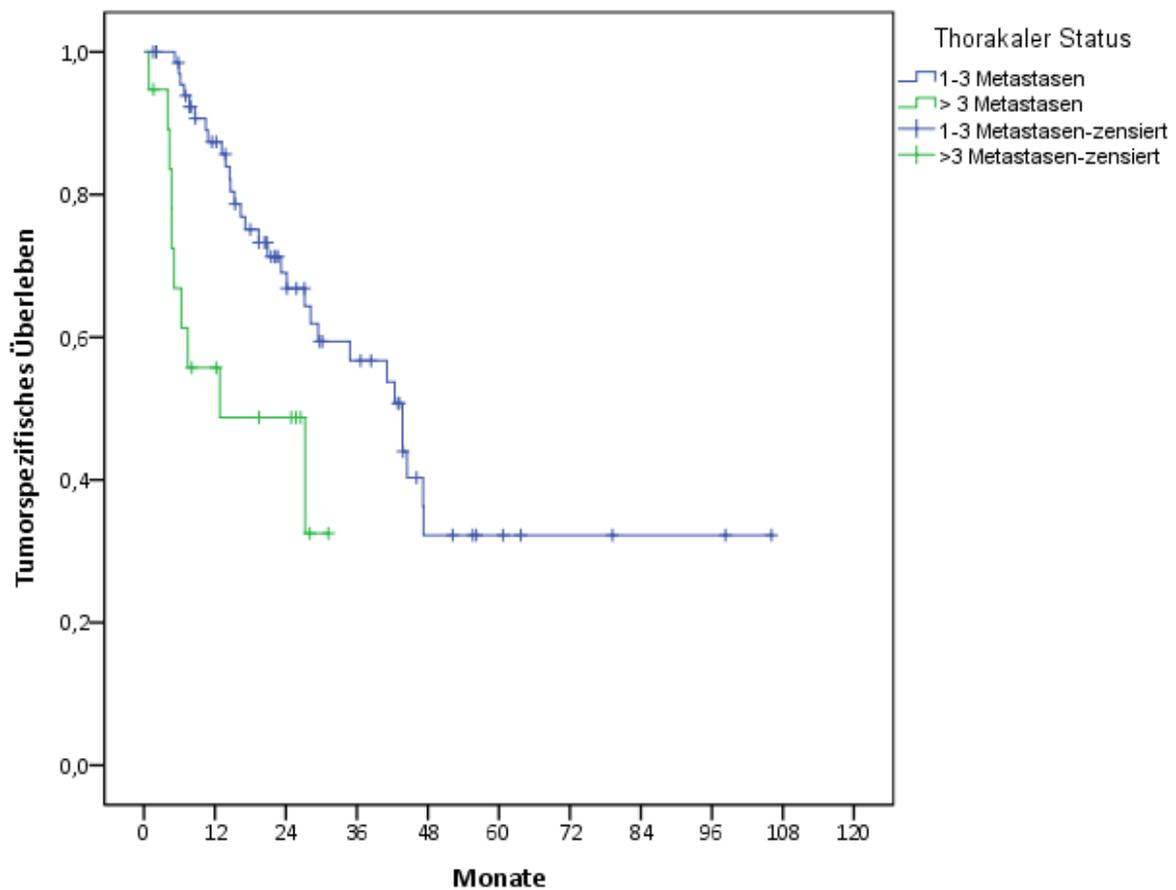


Abbildung 15: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des thorakalen Status zum Zeitpunkt der Körperstereotaxie

3.4.3.2 Extrathorakaler Status

11 der 13 Patienten (84,6%) mit bekannter extrathorakaler Metastasierung bei der Vorstellung zur 1. Körperstereotaxieserie, erlagen im Beobachtungszeitraum ihrer Tumorerkrankung. Bei den übrigen 74 Patienten handelte es sich um 29 (39,2%) tumorbedingte Todesfälle während des Follow-ups. Das mediane tumorspezifische Überleben zeigte sich signifikant unterschiedlich (44,5 Monate [ohne extrathorakale Metastasen] gegenüber 13,2 Monaten [mit extrathorakalen Metastasen]; $p=.001$) (Abbildung 16: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Vorliegens einer extrathorakalen Metastasierung).

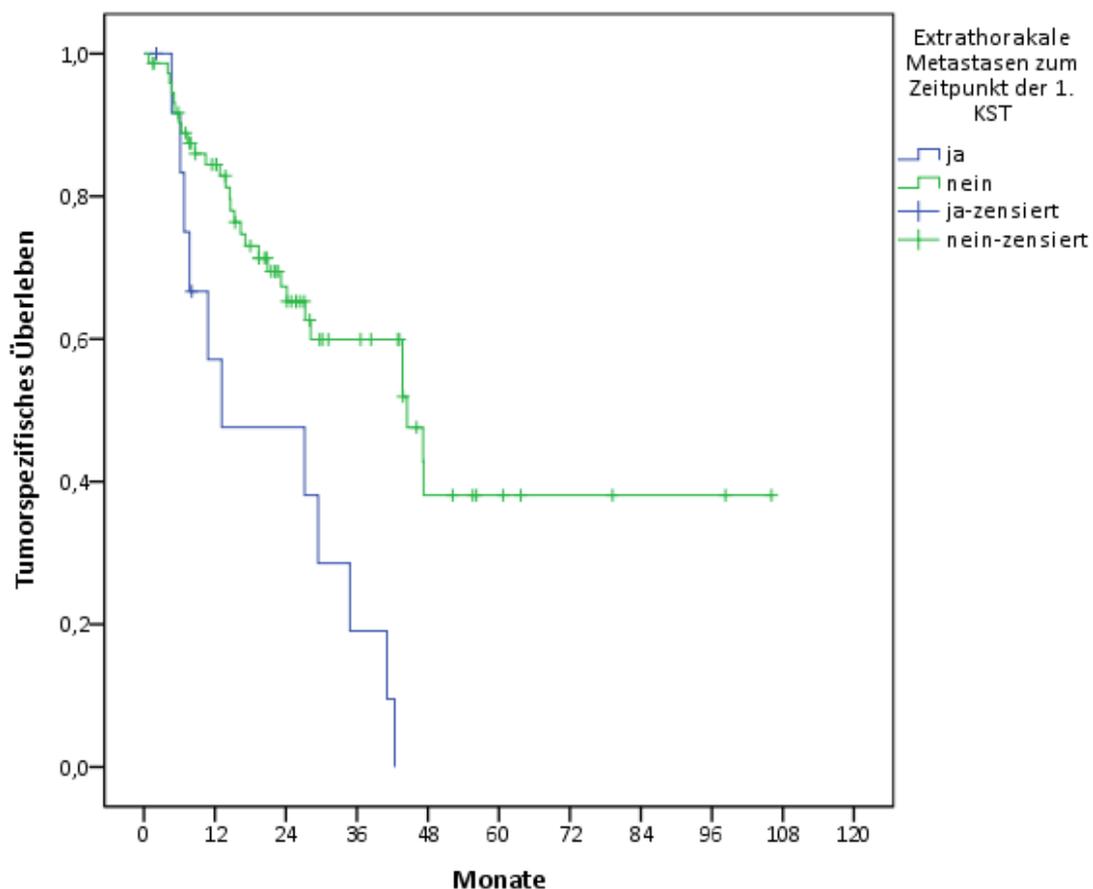


Abbildung 16: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Vorliegens einer extrathorakalen Metastasierung

3.4.3.3 GTV Volumen

Von den 44 Patienten, deren GTV Volumen bei $< 7,7\text{cm}^3$ lag, verstarben 14 (31,8%) im Follow-up infolge der Tumorerkrankung. Bei den 43 Patienten, die ein GTV Volumen $> 7,7\text{cm}^3$ aufwiesen, waren es 24 (60,5%). Mit einem medianen krankheitsspezifischen Überleben von 47,2 Monaten (GTV Volumen $< 7,7\text{cm}^3$) und 24,2 Monaten (GTV Volumen $> 7,7\text{cm}^3$) unterschieden sich die Gruppen hoch signifikant ($p=0,001$) (Abbildung 17: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Größe des GTV Volumens).

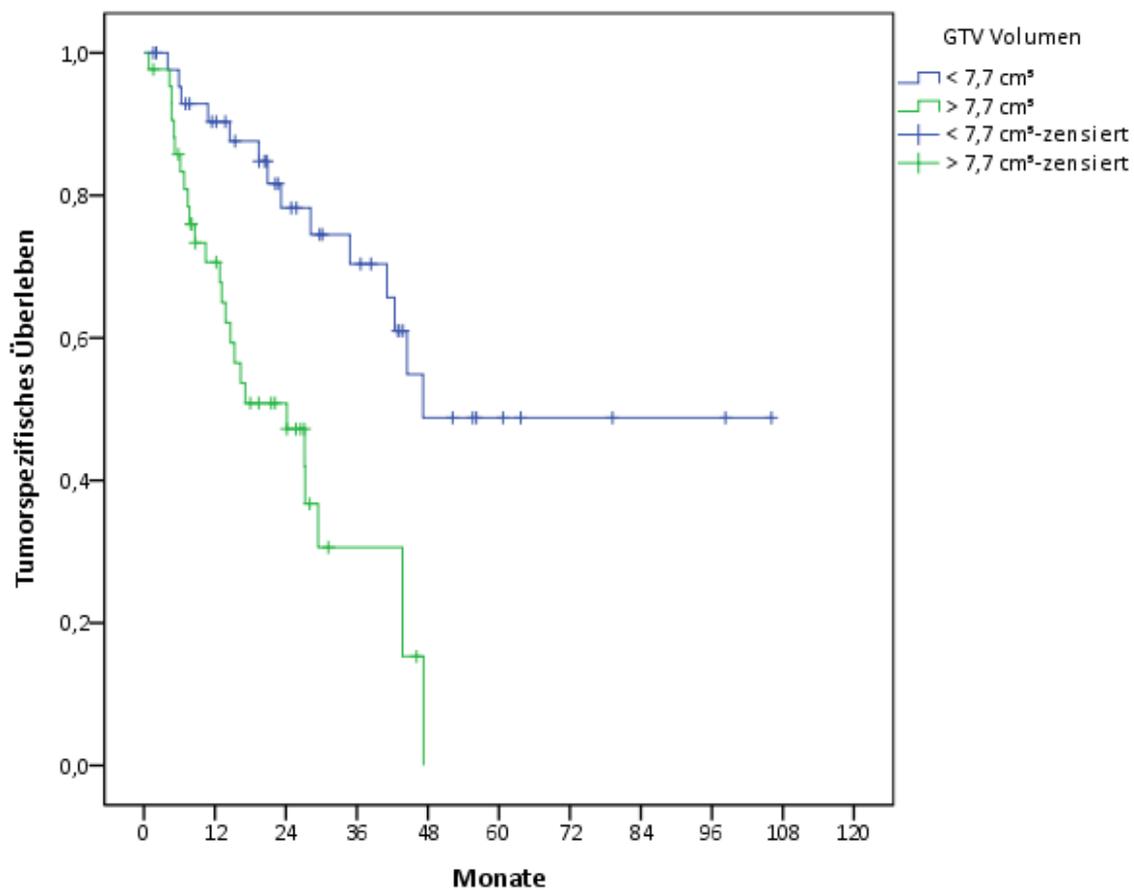


Abbildung 17: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Größe des GTV Volumens

3.4.3.4 Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie

Es zeigte sich mit 41,1 Monaten, 95% KI [28.6, 53.6], ein signifikant längeres medianes tumorspezifisches Überleben für die Patienten, die sich bei einer erstmaligen Fernmetastasierung oder im Stadium IV sofort, bei Erstdiagnose eines soliden Tumors, zur hypofraktionierten Präzisionsbestrahlung vorstellten ($p=0,005$). Bei den Patienten, bei denen bereits im Vorfeld Metastasen therapiert worden waren, lag das krankheitsspezifische Überleben im Median bei 28,2 Monaten, 95% KI [17.9, 38.8] (Abbildung 18: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie).

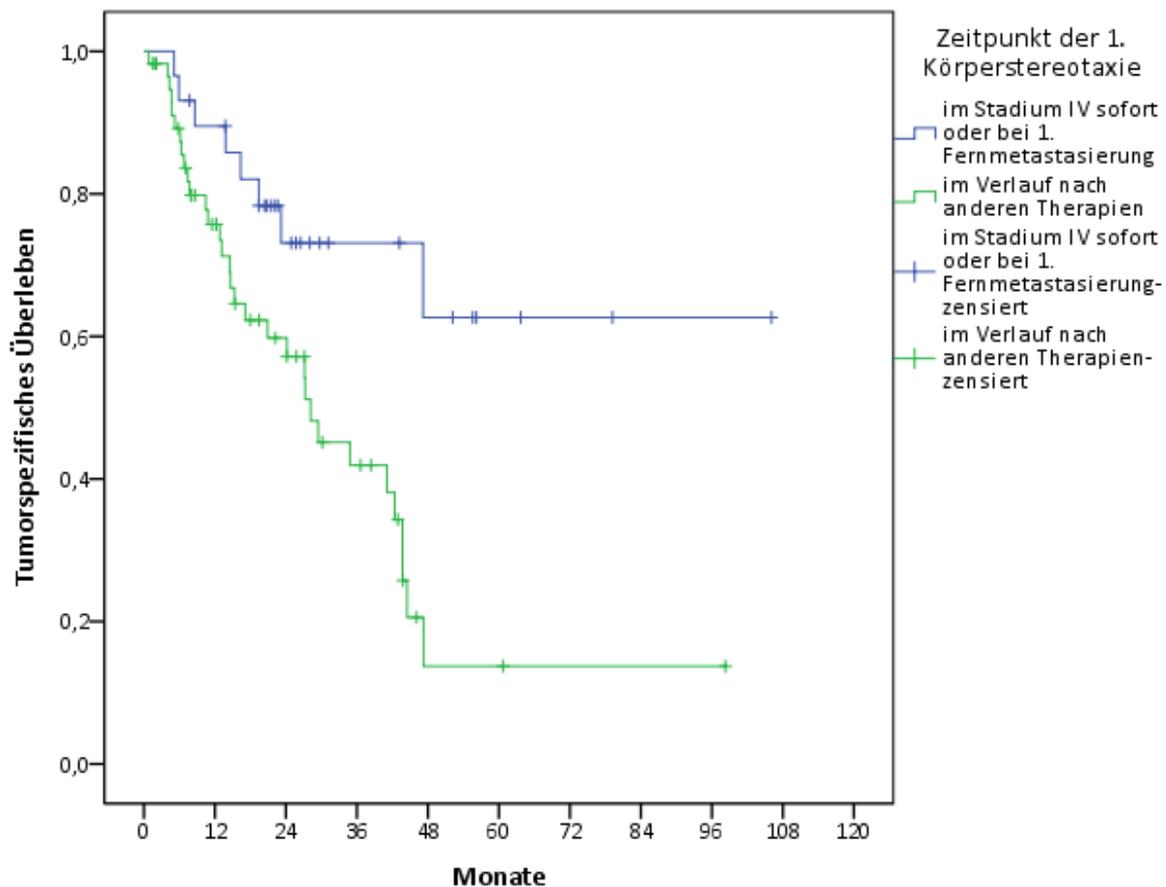


Abbildung 18: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie

Dabei wird jedoch nicht berücksichtigt, dass die Patienten, in der Gruppe mit den Vortherapien, insgesamt betrachtet, schon deutlich länger mit der Krebserkrankung leben. Um diesen Störfaktor zu beseitigen, wurde auch für das krankheitsspezifische Überleben, eine zweite Analyse zum Zeitpunkt der Vorstellung zur 1. Körperstereotaxie vorgenommen, diesmal gerechnet ab der Erstdiagnose der Metastasierung.

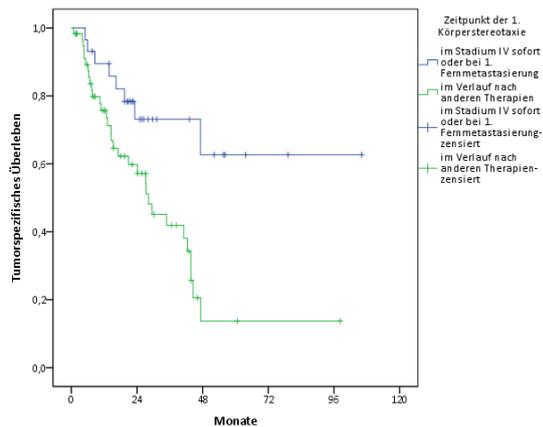


Abbildung 19: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie.: Startpunkt Beginn der 1. SBRT

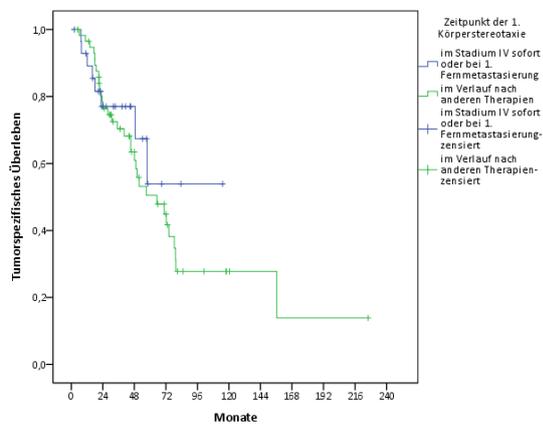


Abbildung 20: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie: Startpunkt ED der 1. Fernmetastasierung

In der 2. Auswertung erweist sich der Unterschied nicht mehr als statistisch signifikant ($p=0,477$).

3.4.3.5 Staging mittels FDG-PET

Von den 47 Patienten, bei denen als Staging-Untersuchung ein FDG-PET gewählt wurde, verstarben 18 tumorbedingt (38,3%). Bei den übrigen 40 Patienten fielen 22 Todesfälle zu Lasten eines Fortschreitens der Tumorerkrankung (55%). Das tumorspezifische Überleben unterschied sich signifikant (41,2 Monate [mit FDG-PET] gegenüber 28,2 Monaten [ohne FDG-PET]; $p=0,009$) (Abbildung 21: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Stagings mittels FDG-PET).

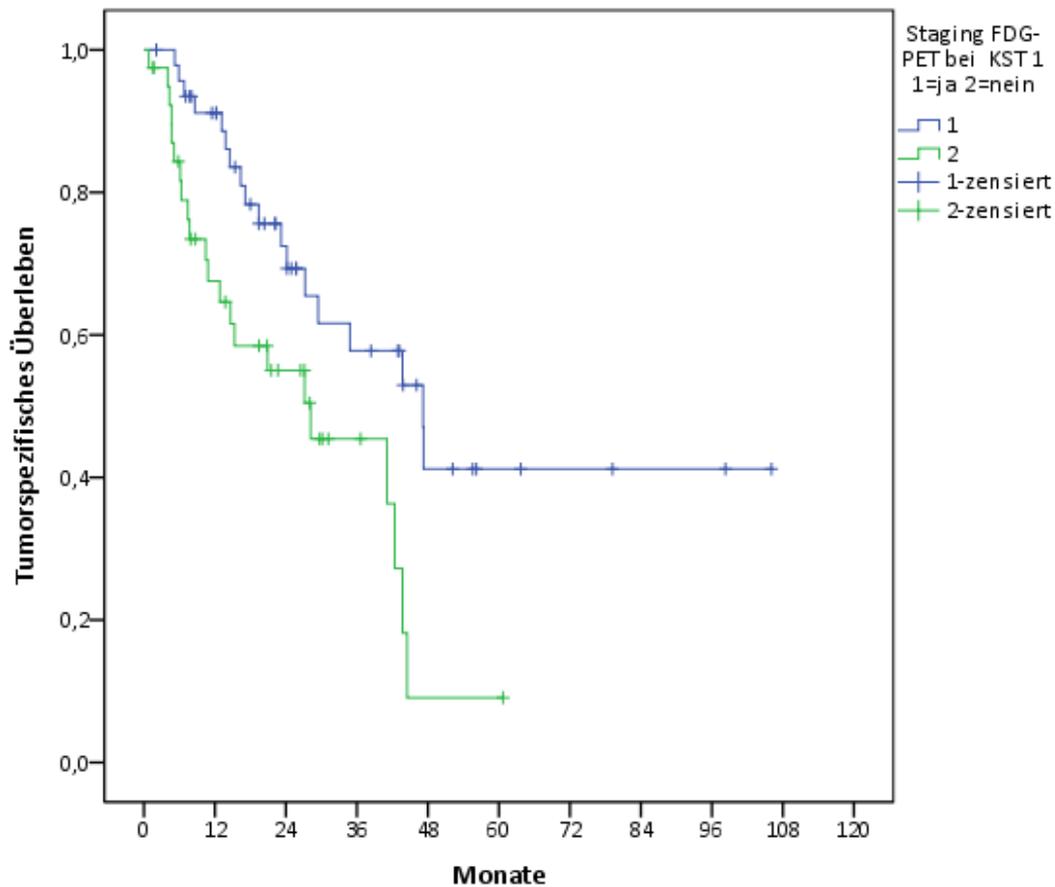


Abbildung 21: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Stagings mittels FDG-PET

3.4.4 Progressionsfreies Überleben

67 Patienten entwickelten in ihrem individuellen Nachbeobachtungszeitraum einen Progress. Bei 20 Patienten (23%) wurde während des Follow-up (4,67-106,1 Monate) kein Fortschreiten der Erkrankung augenscheinlich.

3.4.4.1 Lokoregionäre Kontrolle

7 Patienten entwickelten im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv des Primärtumors bzw. der lokalen Lymphabflusswege. Bei den Primärtumoren handelte es sich dabei um 3 Bronchialkarzinome (1 Adeno-, 2 Plattenepithelkarzinome), 2 kolorektale Adenokarzinome, 1 Ösophaguskarzinom (Adenokarzinom) sowie 1 Plattenepithelkarzinom aus dem HNO-Bereich. In 5 Fällen wurde initial ein kurativer Therapieansatz verfolgt, in den anderen beiden Fällen (BC, KRK) lag bei Erstdiagnose, bei primärer pulmonaler Metastasierung, bereits ein Stadium IV vor. Bei 4 der 7 Patienten handelte es sich, nach TNM, um einen T3- bzw. T4- Tumor, zweimal lag eine T1- und einmal eine T2- Klassifikation vor. In 2 Fällen war die Differenzierung des Malignoms nicht bekannt, in den übrigen war histopathologisch eine mäßige Differenzierung der entarteten Zellen beschrieben (entsprechend G2). Das lokoregionäre Rezidiv trat im Mittel 3,7 Jahre nach Erstdiagnose des Primarius auf, mit einem Minimum von 9 Monaten und einer maximalen Zeitspanne von 11 Jahren. Die mediane Zeit von Beginn der hypofraktionierten Hochdosisbestrahlung bis zum Auftreten des Lokalrezidivs betrug 9,9 Monate (1-30,1 Monate).

3.4.4.2 Metastasenfreies Überleben

Bei 61 Patienten zeigten sich im Verlauf neue Filiae (59,6%) oder vorbekannte Rundherde mit Größenprogredienz (40,4%). Diese befanden sich überwiegend (41,5%) in der Lunge oder an der Pleura, in 4 Fällen traten neue Metastasen in der Leber auf, jeweils 7 Patienten entwickelten Tumorabsiedlungen im Gehirn oder an anderen Lokalisationen. Bei 28 Patienten wurde zeitgleich eine neue Fernmetastasierung und ein Progress vorbekannter Filiae diagnostiziert. Das Bild einer generalisierten Metastasierung zeigte sich bei knapp einem Viertel der Gruppe (24,5%). Die Progression vorbeschriebener Rundherde trat im Median 9,6 Monate nach der

Körperstereotaxie auf, mit einem Minimum < 1 Monat und einem Maximum von 45,1 Monaten. Eine neue Fernmetastasierung wurde, im Median, 7,8 Monate nach Abschluss der 1. Körperstereotaxieserie diagnostiziert. Dabei lag das kürzeste Intervall bei < 1 Monat, das längste bei 51,1 Monaten.

3.4.4.3 Zweitmalignome

Bei 3 Patienten wurde im Nachbeobachtungszeitraum ein zweiter Primärtumor diagnostiziert. Es handelte sich dabei um ein Mamma- (initial: BC), Ovarial- (initial: CCC) sowie ein Harnblasenkarzinom (initial: KRK), die mit einer zeitlichen Latenz von 1,5, 1,6 und 2 Jahren nach der Körperstereotaxie der Lungenmetastase bzw. 2,8, 4,3 sowie 4,8 Jahre nach Erstdiagnose des ursprünglichen Primarius, auftraten.

Tabelle 10: Krankheitsprogression

Art	Anzahl
Lokaler Progress der Läsion der SBRT	4
Progress unbekannter Fernmetastasen	36
Neue Fernmetastasen	53
Rezidiv des Primarius oder der lokalen LAW	7
Zweitmalignom	3

Anmerkung: 103 Progress Ereignisse bezogen auf 87 Patienten

3.4.4.4 Therapie bei Progress

Bei Vorliegen eines Progress (hier definiert als jeglicher Progress bereits behandelter Metastasen, Rezidiv des Primärtumors oder Auftreten neuer Fernmetastasierung) fanden zumeist mehrere verschiedene Therapieregimes Verwendung (37,5%). Eine Gruppe von Patienten wurde bei einem Progress ausschließlich bestrahlt (33,3%) oder erhielt eine Chemotherapie (18,8%). Ein rein operatives Vorgehen ist bei 3 (6,3%) Patienten verfolgt worden. In 5 Fällen wurde keine weitere kausale Therapie begonnen. Das Maximum von Ereignissen (Tumorprogress + Therapie) nach Abschluss der 1. Körperstereotaxieserie lag bei 6 Ereignissen. Im Mittel wurden 1,1 Ereignisse dokumentiert.

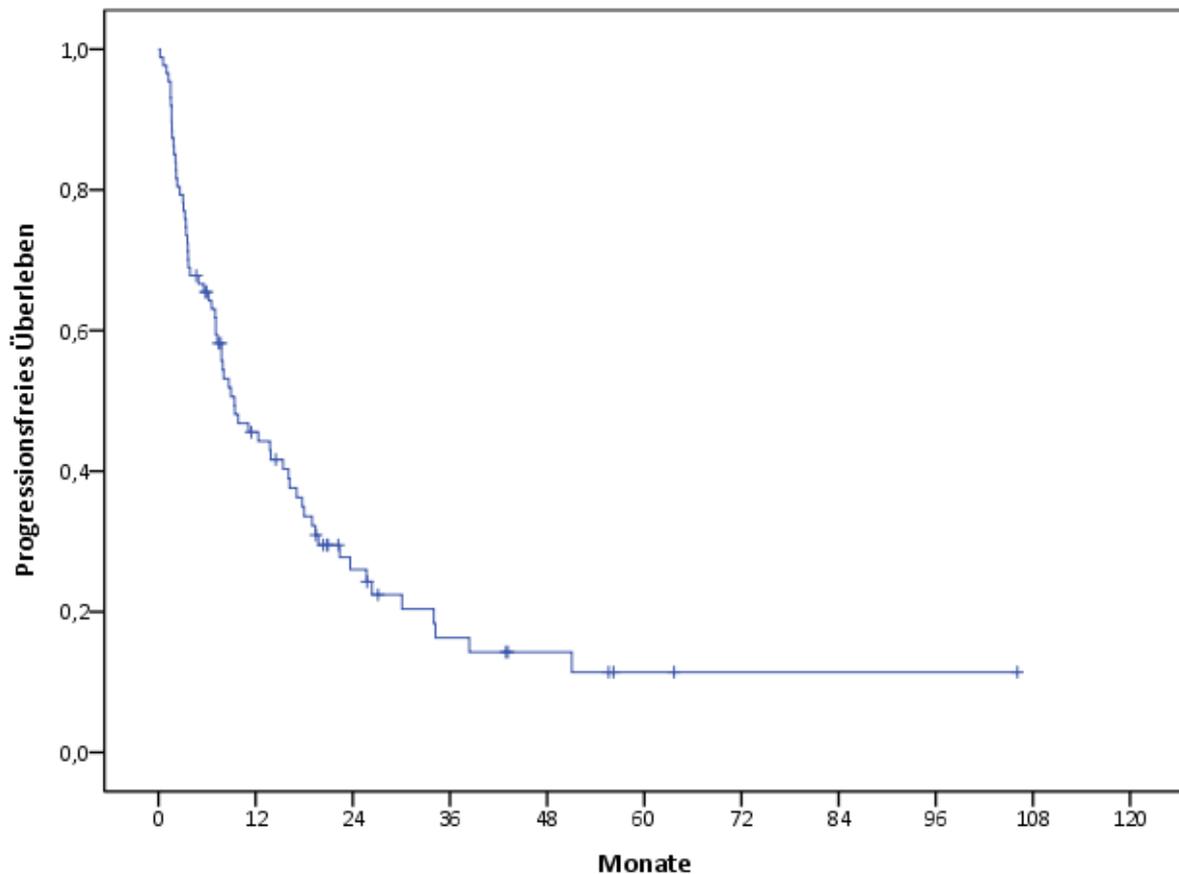


Abbildung 22: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87)

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 9,4 Monaten, 95% KI [5.1, 13.7]. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren betrug 45%, 27% sowie 17% (Abbildung 22: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87)).

Der Einfluss folgender Faktoren auf das progressionsfreie Überleben wurde univariat nach Kaplan-Meier untersucht und erwies sich nicht als signifikant: Alter ($p=0,308$), Geschlecht ($p=0,640$) der Patienten, initialer Karnofsky-Index (60-80% vs. 90-100%; $p=0,477$), Histologie des Primärtumors ($p=0,880$), die BED für Dmean GTV ($p=0,823$), das krankheitsfreie Intervall

($p=0,184$) und der Ort der erneuten Fernmetastasierung nach der Körperstereotaxie ($p=0,176$). Faktoren, bei denen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens errechnet wurde, waren der thorakale Status, der extrathorakale Status, der Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie, das GTV Volumen und das Staging mittels FDG-PET. Diese werden im Folgenden besprochen.

3.4.4.5 Thorakaler Status

Für die Betrachtung des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit des thorakalen Status wurden die Patienten anhand der Anzahl der Lungenmetastasen zum Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie unterschieden in: Patienten mit 1-3 Metastasen und Patienten mit mehr als 3 Metastasen. Dabei zeigte sich ein signifikant längeres medianes Überleben ohne neue Progression für die Patienten mit pulmonaler Oligometastasierung (13,9 Monate (95% KI [6.2, 21.6]) gegenüber 3,9 Monaten (95% KI [1.3, 6.5])); $p=0,005$) (Abbildung 23: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des thorakalen Status zum Zeitpunkt der Körperstereotaxie).

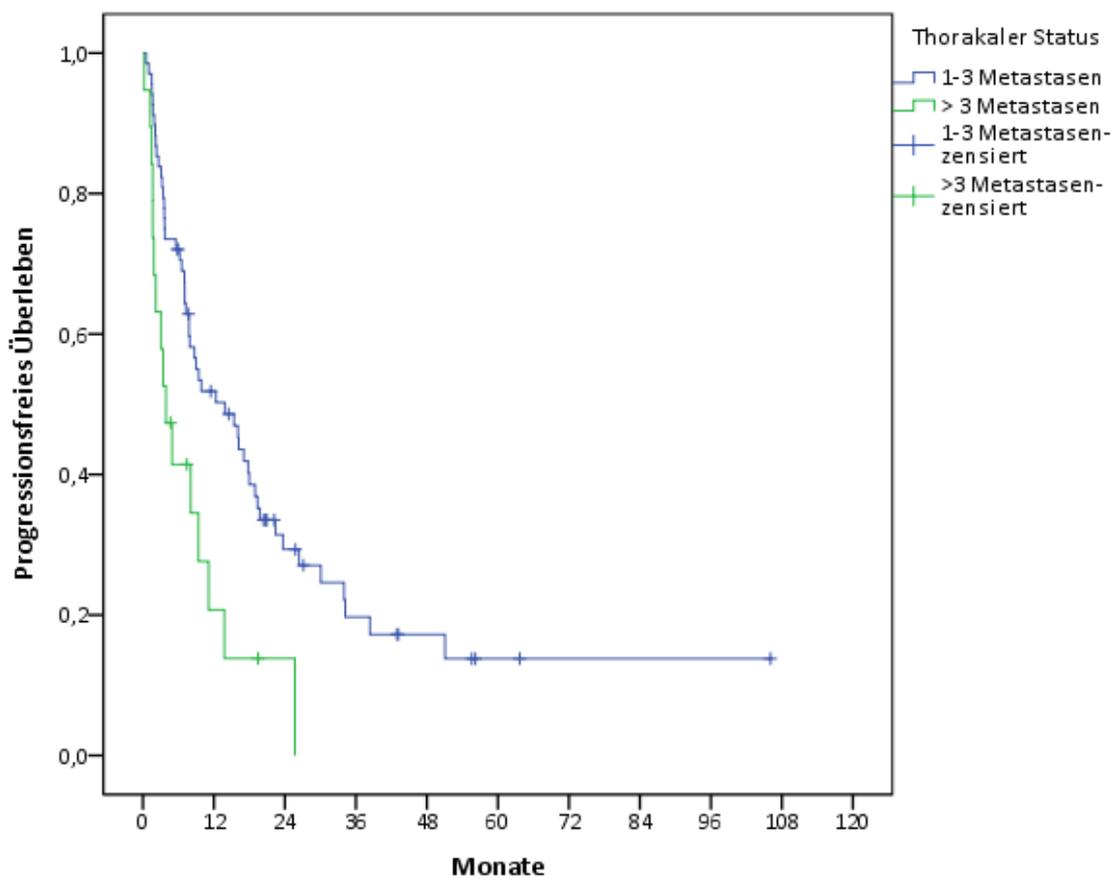


Abbildung 23: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des thorakalen Status zum Zeitpunkt der Körperstereotaxie

3.4.4.6 Extrathorakaler Status

Von den 74 Patienten ohne extrathorakale Metastasierung entwickelten 55 (74,3%) in ihrem Follow-up einen Progress, bei den 13 Patienten, die zum Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie Metastasen außerhalb des Thorax hatten, zeigte sich bei 12 (92,3%) ein Fortschreiten der Erkrankung. Die medianen progressionsfreien Überlebenszeiten unterschieden sich signifikant (11,1 Monate gegenüber 2,6 Monaten; $p=0,004$) (Abbildung 24: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Vorliegens einer extrathorakalen Metastasierung).

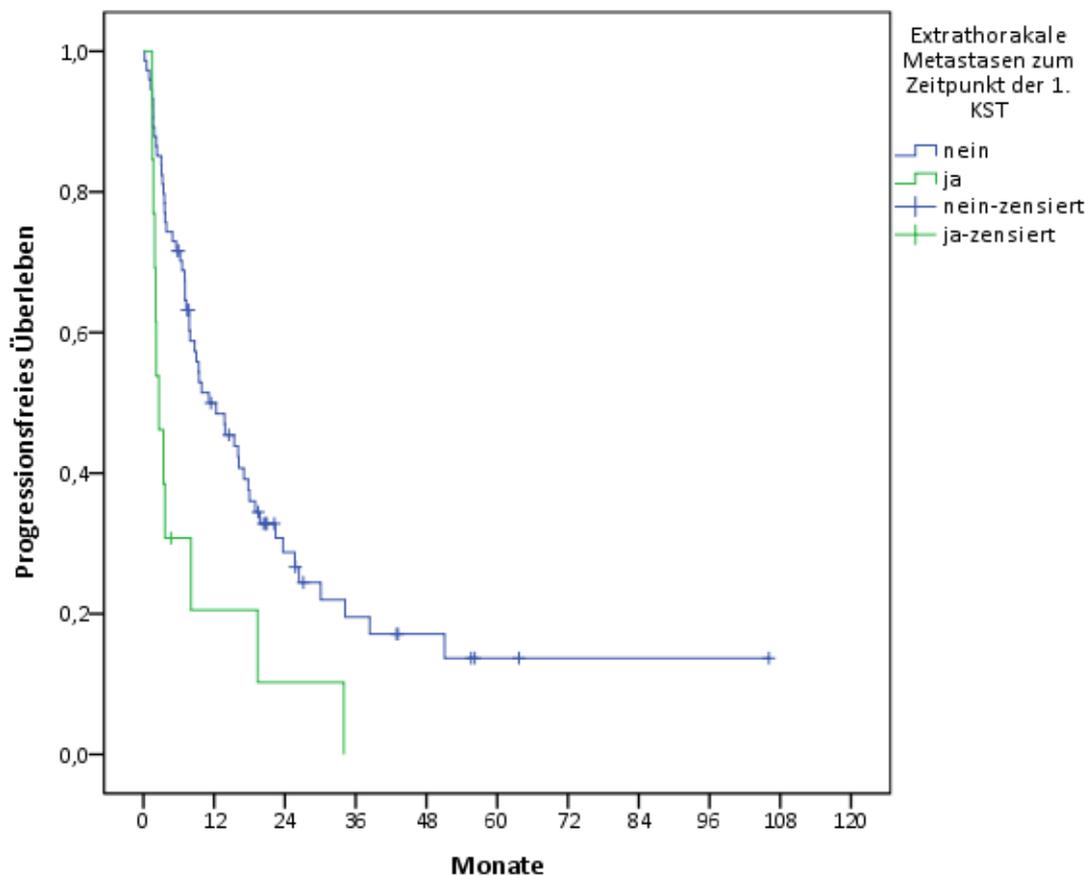


Abbildung 24: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Vorliegens einer extrathorakalen Metastasierung

3.4.4.7 GTV Volumen

Auch das GTV Volumen korrelierte mit dem progressionsfreien Überleben. So wiesen Patienten mit einem GTV Volumen $< 7,7\text{cm}^3$ ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben auf als Patienten mit einem GTV Volumen $> 7,7\text{cm}^3$ (19,4 Monate gegenüber 6,6 Monaten; $p=.001$) (Abbildung 25: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Größe des GTV Volumens).

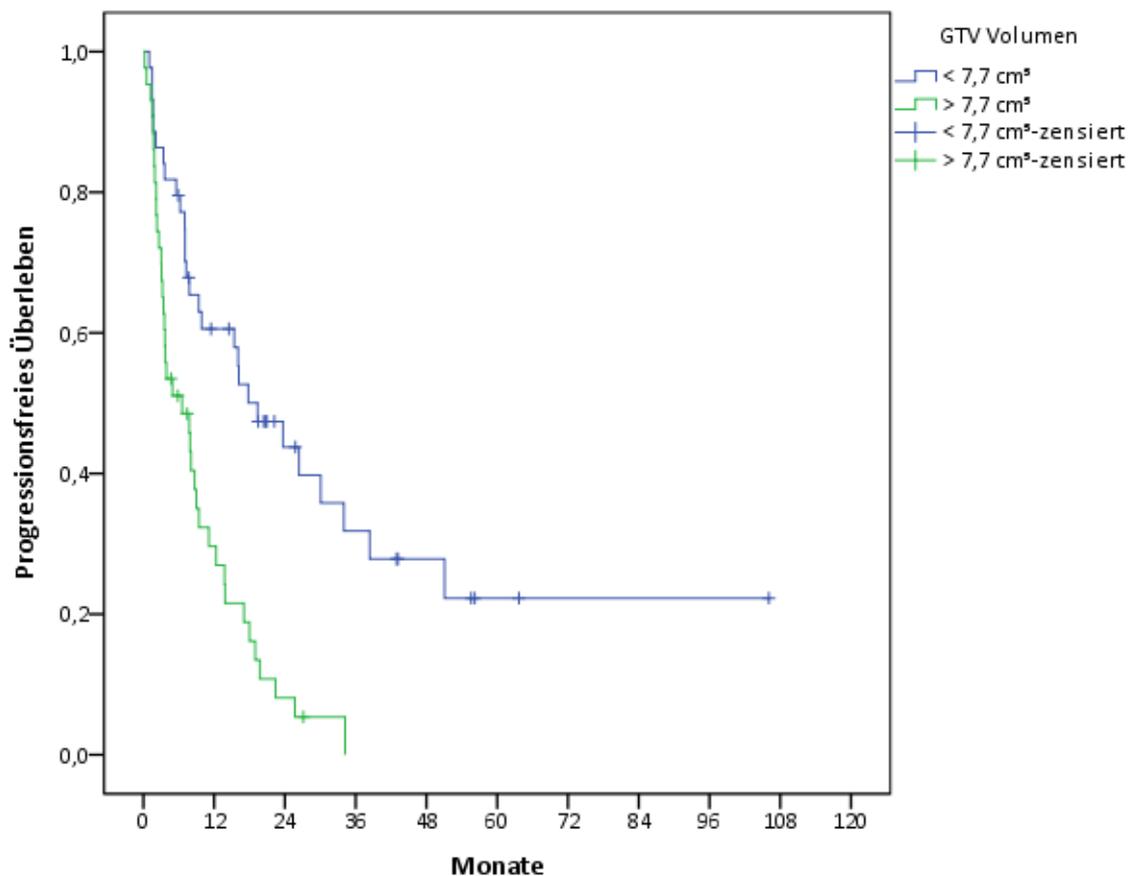


Abbildung 25: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Größe des GTV Volumens

3.4.4.8 Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie

Um das progressionsfreie Überleben unter dem Aspekt des Zeitpunktes der Vorstellung zur 1. Körperstereotaxie zu betrachten wurden zwei Patientengruppen gebildet. Die Patienten aus Gruppe 1 erhielten die 1. hypofraktionierte Präzisionsbestrahlung entweder bei pulmonalen Metastasen bei Erstdiagnose eines soliden Tumors im Stadium IV oder bei erstmalig auftretender Metastasierung. Dagegen erfolgte die Bestrahlung der Patienten der Gruppe 2 im Verlauf der Tumorerkrankung nach mehreren Vor-Therapien (und Metastasen). Während die Patienten aus Gruppe 1 ein medianes progressionsfreies Überleben von 12,3 Monaten aufwiesen, betrug dieses in der 2. Gruppe nur 7,8 Monate. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,027$) (Abbildung 26: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie).

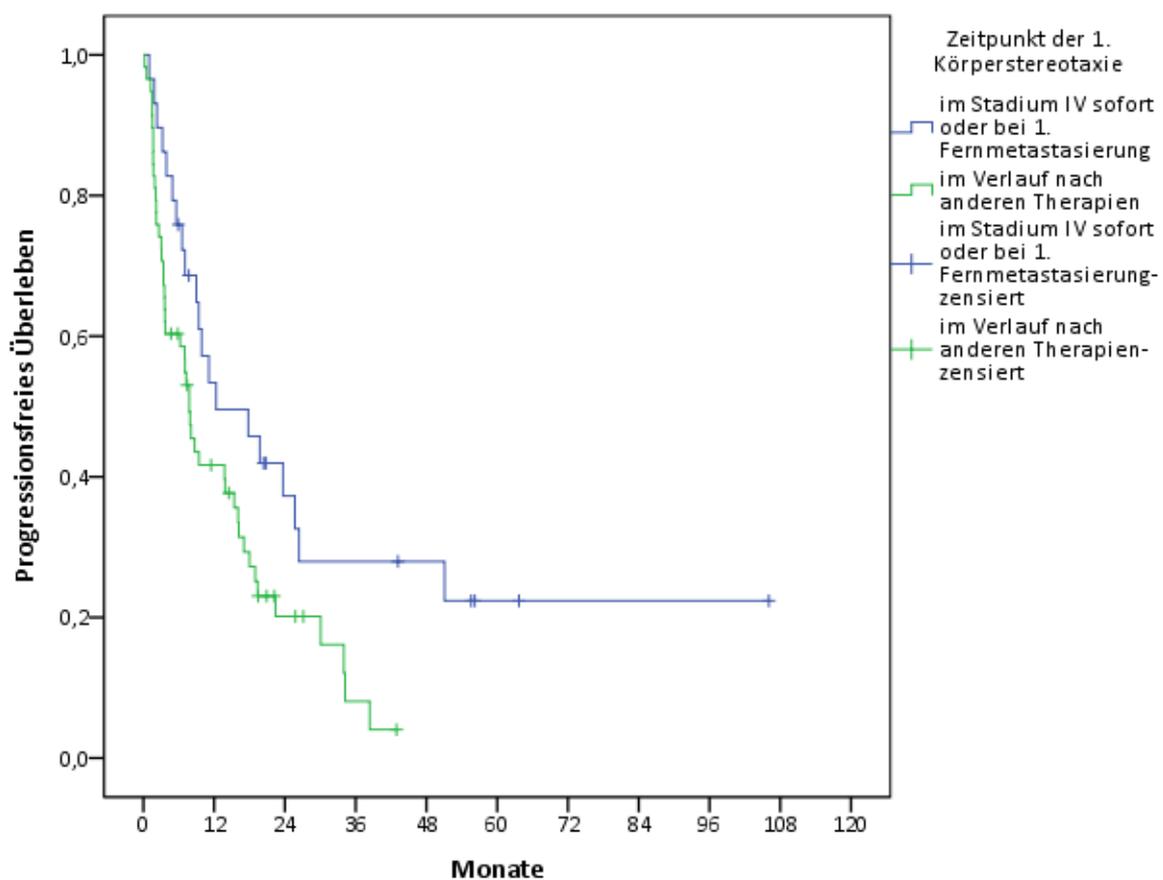


Abbildung 26: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zeitpunktes der 1. Körperstereotaxie

3.4.4.9 Staging mittels FDG-PET

Mit medianen 16,1 Monaten gegenüber medianen 4,9 Monaten bis zum ersten Auftreten eines Progresses, unterschied sich das progressionsfreie Überleben in den Patientengruppen mit-, und ohne-FDG-PET als Staging-Untersuchung signifikant ($p=0,002$) (Abbildung 27: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Stagings mittels FDG-PET).

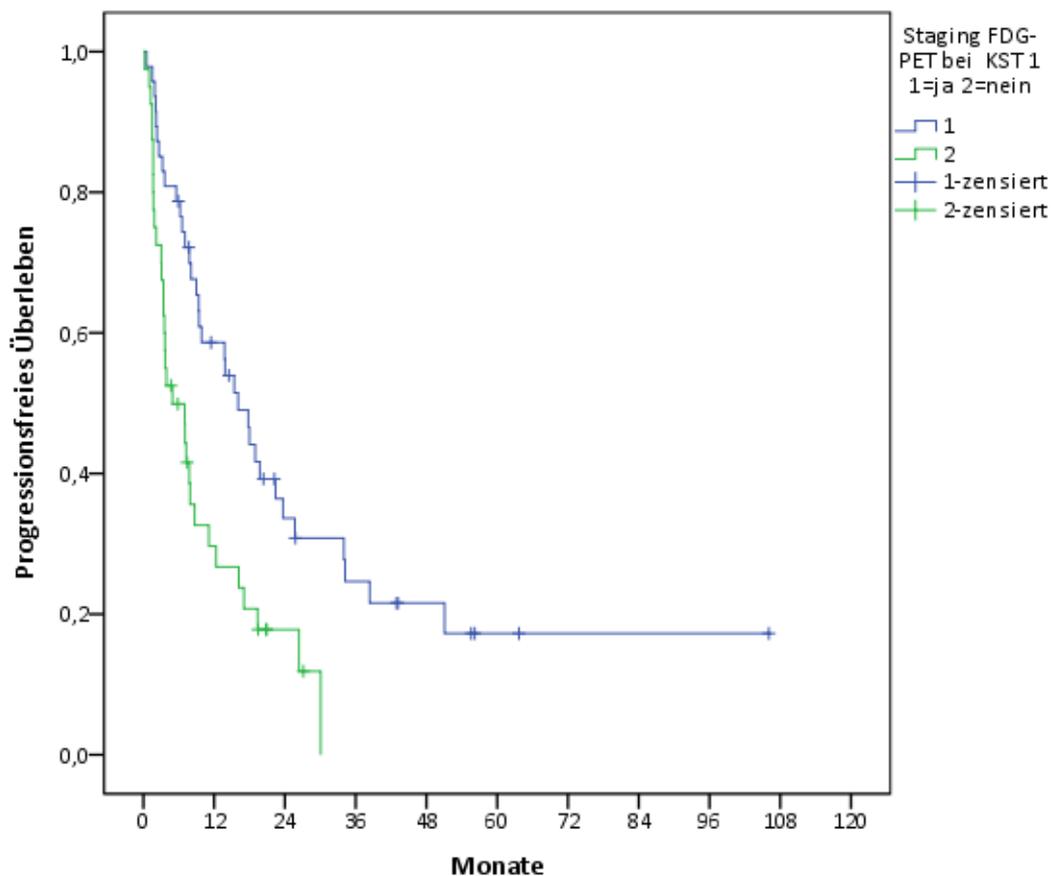


Abbildung 27: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Stagings mittels FDG-PET

3.4.5 Überlebenszeitanalyse ab Erstdiagnose

Zusätzlich zu den Überlebenszeiten, für deren Beginn der Start der Körperstereotaxie festgelegt wurde, wurden das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben sowie das progressionsfreie Überleben auch ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Fernmetastasierung betrachtet. Dabei betrug das mediane OS 50 Monate, das DSS 65,1 Monate und das PFS 34 Monate. Für die kolorektalen Karzinome errechnete sich ein 2- und 3-Jahres-Überleben von 89% und 84%, bei den Mammakarzinom-Patientinnen belief sich das Gesamtüberleben 24 und 36 Monate nach Diagnose der ersten Fernmetastasierung auf 83% sowie 50%.

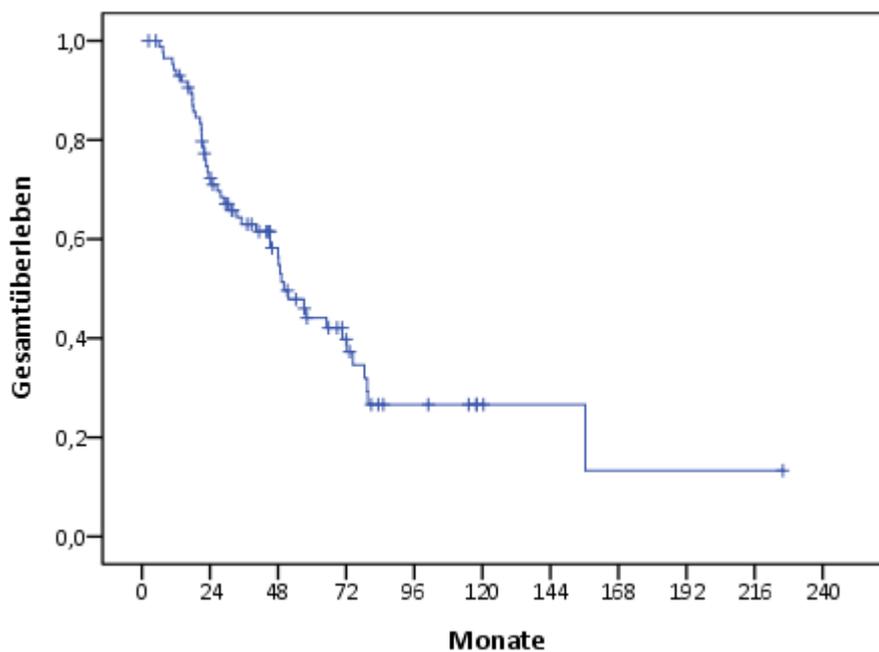


Abbildung 28: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87) ab Erstdiagnose der ersten Fernmetastasierung

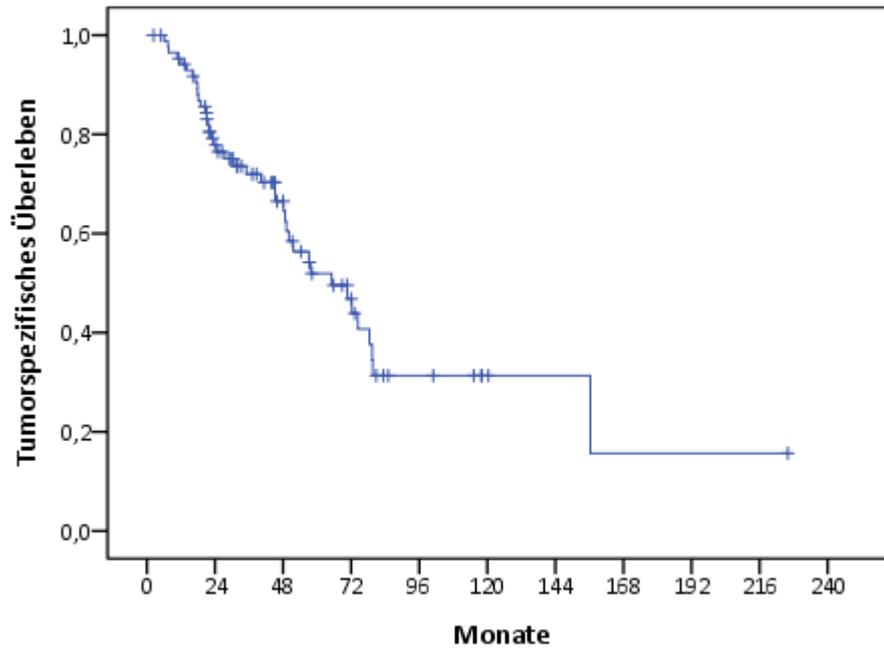


Abbildung 29: Tumorspezifisches Überleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87) ab Erstdiagnose der ersten Fernmetastasierung

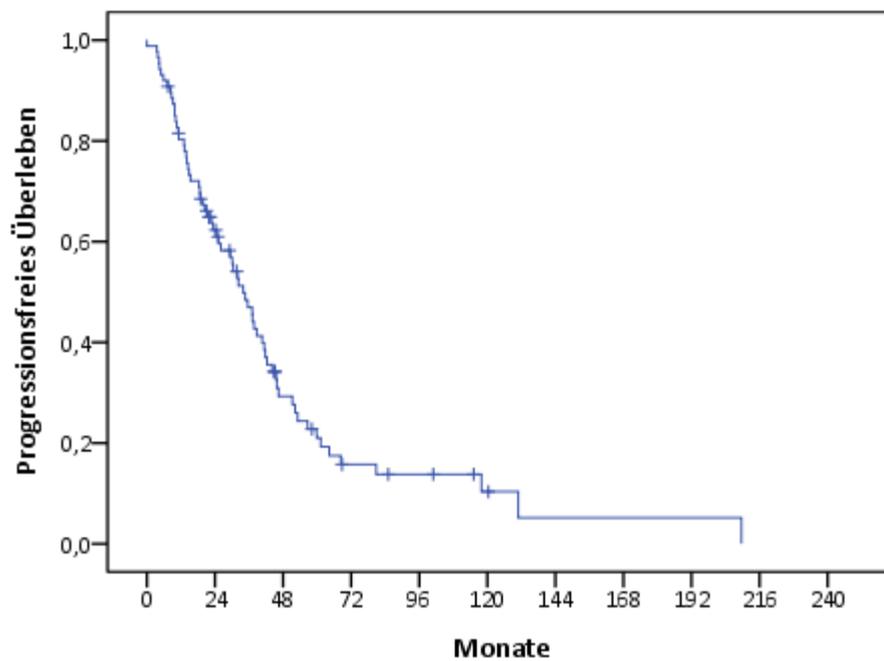


Abbildung 30: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87) ab Erstdiagnose der ersten Fernmetastasierung

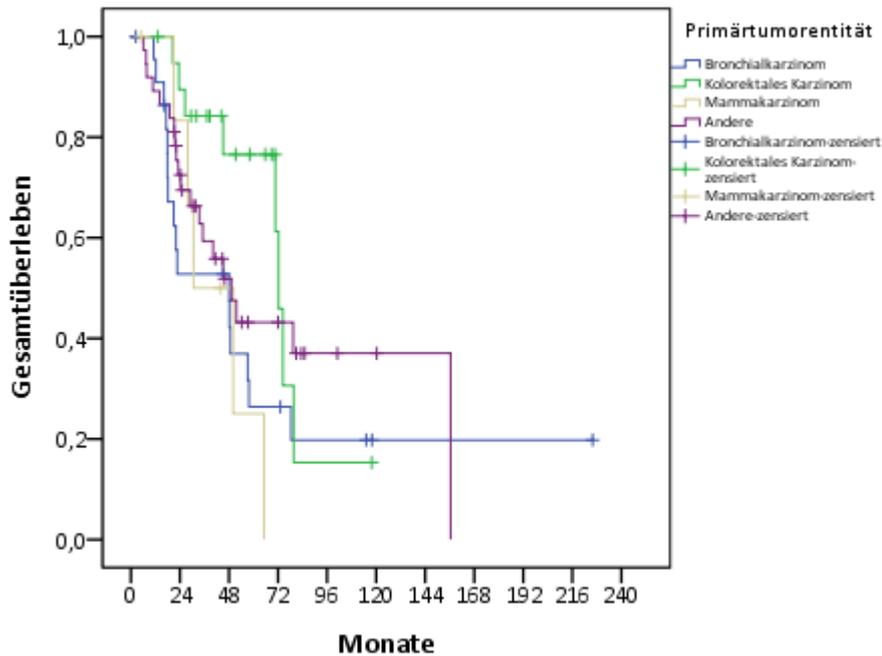


Abbildung 31: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=87) ab Erstdiagnose der ersten Fernmetastasierung, Primärtumorentitäten

3.5 Multivariate Analyse der möglichen Einflussfaktoren

In die multivariate Analyse des Überlebens wurden diejenigen Faktoren eingeschlossen, für die sich in der univariaten Testung nach Kaplan-Meier und dem Log-rank-Test ein signifikanter Unterschied gezeigt hatte. Alle diese Variablen waren auch in der multivariaten Auswertung mittels Cox-Regression statistisch signifikant unterschiedlich.

3.5.1 Gesamtüberleben

Beim Gesamtüberleben wurde eine multivariate Analyse für den thorakalen und den extrathorakalen Status der Patienten, die Größe des GTV Volumens, das Staging mittels FDG-PET, sowie den Ort der erneuten Fernmetastasierung nach der Körperstereotaxie, durchgeführt. In dieser war das Risiko (Hazard Ratio) zu versterben in der Gruppe der Patienten mit mehr als drei Lungenmetastasen, im Vergleich zu den oligometastatischen Patienten, 1,5-fach erhöht

(95% KI [1.1, 2.2]; $p=0,018$) und eine 2,5-fache Risikoerhöhung (95% KI [1.2, 4.9]; $p=0,010$) zu versterben ergab sich auch für die Patienten, die zum Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie extrathorakale Metastasen aufwiesen. Die Auswertung ergab zudem mit einer Hazard Ratio von 2,7 und 1,9 ein signifikant höheres Risiko zu versterben für Patienten mit einem GTV Volumen $> 7,7\text{cm}^3$ (95% KI [1.5, 4.9]; $p=.001$) und für Patienten ohne initiales Staging mittels FDG-PET (95% KI [1.1, 3.4]; $p=0,026$). Für Patienten mit einer Krankheitsprogression nach Abschluss der Körperstereotaxie, die auf die Lunge beschränkt blieb, zeigte sich ein günstigeres Gesamtüberleben. In der Vergleichsgruppe (Metastasierung in andere Organe) betrug die Risikoerhöhung 2,4 (95% KI [1.1, 5.2]; $p=0,027$).

3.5.2 Tumorspezifisches Überleben

Für das tumorspezifische Überleben wurden der thorakale Status, der extrathorakale Status, das GTV Volumen, der Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie und das Staging mittels FDG-PET, einer multivariaten Auswertung mittels Cox-Regression unterzogen. Die Hazard Ratio, als Risiko über die Zeit, wurde bestimmt. Diese betrug für Patienten mit einem GTV Volumen $> 7,7\text{cm}^3$ 3,5 (95% KI [1.8, 6.8]) und war damit hoch signifikant ($p=.001$). Bei Patienten mit > 3 Lungenmetastasen zeigte sich, gegenüber den Patienten mit Oligometastasierung, ein 1,7-fach erhöhtes Risiko für ein tumorspezifisches Versterben (95% KI [1.1, 2.4]; $p=0,008$). Lag zum Zeitpunkt der Vorstellung zur 1. Körperstereotaxie eine extrathorakale Metastasierung vor, belief sich die Risikoerhöhung auf 3,3 (95% KI [1.6, 6.8]; $p=.001$). Auch Patienten, die schon mehrere Vortherapien erhalten hatten und bei denen erst im späteren Krankheitsverlauf eine stereotaktische Bestrahlung erfolgte, hatten mit einer Hazard Ratio von 1,7 ein, gegenüber der Vergleichsgruppe, erhöhtes Risiko für ein tumorbedingtes Versterben ($p=0,007$). Ein Verzicht auf eine Staging-Untersuchung mittels FDG-PET im Vorfeld der extrakraniellen stereotaktischen Radiotherapie erhöhte das Risiko um das 2,3-fache (95% KI [1.2, 4.3]; $p=0,011$).

3.5.3 Progressionsfreies Überleben

Die Hazard Ratios für das progressionsfreie Überleben wurden für den thorakalen Status und den extrathorakalen Status der Patienten, das GTV Volumen, den Zeitpunkt der 1.

Körperstereotaxie und das Staging mittels FDG-PET, untersucht. Eine Anzahl von > 3 Lungenmetastasen zu Behandlungsbeginn barg ein 1,5-fach höheres Risiko (Hazard Ratio) einen Progress zu entwickeln als eine pulmonale Oligometastasierung (95% KI [1.1, 2.0]; p=0,006). Auch die Patienten, bei denen außer den Lungenmetastasen eine zusätzliche Metastasierung außerhalb des Thorax bekannt war, wiesen mit einer Hazard Ratio von 2,5 (95% KI [1.3, 4.7]; p=0,005) ein signifikant höheres Risiko auf, eine Progression zu entwickeln. Daneben zeigte sich auch das GTV Volumen in der Cox Regression als Risikofaktor. Bei einem GTV Volumen > 7,7cm³ ergab sich eine Risikoerhöhung von 2,8 (95% KI [1.7, 4.6]; p=.001). Zudem wurde berechnet, dass Patienten, die sich im Verlauf ihrer Tumorerkrankung nach anderen Therapien, bei erneut aufgetretener Metastasierung vorstellen, gegenüber Patienten, die bei erstmaliger Fernmetastasierung oder im Stadium IV eines soliden Tumors mit pulmonalen Rundherden eine Körperstereotaxie erhalten, ein um 40% höheres Risiko für eine Progression haben (p=0,029). In der Gruppe der Patienten, die keine initiale FDG-PET erhalten haben, wurde eine 2,2-fache Risikoerhöhung für die Entwicklung einer Progression festgestellt (95% KI [1.3, 3.6]; p=0,002).

3.6 Nebenwirkungen

Die Schweregradeinteilung der Nebenwirkungen erfolgte nach CTCAE (National Cancer Institute) in Grad 1-4. Kein Patient verstarb aufgrund von Therapienebenwirkungen. Es zeigten sich keine 3.- oder 4.-gradigen Nebenwirkungen. Bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde eine Nausea 2. Grades dokumentiert. Respiratorische Nebenwirkungen waren die radiogene Pneumonitis sowie eine Dyspnoe, die bei 4 Patienten Grad 2 nach CTCAE erfüllte. Eine radiogene Pneumonitis trat bei 31 der 87 Patienten auf (35,6%). In zwei Fällen nach der 2. Körperstereotaxieserie, in den übrigen nach der 1. Körperstereotaxie. 21 der 31 Patienten waren dabei asymptomatisch und es waren allein CT-morphologisch Veränderungen des Lungenparenchyms zu erkennen, entsprechend einer radiogenen Pneumonitis CTCAE Grad 1. Eine behandlungsbedürftige, symptomatische Pneumonitis Grad 2 trat bei 10 Patienten auf. Im Mittel wurde die Pneumonitis im 4. Monat nach dem Ende der Bestrahlungsserie beschrieben. 80% der radiogenen Pneumonitiden Grad 2 traten innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsabschluss auf. Im Vergleich dazu wurden 52,3% der Lungenentzündungen Grad 1 in den ersten 3 und 47,6% 4-6 Monaten nach der Körperstereotaxie dokumentiert. Zudem trat

bei 1 behandelten Patienten eine Fatigue 2. Grades sowie bei einem anderen Patienten eine Rippenfraktur 2. Grades auf (vgl. Tabelle 11: Nebenwirkungen).

Tabelle 11: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Anzahl der Patienten (n=)/%
Radiogene Pneumonitis	31 (35,6%)
Grad 1	21 (24,1%)
Grad 2	10 (11,5%)
Dyspnoe, Grad 2	4 (4,6%)
Fatigue, Grad 2	1 (1,1%)
Nausea, Grad 2	1 (1,1%)
Rippenfraktur, Grad 2	1 (1,1%)

Anmerkung: eingeteilt nach CTCAE v. 4.0

(National Cancer Institute)

Es wurde untersucht, ob eine höhere applizierte Dmean BED auf Seiten der ipsilateralen Lunge, ein größeres GTV Volumen oder das Bestrahlen von >1 Lungenmetastase das Auftreten von Toxizitäten begünstigt.

Die Größe des GTV Volumens und die Höhe der mittleren ipsilateralen Lungendosis zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Nebenwirkungshäufigkeit ($p=0,719$; $p=0,421$). Auch zwischen Patienten, bei denen 1 Metastase behandelt wurde und Patienten, bei denen >1 Metastase bestrahlt wurde, zeigte sich im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,669$).

4. Diskussion

Im Folgenden sollen das Patientenkollektiv sowie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen anderer publizierter Serien verglichen werden. Hierfür erfolgte im Februar 2016 sowie im Februar 2021 eine systematische Literaturrecherche in Pubmed mit den Stichwörtern „stereotactic ablative radiotherapy“/„stereotactic body radiation therapy“ und „lung metastases“/ „pulmonary metastases“. Es wurden 13 Vergleichsstudien ausgewählt, deren Behandlungskollektiv mindestens 30 Patienten umfasst, und die in den vergangenen 14 Jahren publiziert wurden (2006-2020) (Tabelle 12: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen publizierter Studien). Da die Arbeiten zum Teil einen stark divergenten Aufbau aufweisen, kann ein Abgleich der Ergebnisse jeweils nur in Teilaspekten erfolgen.

Tabelle 12: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen publizierter Studien

Autoren	Jahr	Patienten (Läsionen)	GTV (cm ³)	Dosis (Gy) / Fraktionen (n)	Medianes FU (M)	LC			OS						PFS			
						1-J (%)	2-J (%)	3-J (%)	1-J (%)	2-J (%)	3-J (%)	4-J (%)	5-J (%)	Median (M)	1-J (%)	2-J (%)	3-J (%)	Median (M)
Navarria et al.	2014	76 (118)	–	48Gy/4; 60Gy/3; 60Gy/8	18	95	89	89	84,1	73	73	–	–	20	83	70	70	10
Okunieff et al.	2006	50 (125)	4,7	50Gy/5 ^A	18,7 ^E	86 ^G	82,5 ^G	82,5	71 ^H	38 ^H	25 ^H	–	–	12,4 ^I ; 23,4 ^H	25 ^H	16 ^H	–	3,8 ^I ; 5,8 ^H
Inoue et al.	2013	87 (189)	–	48Gy/4; 60Gy/10; 52 Gy/10; 50Gy/5 ^B	–	95 ^G	80	80	78 ^G	47	32	30 ^G	22 ^G	–	–	40 ^J	32 ^J	–
Norihisa et al.	2008	34 (43)	–	48Gy/4; 60Gy/5; 48Gy/5	27	–	90	90 ^G	92 ^G	84,3	55 ^G	–	–	–	53 ^G	34,8	31 ^G	–
Rusthoven et al.	2009	38 (63)	4,2	60Gy/3 ^C	15,4	100	96	96 ^G	68 ^G	39	24 ^G	24 ^G	–	19	–	–	–	8,4
De Rose et al.	2016	60 (90)	17,5	48Gy/4; 60Gy/8; 60Gy/3	28,1 ^F	88,9	88,9	44,5	94,5 ^F	74,6 ^F	64,3 ^F	–	22,1 ^F	32,1 ^F	97 ^F	60 ^F	–	32,2 ^F
Nuyttens et al.	2014	30 (57)	–	60Gy/3; 30Gy/1; 56Gy/7; 60Gy/5	36	79	–	–	–	63	–	38	–	–	–	–	–	–
Ricardi et al.	2012	61 (77)	3,3	26Gy/1; 45Gy/3; 36Gy/3	20,4	95 ^G	89	84 ^G	79 ^G	66,5	54 ^G	45 ^G	45 ^G	42,8	50 ^G	32,4	22 ^G	11,9
Hof et al.	2007	61 (71)	10	12-30Gy/1	14	88,6	73,7	63,1	78,4	65,1	47,8	38 ^G	25 ^G	–	–	–	–	–
Zhang et al.	2011	71 (172)	1,8	48Gy/4; 36Gy/3; 60Gy/5	24,7	88,8	75,4	75,4	78,9	–	40,8	–	25,2	24,7	–	–	–	–
Ricco et al.	2017	304 (327)	10,6	50Gy/3N	–	80,4	–	58,9	74,1	53	33,3	–	21,8	26	–	–	–	–
Wegner et al.	2019	44 (50)	–	48Gy/5N	17,5	82,0	74	–	66	63	–	–	9	29	39	–	–	7
Palma et al.	2020	99 (191)	–	54Gy/3; 55Gy/5; 60Gy/8	51	–	–	–	–	–	–	–	17,7/42,3	28/50	–	–	–	5,4/11,6
Eigene Arbeit	2016	87 (129)	4,5	37,5Gy/3; 35Gy/5; 45Gy/3; 28Gy/4; 30Gy/3; 40Gy/5^D	20,8	96	94	94	77	59	43	22	22	28,2	45	27	17	9,4

Anmerkungen

^A bei 31 von 49 Patienten

^H kurativ behandelte Patienten

^B 70% der Patienten

^I palliativ behandelte Patienten

^C 76% der Patienten

^J intrathorakales PFS

^D 91,2% der Patienten

^E mittleres FU

^F gerechnet ab der ED der Metastase

^G aus der Kurve abgelesen

4.1 Beurteilung des Patientenkollektivs und des Studiendesigns

Für die vergleichende Zusammenschau der Ergebnisse bezüglich des Überlebens und der lokalen Kontrolle, ist die Kenntnis der Charakteristika des Patientenkollektivs und der Limitationen aufgrund differierender Methodik, unentbehrlich.

Das Patientengut der vorliegenden Arbeit ist relativ inhomogen und nicht selektiert. Es wurden in bis zu vier Körperstereotaxieserien synchrone und metachrone pulmonale Metastasen bestrahlt (im Mittel 1,48/Patient in der 1. SBRT und 2,0/Patient in der 2. SBRT). 21,8% der Patienten wiesen bereits zu Beginn der 1. SBRT-Serie multiple Lungenmetastasen auf, bei 14,9% lagen zeitgleich extrathorakale Metastasen vor, von denen 76,9% kontrolliert waren. 70% der Patienten hatten bereits Vortherapien erhalten. Ein Staging mittels PET-CT, zum Ausschluss weiterer Filiae, erhielten nur 54% der Patienten vor Beginn der Körperstereotaxie. Es wurden mittelgroße Tumolvolumina bestrahlt (medianes GTV: 4,5 cm³).

Bei den Studien, die zum Vergleich herangezogen wurden, handelt es sich um 10 retrospektive Studien und 3 klinische Phase II Studien.

Die Patientenzahlen aller Vergleichsstudien liegen zwischen 30 und 99 Patienten (Hof et al. 2007; Inoue et al. 2013; Navarria et al. 2014; Norihisa et al. 2008; Nuyttens et al. 2015; Okunieff et al. 2006; Palma et al. 2020; Ricardi et al. 2012; Rose et al. 2016; Rusthoven et al. 2009; Wegner et al. 2019; Zhang et al. 2011). Eine ausnehmend große Kohorte an Patienten findet sich in der Studie von Ricco et al., die die Daten des RSSearch Registry, eines internationalen Registers für SBRT Daten, hinsichtlich pulmonaler Metastasen, ausgewertet hat (Ricco et al. 2017) und 447 Patienten umfasst.

De Rose et al. (Rose et al. 2016) nahmen nur Patienten mit pulmonalen Filiae eines NSCLC in ihre Studie mit auf, während in den anderen Arbeiten (unsere eingeschlossen) verschiedene Entitäten akzeptiert waren. In den meisten Studien überwiegen Patienten mit kolorektalem Karzinom sowie Patienten mit primärem Bronchialkarzinom zahlenmäßig. Bei Palma et al. (Palma et al. 2020) wurden neben Lungenmetastasen (n=89) auch andere Metastasen behandelt.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Vergleichsstudien wurde eine Reihe an Ausschlusskriterien formuliert. So wurden bei Rusthoven et al. (Rusthoven et al. 2009) nur Patienten mit einer Tumorgöße <7 cm eingeschlossen, bei De Rose et al. (Rose et al. 2016), Wegner et al. (Wegner et al. 2019) und Ricardi et al. (Ricardi et al. 2012) durfte der maximale Tumordiameter bei 50 mm liegen, Hof et al. (Hof et al. 2007) setzten die Grenze bei 4 cm. Bei

mehreren Arbeiten wurde darauf geachtet, dass zum Zeitpunkt der Körperstereotaxie keine oder kontrollierte extrathorakale Metastasen vorliegen (Rose et al. 2016; Hof et al. 2007; Ricardi et al. 2012) und der Primärtumor kontrolliert ist (Nuyttens et al. 2015; Navarria et al. 2014; Rose et al. 2016). Bei De Rose et al. und Nuyttens et al. (Nuyttens et al. 2015) wurden Patienten mit maximal 5 Metastasen selektiert, Ricardi et al. (Ricardi et al. 2012) beschränkten die Anzahl auf 1-3 Lungenmetastasen. Das am strengsten selektierte Patientengut findet sich bei Norihisa et al. (Norihisa et al. 2008) mit Einschlusskriterien von 1-2 Lungenmetastasen, einer Tumorgröße von maximal 4 cm und der Abwesenheit weiterer Metastasierung.

Die Autoren um Okunieff (Okunieff et al. 2006) sowie Inoue (Inoue et al. 2013) nehmen eine Stratifizierung anhand von Risikogruppen vor. Bei Inoue et al. erfolgt die Einteilung der Patienten in 3 Gruppen, nach Primärtumoren sowie klinischen Kriterien, anhand des geschätzten 5-Jahres-Überleben. Okunieff et al. (Okunieff et al. 2006) unterscheiden einen kurativen und einen palliativen Behandlungsarm. Für die Zuteilung zum kurativen Arm wird eine maximale Anzahl von 5 Metastasen gefordert oder eine Beschränkung auf das Index Organ Lunge. Patienten mit einer fortgeschritteneren Tumorerkrankung werden dem palliativen Arm zugeteilt.

Zwei Behandlungsarme, in Hinsicht auf die Therapiemodalität, werden bei Palma et al. (Palma et al. 2020) unterschieden: Von den insgesamt 99 Patienten wurden 33 Patienten dem Kontrollarm zugeteilt und erhielten eine konformale palliative Radiotherapie. Die Metastasen der übrigen 66 Patienten wurden stereotaktisch bestrahlt.

Allen Arbeiten gemein, unsere eingeschlossen, ist eine gewisse Negativselektion, welche der Tatsache geschuldet ist, dass viele Patientenzuweisungen bei funktioneller Inoperabilität - bei schweren Komorbiditäten - und bei Versagen anderer Therapiemodalitäten erfolgten.

4.2 Beurteilung des Follow-ups und der lokalen Kontrolle

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum der vorliegenden Studie betrug 20,8 Monate. Damit reihen wir uns in etwa im mittleren Bereich ein. Die Mehrzahl der betrachteten Autoren gibt ihr medianes Follow-up in einer Spanne von 14-36 Monaten (Hof et al. 2007; Navarra et al. 2014; Norihisa et al. 2008; Nuyttens et al. 2015; Okunieff et al. 2006; Ricardi et al. 2012; Rose et al. 2016; Rusthoven et al. 2009; Wegner et al. 2019; Zhang et al. 2011) an. Ein sehr langes medianes Follow-up von 51 Monaten weist die Phase II Studie SABR-COMET von Palma et al. auf (Palma et al. 2020). In den Arbeiten von Ricco et al. (Ricco et al. 2017) und Inoue et al. (Inoue et al. 2013) fehlen Angaben zum medianen Follow-up.

Bereits publizierte Serien berichten über eine lokale Kontrolle nach 2 Jahren von 73,7-96% (Rusthoven et al. 2009; Hof et al. 2007; Rose et al. 2016; Zhang et al. 2011; Inoue et al. 2013; Okunieff et al. 2006; Navarra et al. 2014; Nuyttens et al. 2015; Ricardi et al. 2012; Norihisa et al. 2008). Im eigenen Patientengut zeigten sich exzellente lokale Kontrollraten nach 12, 24 und 36 Monaten von 96%, 94% und 94%. Lediglich bei 4 Patienten entwickelte sich, bis maximal 16 Monate nach Abschluss der Körperstereotaxie, ein Rezidiv. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten keine Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf die lokale Kontrolle zeigen.

Nuyttens et al. (Nuyttens et al. 2015) stellten fest, dass eine Einzeitbestrahlung mit 30 Gy, mit einer aktuarischen lokalen Kontrolle nach zwei Jahren von 74% (vs. 100% und 90% in anderen Fraktionierungsschemata), deutlich weniger effektiv war. Norihisa et al. (Norihisa et al. 2008) unterschieden zwei Patientengruppen anhand der Gesamtdosis (48 vs. 60 Gy). In der 60 Gy Gruppe trat kein lokales Rezidiv der bestrahlten Metastase auf, in der 48 Gy Gruppe waren es drei. Es zeichnete sich ein Trend ab, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,078$). Die höchste publizierte Rate für die lokale Kontrolle findet sich bei Rusthoven et al. (Rusthoven et al. 2009) (12, 24 Monate: 100%, 96%). 76% der Patienten haben hier eine Gesamtdosis von 60 Gy à 3 Fraktionen erhalten. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass die Rate an lokalen Rezidiven umso geringer ist, je höher die applizierte Dosis ist. Hof et al. (Hof et al. 2007) stützen diese These und berichten über eine tendenziell bessere lokale Kontrolle für Metastasen, die mit > 24 Gy (100-120 Gy BED) bestrahlt wurden (78% nach 36 Monaten vs. 63,1% bei < 24 Gy; jedoch nicht statistisch signifikant). Deutlich bessere Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Kontrolle zeigen sich bei Wegner et al. (Wegner et al. 2019) bei Lungenmetastasen, die mit einer BED ≥ 72 Gy bestrahlt wurden (Lokale Kontrolle nach 1 Jahr: 90%) vs. Lungenmetastasen, bei denen eine niedrigere biologisch effektive Dosis

appliziert wurde (Lokale Kontrolle nach 1 Jahr: 57%). Auch bei Ricco et al. (Ricco et al. 2017) zeigten Lungenmetastasen, die mit einer BED ≥ 100 Gy behandelt wurden, eine bessere lokale Kontrolle als Metastasen, die niedrigere Dosisverschreibungen erhielten. Eine unserer Patientinnen, bei der sich ein lokales Rezidiv zeigte, ist, in palliativer Intention, mit einer BED von 50,1 Gy (bezogen auf die mittlere Dosis im GTV) behandelt worden. Hier ist sicherlich davon auszugehen, dass die Dosis keine ausreichend ablative Wirkung im Tumorbett gezeigt hat. Bei den übrigen 3 Patienten mit lokalem Progress wurde hingegen eine BED ≥ 100 Gy (122,6-175 Gy) appliziert, so dass hier andere Gründe für das Nicht-Ansprechen auf die Therapie wahrscheinlicher sind. Die BED für die mittlere Dosis im GTV lag zudem bei weiteren 14 Patienten unseres Kollektivs unter einem Wert von 100 Gy (31,9-99,6 Gy), ohne, dass in diesen Fällen ein lokales Rezidiv aufgetreten ist. Mit einem medianen Follow-up von 19,5 Monaten liegt diese Gruppe auch nur knapp unter der medianen Nachbeobachtungszeit des Gesamtkollektivs (20,8 Monate).

Eine bessere lokale Kontrolle wurde bei Patienten mit Nicht-KRK-Metastasen (Okunieff et al. 2006) (Thibault et al. 2014) beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass die lokalen Kontrollraten für pulmonale Oligometastasen kolorektaler Karzinome deutlich schlechter sind, als die lokalen Kontrollraten für Lungenmetastasen anderer Primärtumoren (Jingu et al. 2018; Yamamoto et al. 2020). Vor allem für diese Gruppe an Patienten scheint das Erreichen einer ausreichend hohen BED (Yamamoto et al. 2020)(Jingu et al. 2018) ein wichtiger Prädiktor für die lokale Kontrolle zu sein.

Hof et al. (Hof et al. 2007) und Zhang et al. (Zhang et al. 2011) stellten einen Zusammenhang zwischen der Größe der bestrahlten Läsionen und der lokalen Kontrolle her, der sich jedoch in beiden Arbeiten nicht als statistisch signifikant erwies. Bei Kang et al. (Kang et al. 2010), die 59 Patienten mit 78 Läsionen (nicht nur Lunge) bestrahlten, erwies sich ein kumulatives GTV < 23 ml als signifikant prognostischer Faktor für ein besseres Outcome bezüglich der lokalen Kontrolle. Ricco et al. unterteilten die Metastasen nach Tumolvolumen in 3 Gruppen (<11 cc, 11-27cc, >27 cc). Bei der Analyse der lokalen Kontrolle war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant, mit einer lokalen Kontrolle nach 2 Jahren von 72,9% (<11 cc), 64,2% (11-27cc) und 45,6% (>27 cc) (Ricco et al. 2017). In der Studie von Milano et al. (Milano et al. 2008) konnte gezeigt werden, dass bei Lebermetastasen ein größeres GTV Volumen signifikant mit einer schlechteren lokalen Kontrolle korrelierte, für die behandelten Lungenmetastasen traf das allerdings nicht zu. 3 der 4 Patienten aus unserem Kollektiv, die ein lokales Rezidiv aufwiesen, hatten ein medianes GTV (15cm³, 24cm³, 128,1cm³), das deutlich

über dem medianen GTV des Gesamtkollektivs ($7,7\text{cm}^3$) lag, so dass hier ein Zusammenhang möglich erscheint. Für alle 4 Patienten erfolgte das Staging ohne ein FDG-PET. Eventuell ist hier, mit dem CT-Thorax allein, das Zielvolumen unterschätzt worden.

4.3 Beurteilung des Gesamtüberlebens

In den meisten Arbeiten ist die Rate für das Gesamtüberleben nach 2 Jahren genannt. Diese zeigt eine weite Spanne von 38-84,3% (Hof et al. 2007; Inoue et al. 2013; Navarria et al. 2014; Norihisa et al. 2008; Nuyttens et al. 2015; Okunieff et al. 2006; Ricardi et al. 2012; Rose et al. 2016; Rusthoven et al. 2009; Wegner et al. 2019; Ricco et al. 2017). Zhang et al. (Zhang et al. 2011) geben das Gesamtüberleben nach 12, 36 und 60 Monaten an: 78,9%, 40,8% und 25,2%. Das Gesamtüberleben für unser Kollektiv beläuft sich auf 77% (1-Jahr), 59% (2-Jahre), 43% (3-Jahre), 22% (4-Jahre) und 22% (5-Jahre), mediane 28,2 Monate, und liegt damit knapp unter dem Durchschnitt der Vergleichsstudien. Ein sehr gutes Gesamtüberleben, 66,5-84,3% nach 2 Jahren, findet sich in den Arbeiten von Navarria et al. (Navarria et al. 2014), Norihisa et al. (Norihisa et al. 2008), De Rose et al. (Rose et al. 2016) und Ricardi et al. (Ricardi et al. 2012). Hier ist zu berücksichtigen, dass in den genannten Studien eine Reihe von Einschlusskriterien formuliert wurde, die zu einer gewissen Positivselektion und damit verbundenen, besseren Ergebnissen geführt hat. De Rose et al. (Rose et al. 2016) haben bei der Analyse des Gesamtüberlebens als Startpunkt das Datum der Erstdiagnose der Lungenmetastasierung gewählt, daher erscheinen die Ergebnisse, auf den ersten Blick, deutlich besser als die, der übrigen Autoren. Die SABR-COMET Studie zeigt einen Vorteil von 22 Monaten im Hinblick auf das Gesamtüberleben für Patienten, die stereotaktisch bestrahlt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine palliative, konformale Radiotherapie erhielten (Medianes Gesamtüberleben: 50 Monate vs. 28 Monate).

In mehreren Serien konnten Faktoren identifiziert werden, die signifikant mit einem verlängerten Überleben assoziiert sind. Bei Salama et al. (Salama et al. 2012) korrelierte die Anzahl der Metastasen mit dem Gesamtüberleben. So hatten Patienten mit 1-3 Filiae ein verlängertes Überleben gegenüber Patienten mit 4-5 Metastasen. Hof et al. (Hof et al. 2007) konnten zeigen, dass das Überleben bei Patienten, die im Nachbeobachtungszeitraum keine weiteren Metastasen entwickelten, signifikant verlängert war. Auch ein möglichst langes krankheitsfreies Intervall (Zeit zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und der ersten

Fernmetastasierung) scheint ein Prädiktor für ein verlängertes Überleben zu sein. In der Serie von Norihisa et al. (Norihisa et al. 2008) war ein krankheitsfreies Intervall > 3 Jahren mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert, im Kollektiv von Zhang et al. zeigten sich schon signifikante Unterschiede ab einem krankheitsfreien Intervall von > 1 Jahr (Zhang et al. 2011). Als Überlebensvorteil erwiesen sich außerdem ein guter Allgemeinzustand (Zhang et al. 2011; Inoue et al. 2013), ein kleineres GTV Volumen (Ricardi et al. 2012; Ricco et al. 2017), keine vorangegangene systemische Therapie (Rusthoven et al. 2009) sowie eine applizierte BED > 90 Gy (Inoue et al. 2013). Ein Risiko für ein kürzeres Gesamtüberleben stellte das Vorliegen einer extrathorakalen Metastasierung dar (Zhang et al. 2011). Milano et al. (Milano et al. 2008) haben die Primärtumorentitäten miteinander verglichen und für Patientinnen mit einem Mammakarzinom signifikant bessere Gesamtüberlebensraten festgestellt. Bei Ricco et al. zeigen Patienten mit einem primären Kopf-Hals-Tumor das längste mediane Gesamtüberleben, gefolgt von Brustkrebspatientinnen, Patienten mit einem kolorektalen Karzinom und Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom (37 Monate vs. 32 Monate vs. 30 Monate vs. 26 Monate) (Ricco et al. 2017).

In der vorliegenden Arbeit hatten Patienten mit ≤ 3 Lungenmetastasen, ohne extrathorakale Metastasen und einem GTV Volumen $< 7,7\text{cm}^3$, ein signifikant besseres Outcome bezüglich des Gesamtüberlebens. Als prognostisch günstig erwies sich zudem ein initiales Staging mittels FDG-PET und, im Falle eines weiteren Progresses nach Abschluss der Körperstereotaxie, eine erneute Metastasierung in die Lunge.

Die Überlebensunterschiede, die in der Ausprägung des thorakalen und extrathorakalen Status deutlich wurden, erscheinen insofern plausibel, als dass eine größere Tumorlast das Fortschreiten der Erkrankung und den Tod wahrscheinlicher werden lässt. Auch ein größeres Tumolvolumen bedeutet eine höhere Zahl an malignen Zellen und legt die Vermutung nahe, dass bereits eine weitere Metastasierung erfolgt ist.

Das Staging FDG-PET bewirkte eine gewisse Selektion im Patientenkollektiv, die sich in Unterschieden hinsichtlich des Überlebens widerspiegelte. Es erlaubte eine Unterscheidung zwischen Patienten in einem vermutlich oligometastatischen Stadium und Patienten mit generalisierter Metastasierung, so dass letztere keine Körperstereotaxie erhielten, sondern zum Beispiel einer Chemotherapie zugeführt werden konnten.

Warum Patienten, deren neu aufgetretene Filialisierung nach der Körperstereotaxie auf das Index Organ (Lunge) beschränkt bleibt, hinsichtlich des Gesamtüberlebens, besser

abschneiden, ist fraglich. Eine ähnliche Beobachtung findet sich auch bei Okunieff et al. bei Mammakarzinom Patientinnen, die an neu aufgetretenen Lungenmetastasen bestrahlt worden sind (Okunieff et al. 2006). Diese hatten im Vorfeld alle, aufgrund einer pulmonalen Metastasierung, eine Chemotherapie erhalten. Bei 36% der Frauen konnte mit der SBRT ein progressionsfreies Überleben von 40 Monaten erzielt werden. Dies könnte auf eine synergistische Wirkung zwischen Chemotherapie und Radiotherapie zurückzuführen sein oder/und die Beschränkung auf das Index Organ Lunge beeinflusst das Überleben bzw. den Krankheitsprogress positiv bzw. weist auf ein zugrunde liegendes Stadium der Oligometastasierung hin. Zudem muss hier berücksichtigt werden, dass für Lungenmetastasen eines Mammakarzinoms häufig eine tendenziell bessere Prognose besteht, als für Lungenmetastasen anderer Primärtumoren (Milano et al. 2008; Ricco et al. 2017). Günstig wirkt sich sicherlich auch die frühe Detektion des Progresses durch die engmaschigen thorakalen Nachsorgeintervalle aus.

Beim initialen Karnofsky-Index, der Histologie des Primärtumors und dem Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie ergab sich in der Subgruppenanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied, aber es zeichnete sich ein Trend ab. So zeigten Patienten mit einem Karnofsky-Index von 60-80% ein Gesamtüberleben nach 2 und 3 Jahren von 54% und 33%. Im Vergleich dazu betrug das Gesamtüberleben für denselben Zeitraum in der Gruppe der Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90-100% 59% und 55%. Das mediane Gesamtüberleben wurde auf 43,7 Monaten gegenüber 28,2 Monaten berechnet. Bei den Primärtumorentitäten zeigte sich in unserem Kollektiv, im Gegensatz zu den Studien von Milano et al. (Milano et al. 2008) und Ricco et al. (Ricco et al. 2017), die schlechteste Prognose für Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Die besten Rate für das Gesamtüberleben fand sich bei den kolorektalen Karzinomen. Bei der Auswertung muss hier sicherlich berücksichtigt werden, dass das Spektrum an Primärtumoren in unserem betrachteten Kollektiv breit und die Fallzahlen in den Gruppen somit gering waren (Mamma: n=7).

Die meisten Studien erzielten hohe lokale Kontrollraten, bei gleichzeitig recht niedrigem medianem Gesamtüberleben. Bei Rusthoven et al. (Rusthoven et al. 2009) zeigte sich z.B. eine ausgezeichnete lokale Kontrolle von 100% und 96% nach 1 und 2 Jahren, das mediane Gesamtüberleben betrug jedoch nur 19 Monate. Das mediane Gesamtüberleben in unserer Studie ist mit 28,2 Monaten besser. Auf unsere hohe lokale Kontrollrate bezogen, ist es jedoch immer noch sehr kurz. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass viele Patienten einen Progress außerhalb des ursprünglich bestrahlten Bereichs entwickeln und rasch an dem Fortschreiten der

Erkrankung versterben. Bei einem kleinen Teil dieser Gruppe wiederum bleibt auch der Progress beschränkt und eine Lebensverlängerung über lokale Therapieansätze ist möglich. Eventuell lassen sich in Zukunft bessere Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens erzielen, wenn es durch geeignete Selektionskriterien gelingt, die Patienten zu identifizieren, die sich tatsächlich in einem oligometastatischen Stadium befinden.

4.4 Beurteilung des Tumorspezifischen Überlebens

Für die Evaluation von Behandlungsergebnissen wird häufig das tumorspezifische Überleben angegeben, da hier per definitionem nur die tumorabhängigen Todesfälle berücksichtigt werden. Ein Versterben, das nicht auf ein Fortschreiten der Tumorerkrankung zurückzuführen ist, führt folglich nicht zu einem Absinken der Kaplan-Meier-Kurve.

In unserem Kollektiv betrug die krankheitsspezifische Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren 81%, 63% und 52%. Navarria et al. (Navarria et al. 2014) berichten von einem tumorspezifischen Überleben von 85%, 75% und 75% nach 1, 2 und 3 Jahren. Bei Inoue et al. (Inoue et al. 2013) lag die Rate nach 2 und 3 Jahren bei 52% und 36% und Ricardi et al. (Ricardi et al. 2012) berechneten ein 2-Jahres-tumorspezifisches-Überleben von 75,4%. De Rose et al. (Rose et al. 2016) dotierten den medianen Zeitraum des krankheitsspezifischen Überlebens auf 43,8 Monate, gerechnet ab der Erstdiagnose der Lungenmetastasierung. In unserer Studie lag der Median bei 41,1 Monaten, gerechnet ab dem Beginn der 1. Körperstereotaxieserie bzw. bei 50 Monaten, wenn als Startpunkt die Erstdiagnose einer Metastasierung angenommen wurde. Die übrigen Autoren geben keine tumorspezifischen Überlebensraten für ihr Kollektiv an.

Als Faktoren mit einer günstigen Prognose hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens erwiesen sich in unserer Arbeit das Vorliegen von ≤ 3 Lungenfiliae, das Fehlen einer extrathorakalen Metastasierung, ein GTV Volumen $< 7,7\text{cm}^3$, ein möglichst früher Zeitpunkt der Vorstellung zur Körperstereotaxie im Krankheitsverlauf und der Erhalt eines FDG-PET vor Beginn der Strahlentherapie. Auch wenn der Unterschied nicht signifikant war, wurde zudem, im Falle einer weiteren Metastasierung nach Abschluss der Körperstereotaxie ein Trend hin zu einem verlängerten tumorspezifischen Überleben deutlich, wenn es sich dabei wieder um pulmonale Filiae handelte. In der multivariaten Analyse zeigten sich für alle oben genannten Variablen signifikante Unterschiede. Eine besonders hohe Risikoerhöhung zeigte sich mit einer Hazard-Ration von 3,5 und 3,3 für Patienten mit einem GTV $> 7,7\text{cm}^3$ und bei Vorliegen einer

extrathorakalen Metastasierung. Ein großes GTV Volumen, multiple Lungenmetastasen und zusätzliche Filiae außerhalb des Thorax sprechen insbesondere in der Kombination, aber auch einzeln vorliegend, für eine fortgeschrittene Tumorerkrankung, die wahrscheinlich schon das Stadium der Oligometastasierung überschritten hat, so dass ein früheres tumorbedingtes Versterben plausibel erscheint. Der Überlebensvorteil für Patienten, die ein Staging FDG-PET erhalten haben, erklärt sich auch beim tumorspezifischen Überleben durch den Selektionseffekt und die dadurch gelungene Rekrutierung der besser geeigneten Patienten (Patienten mit multiplen Metastasen, extrathorakalen Metastasen werden einer Chemotherapie zugeführt). Ob eine möglichst frühe Vorstellung zur Körperstereotaxie tatsächlich einen Vorteil hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens darstellt, ist wie auch schon oben beim Gesamtüberleben besprochen, fraglich. Die Analyse wird durch die Patienten erschwert, die eine synchrone Metastasierung aufweisen und sich im Stadium IV vorstellen. Hier erfolgt die Präsentation zum frühestmöglichen Zeitpunkt, die Patienten weisen jedoch durch die Krebserkrankung im Stadium IV per se eine deutlich schlechtere Prognose auf, als die Patienten, die schon mehrere Vortherapien erhalten haben und bei denen sich keine synchrone Metastasierung zeigte. In der Analyse nach Kaplan-Meier ergibt sich für die Patienten in Stadium IV, zusammen mit den Patienten, die bei der 1. Fernmetastasierung eine Körperstereotaxie erhalten, ein verlängertes tumorspezifisches Überleben. Dabei wird jedoch nicht berücksichtigt, dass die Patienten, in der Gruppe mit den Vortherapien, insgesamt betrachtet, schon deutlich länger mit der Krebserkrankung leben. Um diesen Störfaktor zu beseitigen, wurde auch für das krankheitsspezifische Überleben, eine zweite Analyse zum Zeitpunkt der Vorstellung zur 1. Körperstereotaxie vorgenommen, diesmal gerechnet ab der Erstdiagnose der Metastasierung. In der 2. Auswertung erweist sich der Unterschied nicht mehr als statistisch signifikant. Jedoch wäre auch hier ein längeres Follow-up in beiden Gruppen wünschenswert, um den kompletten Verlauf valide beurteilen zu können.

4.5 Beurteilung des Progressionsfreien Überlebens

Neben einer möglichst hohen lokalen Kontrolle umfasst die Zielformulierung der extrakraniellen stereotaktischen Radiotherapie, in kurativer Intention, auch das Unterbinden eines weiteren Voranschreitens der Erkrankung. Etwa 20% der Patienten sind 2-3 Jahre nach der Körperstereotaxie progressionsfrei (Tree et al. 2013; Okunieff et al. 2006). Diese Beobachtung bestätigte sich in unserem Kollektiv: 20 Patienten (23%) zeigten in ihrem

individuellen Nachbeobachtungszeitraum keinen Hinweis auf eine Krankheitsprogression. Die Rate für das progressionsfreie Überleben nach 1, 2, und 3 Jahren belief sich auf 45%, 27% und 17%. Das längste progressionsfreie Überleben zeigte ein Patient mit einem Follow-up von 106,1 Monaten. Für das Gesamtkollektiv betrug das progressionsfreie Intervall im Median 9,4 Monate. Okunieff et al. (Okunieff et al. 2006) berichten über ein progressionsfreies Überleben nach 1 und 2 Jahre von 25% und 16%, sowie ein progressionsfreies Intervall von 5,8 Monaten. Bei Ricardi et al. (Ricardi et al. 2012) und Norihisa et al. (Norihisa et al. 2008) zeigten sich bei 32,4% bzw. 34,8% der Patienten, im Zeitraum von 2 Jahren nach der Bestrahlung, keine Zeichen eines Progress. Sehr gute 1-, 2- und 3-Jahresraten für das progressionsfreie Überleben finden sich in der Arbeit von Navarria et al. (Navarria et al. 2014) (83%, 70%, 70%) (hier sollte wieder die Selektion der Patienten berücksichtigt werden).

In unserer Analyse erwiesen sich der thorakale Status, der extrathorakale Status, das GTV Volumen, der Zeitpunkt der 1. Körperstereotaxie sowie das Staging mittels FDG-PET als prognostische Faktoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens. Dieses war deutlich kürzer bei Patienten, die initial > 3 Lungenmetastasen und/oder extrathorakale Metastasen aufwiesen, deren GTV Volumen > 7,7cm³ war, die sich erst im Verlauf nach anderen Therapien zur Körperstereotaxie vorstellten, und die kein FDG-PET erhalten haben.

Ein tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikantes, verlängertes progressionsfreies Überleben deutete sich auch bei Patienten mit einem krankheitsfreien Intervall von > 15 Monaten und einer erneuten Lungenmetastasierung (vs. Metastasierung in andere Organe), nach Abschluss der Körperstereotaxie, an. Auch bei Pastorino et al. (Pastorino et al. 1997) ist beschrieben, dass ein längeres krankheitsfreies Intervall mit einer besseren Prognose korreliert.

Eine neue Fernmetastasierung, ein Größenwachstum vorbekannter Filiae und ein Rezidiv des Primärtumors oder der lokalen Lymphabflusswege traten im Median 7,8 Monate, 9,6 Monate und 9,9 Monate nach dem Ende der KST auf. Diese Beobachtung wird auch durch die Arbeit von Okunieff et al. bestätigt. Die Autoren stellten fest, dass eine Progression, in der Regel, in den ersten Monaten nach dem Ende der KST manifest wurde und eine Krankheitsprogression > 15 Monate später erheblich seltener war (Okunieff et al. 2006).

Während Okunieff et al. für 36% der Mammakarzinom Patientinnen, die unter kurativer Intention behandelt worden waren (alle haben im Vorfeld eine Chemotherapie erhalten), ein progressionsfreies Überleben von 40 Monaten erzielen konnten, zeigte sich in unserem Kollektiv für Brustkrebs Patientinnen das kürzeste progressionsfreie Intervall (Median: 3

Monate). Eine sicherlich hinreichende Erklärung für diesen Unterschied in den beiden Studien ist, dass bei uns die Fallzahl sehr gering war ($n=7$) und die Bestrahlung bei allen Patientinnen unter einem palliativen Gesichtspunkt erfolgte. Ein Abgleich der Primärtumorentitäten zwischen dem Gesamtkollektiv und den 20 Patienten, die ohne Krankheitsprogression blieben, zeigte v.a. eine deutlich geringere Anzahl an kolorektalen Neoplasien für die Gruppe der progressionsfreien Patienten sowie ein Fehlen von hoch malignen Tumoren mit schlechter Prognose (z.B. Pankreaskarzinom, malignes Melanom, Gallengangskarzinom).

Ricardi et al. stützen unsere Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses des Tumolvolumens. So zeigte sich bei Patienten mit einem GTV Volumen $> 3,3\text{cm}^3$ signifikant früher ein erneuter Krankheitsausbruch (Ricardi et al. 2012). Hinsichtlich der Anzahl der Lungenmetastasen zeichnete sich bei den Autoren ein Trend ab: Patienten mit einer solitären Lungenmetastase schnitten in Bezug auf das progressionsfreie Überleben besser ab, als Patienten mit 2 Lungenmetastasen, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Ricardi et al. 2012).

Das Vorliegen multipler Lungenrundherde, eine additive extrathorakale Metastasierung und ein großes Tumolvolumen sind Faktoren, die die Vermutung nahelegen, dass bereits eine generalisierte Tumorzellaussaat stattgefunden hat, die Tumorerkrankung somit nicht mehr begrenzt, und für lokal ablative Verfahren demzufolge nicht zugänglich ist. Von daher liegt es auf der Hand, dass diese Variablen auch Prädiktoren für ein kürzeres progressionsfreies Überleben darstellen.

Ein Staging per FDG-PET unterstützt im Vorfeld der Körperstereotaxie die Suche nach bereits erfolgter Mikrometastasierung. Insbesondere im Bereich der hilären Lymphknoten hilft es zwischen Normalgewebe und Tumorgewebe zu differenzieren und erlaubt somit eine bessere Unterscheidung zwischen Patienten im oligometastatischen und Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien. Da somit in der Gruppe mit FDG-PET das tatsächliche Vorliegen eines oligometastatischen Stadiums wahrscheinlicher war als in der Gruppe, in der keine Selektion mittels PET stattgefunden hat, erklärt sich daraus das verlängerte progressionsfreie Überleben für diese Gruppe. Palma et al. beobachteten in der SABR-COMET Studie bezüglich der Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen („standard of care treatment“ vs. SABR) und schließen daraus, dass diese neuen Metastasen als Mikrometastasen bereits vor Therapiebeginn bestanden haben, jedoch aufgrund ihrer Größe einer Detektion entgangen sind (Palma et al.

2020). Leider geben die Autoren nicht an, ob und wie viele Patienten initial ein PET-CT erhielten.

Für den Zeitpunkt der Präsentation zur 1. Körperstereotaxie stellte sich wie auch schon beim Gesamtüberleben und dem Tumorspezifischen Überleben die Frage, ob der Unterschied der Gruppen wirklich real und aussagekräftig ist. Das schlechtere Abschneiden der Patienten, die vortherapiert sind, erklärt sich eventuell durch die vermutlich schon zu Beginn der Körperstereotaxie höhere, vielleicht okkulte, Tumorlast, die zu einem rascheren Progress geführt hat. Im Vergleich dazu, befanden sich womöglich in der Vergleichsgruppe einige oligometastatische Patienten, die keinen oder einen verspäteten Progress zeigten. Eine Verzerrung des Ergebnisses durch Störvariablen (Primärtumorentität, Art der Vortherapien, Anzahl der Metastasen etc.) ist jedoch nicht auszuschließen.

Interessanterweise stammen 2 der Patienten, die während ihres gesamten Nachbeobachtungszeitraums (63,7 und 106,1 Monate) keinen Progress entwickelten, aus der Gruppe der Patienten, die sich im Stadium IV unmittelbar zur Körperstereotaxie vorstellten (bei beiden Patienten ist ein Staging mittels PET-CT gelaufen). Diese Beobachtung stützt die These eines oligometastatischen Stadiums und zeigt, dass auch Patienten mit synchroner Metastasierung von lokal ablativen Therapiemodalitäten profitieren können.

4.6 Beurteilung der Nebenwirkungen

Die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie gilt im Allgemeinen als sehr sicheres, komplikationsarmes Therapieverfahren. Die Rate an fokalen Nebenwirkungen ist relativ hoch und beträgt bis zu 100% (Rusthoven et al. 2009; Rose et al. 2016). Zumeist wird diese fokale Toxizität jedoch nur radiographisch evident und ruft keine klinischen Symptome hervor (Grad I). Höhergradige (Grad 3-5 nach CTCAE) Nebenwirkungen sind sehr selten und liegen deutlich < 10% (Rusthoven et al. 2009; Hof et al. 2007; Rose et al. 2016; Zhang et al. 2011; Inoue et al. 2013; Okunieff et al. 2006; Navarra et al. 2014; Norihisa et al. 2008; Nuyttens et al. 2015; Ricardi et al. 2012; Wegner et al. 2019; Ricco et al. 2017; Palma et al. 2020). Lediglich in der Studie von Palma et al. wird über drei Todesfälle im SABR Arm berichtet, bei denen nicht auszuschließen ist, dass sie Therapie assoziiert sind (Palma et al. 2020).

Tabelle 13: Nebenwirkungen nach Schweregrad im Studienvergleich

Autoren	Klassifikation	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Hof et al.	CTCAE v 3.0	–	–	3 (4,9%)	0	0
Zhang et al.	CTCAE v 3.0	–	6 (8,5%)	0	0	0
Ricardi et al.	RTOG/EORTC	–	2 (3,3%)	1 (1,6%)	0	0
Nuyttens et al.	CTCAE v 3.0	–	–	5 (8,8%) ^A , 3 (5,3%) ^B	0	0
De Rose et al.	CTCAE v 4.0	–	48 (80%) G1/G2	1 (1,7%) ^A , 1 (1,7%) ^B	0	0
Rusthoven et al.	CTCAE v 3.0	38 (100%)	1 (2,6%)	3 (7,9%)	0	0
Norihisa et al.	CTCAE v 3.0	23 (68%)	4 (12%)	1 (3%)	0	0
Inoue et al.	CTCAE v 4.0	57 (65,5%)	11 (12,6%)	5 (5,7%)	1 (1,1%)	0
Okunieff et al.	CTCAE v 3.0	17 (35%)	3 (6,1%)	1 (2%)	0	0
Navarria et al.	CTCAE v 3.0	61 (80,3%)	0	0	0	0
Ricco et al.	CTCAE v 3.0	–	–	–	–	–
Wegner et al.	–	–	–	0	0	0
Palma et al.	CTCAE v 4.0	–	–	–	–	3 (4,5%)
Eigene Arbeit	CTCAE v 4.0	21 (24,1%)	14 (16,1%)	0	0	0

Anmerkungen:

^Aakute Nebenwirkung

^Bchronische Nebenwirkung

In der gesichteten Literatur wurde über eine hohe Prävalenz pulmonaler Toxizitäten 1. und 2. Grades berichtet (Pneumonitis, radiogene Fibrose u.a.). Daneben traten Rippenfrakturen (Zhang et al. 2011; Norihisa et al. 2008; Nuyttens et al. 2015), eine Radiodermatitis (Rusthoven et al. 2009; Norihisa et al. 2008), ein Hautulkus (Norihisa et al. 2008), Thoraxwandschmerz (Norihisa et al. 2008; Nuyttens et al. 2015), Husten (Okunieff et al. 2006; Nuyttens et al. 2015) und Fatigue (Nuyttens et al. 2015) auf, die meist ebenfalls als leichtgradig klassifiziert wurden. Bei Norihisa et al. (Norihisa et al. 2008) waren ein nicht maligner Perikarderguss sowie eine temporäre Leberfunktionsstörung vermutlich Therapie assoziiert. Im Kollektiv von Okunieff et al. (Okunieff et al. 2006) trat ein Pleuraerguss 3. Grades auf. Inoue et al. (Inoue et al. 2013) berichten über einen Fall einer 4.-gradigen Pneumonitis, bei einer kumulativen V20 von 35% und schlussfolgern aus ihrer Beobachtung, dass eine maximale Anzahl von 7 GTVs sicher bestrahlt werden kann, mit einer V20 < 30%.

In unserem Kollektiv entwickelte sich bei 21 Patienten (24,1%) eine radiogene Pneumonitis Grad I, bei 10 Patienten (11,5%) eine radiogene Pneumonitis Grad 2, bei 4 Patienten (4,6%) eine Dyspnoe Grad 2 und bei jeweils einem Patienten eine Fatigue 2ten Grades, Nausea 2ten Grades, Rippenfraktur 2ten Grades.

3 der 4 Patienten, bei denen eine Dyspnoe Grad 2 auftrat, haben eine positive Raucheranamnese, eine COPD ist bekannt. Eine leichte Dyspnoe ist bereits im

Aufnahmebefund vor der Radiotherapie festgehalten, bei einem Patienten besteht eine Zwerchfellparese auf der rechten Seite. Eine weitere Patientin gibt im Verlauf nach der Körperstereotaxie wiederholt eine Dyspnoe Grad 2 an. Sie ist Nichtraucherin, die Atemnot ist nicht vorbeschrieben. Die Patientin wurde jedoch bereits vor der 1. Körperstereotaxie rechts pneumektomiert, sie entwickelte im Krankheitsverlauf mehrere neue pulmonale Filiae, die rasch progredient waren. Bei allen 4 Patienten muss die verschlechterte pulmonale Situation im Anschluss an die Radiotherapie sicherlich im Gesamtkontext der Tumorerkrankung sowie der Vorerkrankungen gesehen werden.

Ein Patient gab bei der ersten Verlaufskontrolle eine Fatigue Grad 2 an. Bei gleichzeitig neu diagnostiziertem Rezidiv des Primarius und vorliegender B-Symptomatik ist fraglich, ob die Fatigue, in ihrer Ausprägung, allein als Nebenwirkung der vorangegangenen hypofraktionierten Bestrahlung zu werten ist.

Bei einem Patienten wurde in der Nachsorge eine Nausea 2. Grades dokumentiert. Bestrahlt wurde im Vorfeld eine Lungenmetastase im rechten Oberlappen, somit lag der Ösophagus sowie der Gastrointestinaltrakt außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Für die Leber wurde eine maximale Dosis von 0,1 Gy berechnet. Bei dem Primärtumor handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, das mittels konventioneller Radiotherapie therapiert wurde. Im Gesamtkontext ist die Nausea wahrscheinlicher dem Primärtumor bzw. der Therapie des Primärtumors geschuldet und eher nicht als Nebenwirkung der Körperstereotaxie zu sehen.

Bei einer Patientin zeigte sich eine Rippenfraktur der 5. und 6. Rippe rechts. Die Patientin war 2004 an einem Rektumkarzinom erkrankt und wurde 2008, nach Operation des Primärtumors und nach mehreren Chemotherapien bei Leber- und Lungenmetastasierung, bei Größenprogression einer Lungenmetastase im rechten Lungenmittellappen, zur Körperstereotaxie vorgestellt. Appliziert wurden 3x15 Gy, der Abstand der behandelten Metastase zu den Rippen betrug 0,5 cm. Die maximale Dosis, die im Bereich der betroffenen Rippen appliziert wurde, konnte retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden. Unter Berücksichtigung fehlender Angaben, muss man hier aufgrund von Lokalisation und Dosierung der behandelten Metastase von einer eventuellen Therapiespätfolge ausgehen.

Nebenwirkungen 3. und 4. Grades traten nicht auf. Die applizierte Dosis, das Tumolvolumen und die Anzahl der behandelten Metastasen zeigten keinen Einfluss auf die Nebenwirkungshäufigkeit. Die Rate an unerwünschten Wirkungen durch die Therapie war in unserem Kollektiv äußerst gering. Zur Prophylaxe einer pulmonalen Toxizität wurde versucht,

für das V20 der ipsilateralen Lunge, einen oberen Grenzwert von 10%, sowie eine mittlere Dosis der ipsilateralen Lunge von < 8 Gy einzuhalten. Aus einem medianen Wert von 7,8% für das V20 der ipsilateralen Lunge und einer mittleren applizierten Lungendosis von 6,4 Gy (Mittelwert für das Gesamtkollektiv bei der 1. SBRT), lässt sich folgern, dass eine sehr gute Schonung des gesunden Lungenparenchyms erreicht wurde. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Nebenwirkungshäufigkeit aufgrund der retrospektiven Analyse der Daten unterschätzt wurde. Die Beurteilung der Nebenwirkungen ist oft dadurch erschwert, dass viele Patienten bereits vor Aufnahme der Körperstereotaxie klinische Symptome aufweisen. Zudem kann auch ein Krankheitsprogress für eine neu aufgetretene Symptomatik ursächlich zeichnen, genauso wie eine Verschlechterung einer Komorbidität (z.B. COPD).

4.7 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist Limitationen auf, die bei Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind. So können die geringe Anzahl an Patienten, deren Daten für die Studie herangezogen wurden sowie die Heterogenität der Primärtumoren die Ergebnisse in eine bestimmte Richtung gelenkt haben. Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums fanden unterschiedliche Planungssysteme Verwendung. Die technische Weiterentwicklung in Hinblick auf Staging und Therapieplanung sowie Therapiedurchführung ist, bei der Evaluation der Resultate, zu berücksichtigen. Zudem handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

4.8 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Stellenwert der Körperstereotaxie als Behandlungsmodalität bei Patienten mit thorakaler Oligometastasierung zu evaluieren. Dafür wurden die Daten von 87 Patienten, die im Zeitraum von 2004 bis 2012 eine extrakranielle stereotaktische Radiotherapie von 129 Lungenmetastasen erhalten hatten, analysiert. Die häufigsten Primärtumorentitäten waren das Bronchialkarzinom und kolorektale Karzinome. Unter Dosisverschreibungen von 37,5Gy/3; 35Gy/5; 45Gy/3; 28Gy/4; 30Gy/3; 40Gy/5 (91,2% des Kollektivs; BED median 127,6 Gy) zeigten sich gute onkologische und klinische Ergebnisse mit einer lokalen Kontrolle von 96%, 94%, 94% nach 1, 2 und 3 Jahren. Es traten keine 3. oder 4.-gradigen Nebenwirkungen auf. 23% der Patienten zeigten in ihrem individuellen Nachbeobachtungszeitraum keine weitere Krankheitsprogression. Das Gesamtüberleben lag bei 77%, 59% und 43%, jeweils 1, 2 und 3 Jahre nach der Körperstereotaxie. Ein Überlebensvorteil ergab sich für Patienten mit maximal 3 Lungenmetastasen, einem GTV Volumen $< 7,7\text{cm}^3$ und bei Freiheit von extrathorakaler Metastasierung. Wurde nach der Körperstereotaxie eine erneute Filialisierung diagnostiziert, so erwies es sich als prognostisch günstig, wenn diese auf das Index Organ Lunge beschränkt blieb. Das deutlich bessere Abschneiden der Patienten, die prätherapeutisch ein FDG-PET erhalten haben, legt nahe, dass mit dieser Untersuchungsmethode die Identifikation eines oligometastatischen Stadiums gelingt. Die in unserem Kollektiv berechneten Raten für das Gesamtüberleben, das Tumorspezifische Überleben, das Progressionsfreie Überleben, die lokale Kontrolle und die Nebenwirkungshäufigkeit, decken sich mit denen anderer publizierter Serien und beweisen, dass die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie sowohl unter kurativer, als auch unter palliativer Intention, als suffiziente Therapiemodalität fungiert. Durch geeignete Selektion ist bei einer Subgruppe von Patienten mit Lungenmetastasen eine Lebensverlängerung, eventuell sogar eine Heilung möglich. Den Einsatz in einem palliativen Kontext erlauben die begrenzte Behandlungsdauer und die niedrige Rate an klinisch relevanten Toxizitäten.

Literatur

- ABRAMS, H.L., SPIRO, R., & GOLDSTEIN, N. (1950). Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*, 3(1), 74–85.
- Blomgren, H., Lax, I., Näslund, I., & Svanström, R. (1995). Stereotactic High Dose Fraction Radiation Therapy of Extracranial Tumors Using An Accelerator: Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncologica*, 34(6), 861–870.
- Bojarski, J.D., Dupuy, D.E., & Mayo-Smith, W.W. (2005). CT Imaging Findings of Pulmonary Neoplasms After Treatment with Radiofrequency Ablation: Results in 32 Tumors. *American Journal of Roentgenology*, 185(2), 466–471.
- Casiraghi, M., Pas, T. de, Maisonneuve, P., Brambilla, D., Ciprandi, B., Galetta, D., Borri, A., Gasparri, R., Petrella, F., Tessitore, A., Guarize, J., Donghi, S.M., 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". *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 6(8), 1373–1378.
- Christodouleas, J.P., & Marks, L.B. (2009). Analysis of Patients with Oligometastases Undergoing Two or More Curative-Intent Stereotactic Radiotherapy Courses: In Regard to Milano et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:832–837). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 74(5), 1628.
- Corbin, K.S., Hellman, S., & Weichselbaum, R.R. (2013). Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(11), 1384–1390.
- Crow, J., Slavin, G., & Kreel, L. (1981). Pulmonary metastasis: a pathologic and radiologic study. *Cancer*, 47(11), 2595–2602.
- Dail DH, T.J.F. (2008). Metastases to and from the Lung. In J.F. Tomashefski, D.H. Dail, & S.P. Hammar (Hrsg.), *Dail and Hammar's pulmonary pathology* (S. 735–766). New York, NY: Springer.
- Diederich, S. (2004). Bildgebende Diagnose und Differenzialdiagnose von Lungenmetastasen. *Der Radiologe*, 44(7), 663–670.
- Dienemann, H. (2001). Lungenmetastasen. In J.R. Siewert (Hrsg.), *Onkologische Chirurgie: Mit 222 Tabellen* (S. 393–406). Berlin: Springer.
- Fowler, J.F. (2010). 21 years of biologically effective dose. *The British journal of radiology*, 83(991), 554–568.

- Global Cancer Observatory (2021). Cancer today. <https://gco.iarc.fr/today/home>. Zugegriffen: 29. Juni 2021.
- 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. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft für medizinische Radiologie, Strahlenbiologie und Nuklearmedizin, Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik, Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARD)*, 190(1), 26–33.
- Hellman, S., & Weichselbaum, R.R. (1995). Oligometastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 13(1), 8–10.
- Hof, H., Hoess, A., Oetzel, D., Debus, J., & Herfarth, K. (2007). Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft für medizinische Radiologie, Strahlenbiologie und Nuklearmedizin, Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik, Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARD)*, 183(12), 673–678.
- Huang, L., Han, Y., Zhao, J., Wang, X., Cheng, Q., Li, X., Xu, H., & Gao, K. (2011). Is radiofrequency thermal ablation a safe and effective procedure in the treatment of pulmonary malignancies? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 39(3), 348–351.
- Huber, R. (2011). *Tumoren der Lunge und des Mediastinums: [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]*. München [i.e.] Germering: Zuckschwerdt.
- Huth, J.F., Holmes, E.C., Vernon, S.E., Callery, C.D., Ramming, K.P., & Morton, D.L. (1980). Pulmonary resection for metastatic sarcoma. *American journal of surgery*, 140(1), 9–16.
- Inoue, T., Oh, R.-J., Shiomi, H., Masai, N., & Miura, H. (2013). Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases. Prognostic factors and adverse respiratory events. *Strahlentherapie und Onkologie*, 189(4), 285–292.
- 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. *Technology in cancer research & treatment*, 17.
- Kang, J.-K., Kim, M.-S., Kim, J.H., Yoo, S.Y., Cho, C.K., Yang, K.M., Yoo, H.J., Seo, Y.S., Lee, D.H., Kang, H.J., Kim, Y.H., & Shin, U.-S. (2010). Oligometastases confined one organ from colorectal cancer treated by SBRT. *Clinical & experimental metastasis*, 27(4), 273–278.

- Karnofsky, D.A., Abelmann, W.H., Craver, L.F., & Burchenal, J.H. (1948). The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*, *1*(4), 634–656.
- Kashima, M., Yamakado, K., Takaki, H., Kodama, H., Yamada, T., Uraki, J., & Nakatsuka, A. (2011). Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR. American journal of roentgenology*, *197*(4), W576-80.
- Lencioni, R., Crocetti, L., Cioni, R., Suh, R., Glenn, D., Regge, D., Helmberger, T., Gillams, A.R., Frilling, A., Ambrogi, M., Bartolozzi, C., & Mussi, A. (2008). Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *The Lancet. Oncology*, *9*(7), 621–628.
- Limmer, S. (2015). *Lungenmetastasen: Diagnostik, Therapie, Tumorspezifisches Vorgehen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Lo, S.S., Fakiris, A.J., Teh, B.S., Cardenas, H.R., Henderson, M.A., Forquer, J.A., Papiez, L., McGarry, R.C., Wang, J.Z., Li, K., Mayr, N.A., & Timmerman, R.D. (2009). Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Expert review of anticancer therapy*, *9*(5), 621–635.
- Milano, M.T., Katz, A.W., Schell, M.C., Philip, A., & Okunieff, P. (2008). Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *72*(5), 1516–1522.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).
- Navarria, P., Ascolese, A.M., 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 (sbrt) in lung oligometastatic patients: role of local treatments. *Radiation oncology (London, England)*, *9*(1), 91.
- 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, biology, physics*, *72*(2), 398–403.
- Nuyttens, J.J., van Voort Zyp, N.C.M.G., Verhoef, C., Maat, A., van Klaveren, R.J., van der Holt, B., Aerts, J., & Hoogeman, M. (2015). Stereotactic body radiation therapy for oligometastases to the lung: a phase 2 study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *91*(2), 337–343.
- Okunieff, P., Petersen, A.L., Philip, A., Milano, M.T., Katz, A.W., Boros, L., & Schell, M.C. (2006). Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, *45*(7), 808–817.

- Palma, D.A., Olson, R., Harrow, S., Gaede, S., Louie, A.V., Haasbeek, C., Mulroy, L., Lock, M., Rodrigues, G.B., Yaremko, B.P., Schellenberg, D., Ahmad, B., Senthil, S., Swaminath, A., Kopeck, N., Liu, M., Moore, K., Currie, S., Schlijper, R., Bauman, G.S., Laba, J., Qu, X.M., Warner, A., & Senan, S. (2020). Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(25), 2830–2838.
- Pastorino, U., Buyse, M., Friedel, G., Ginsberg, R.J., Girard, P., Goldstraw, P., Johnston, M., McCormack, P., Pass, H., & Putnam, J.B., JR (1997). Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases: The International Registry of Lung Metastases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 113(1), 37–49.
- Pfannschmidt, J., Egerer, G., Bischof, M., Thomas, M., & Dienemann, H. (2012). Surgical intervention for pulmonary metastases. *Deutsches Arzteblatt international*, 109(40), 645–651.
- Pfannschmidt, J., Muley, T., Hoffmann, H., & Dienemann, H. (2003). Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 126(3), 732–739.
- Proschek P, V.T. (2011). Thorax, Mediastinum. In T.J. Vogl, W. Reith, & E.-J. Rummeny (Hrsg.), *Diagnostische und Interventionelle Radiologie* (S. 491–610). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Ricardi, U., Filippi, A.R., Guarneri, A., Ragona, R., Mantovani, C., Giglioli, F., Botticella, A., Ciammella, P., Iftode, C., Buffoni, L., Ruffini, E., & Scagliotti, G.V. (2012). Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 75(1), 77–81.
- Ricco, A., Davis, J., Rate, W., Yang, J., Perry, D., Pablo, J., D'Ambrosio, D., Sharma, S., Sundararaman, S., Kolker, J., Creach, K.M., & Lanciano, R. (2017). Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient Registry's experience. *Radiation oncology (London, England)*, 12(1), 35.
- Riesenbeck, D., & Höller, U. (2018). Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie. *Im Focus Onkologie*, 21(5), 72–77.
- Rose, F. de, Cozzi, L., Navarria, P., Ascolese, A.M., Clerici, E., Infante, M., Alloisio, M., Testori, A., Toschi, L., Finocchiaro, G., Santoro, A., & Scorsetti, M. (2016). Clinical Outcome of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Lung Metastatic Lesions in Non-

- small Cell Lung Cancer Oligometastatic Patients. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 28(1), 13–20.
- Rusthoven, K.E., Kavanagh, B.D., Burri, S.H., Chen, C., Cardenes, H., Chidel, M.A., Pugh, T.J., Kane, M., Gaspar, L.E., & Schefter, T.E. (2009). Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(10), 1579–1584.
- Saito, Y., Omiya, H., Kohno, K., Kobayashi, T., Itoi, K., Teramachi, M., Sasaki, M., Suzuki, H., Takao, H., & Nakade, M. (2002). Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 124(5), 1007–1013.
- Salama, J.K., Hasselle, M.D., Chmura, S.J., Malik, R., Mehta, N., Yenice, K.M., Villaflor, V.M., Stadler, W.M., Hoffman, P.C., Cohen, E.E.W., Connell, P.P., Haraf, D.J., Vokes, E.E., Hellman, S., & Weichselbaum, R.R. (2012). Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer*, 118(11), 2962–2970.
- Schneider, T. (2015). Thermoablation malignen Lungentumoren. *Zentralblatt für Chirurgie*, 140(1), 104–108.
- Schneider, T., Heussel, C.P., Herth, F.J.F., & Dienemann, H. (2013). Thermal ablation of malignant lung tumors. *Deutsches Ärzteblatt international*, 110(22), 394–400.
- Statistisches Bundesamt (2019). Todesursachen in Deutschland. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html. Zugegriffen: 2. Februar 2021.
- Thibault, I., Poon, I., Yeung, L., Erler, D., Kim, A., Keller, B., Lochray, F., Jain, S., Soliman, H., & Cheung, P. (2014). Predictive factors for local control in primary and metastatic lung tumours after four to five fraction stereotactic ablative body radiotherapy: a single institution's comprehensive experience. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 26(11), 713–719.
- Toomes, H., Delphendahl, A., Manke, H.G., & Vogt-Moykopf, I. (1983). The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. *Cancer*, 51(3), 534–537.
- Tree, A.C., Khoo, V.S., Eeles, R.A., Ahmed, M., Dearnaley, D.P., Hawkins, M.A., Huddart, R.A., Nutting, C.M., Ostler, P.J., & van As, N.J. (2013). Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *The Lancet. Oncology*, 14(1), e28-37.

- Wegner, R.E., Abel, S., Hasan, S., Schumacher, L.Y., & Colonias, A. (2019). Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Oligometastatic Lung Nodules: A Single Institution Series. *Frontiers in oncology*, 9, 334.
- Widder, J., Klinkenberg, T.J., Ubbels, J.F., Wiegman, E.M., Groen, H.J., & Langendijk, J.A. (2013). Pulmonary oligometastases: Metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiotherapy and Oncology*, 107(3), 409–413.
- Withers, H.R., & Lee, S.P. (2006). Modeling growth kinetics and statistical distribution of oligometastases. *Seminars in radiation oncology*, 16(2), 111–119.
- Wulf, J., Baier, K., Mueller, G., & Flentje, M.P. (2005). Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 77(1), 83–87.
- Wulf, J., Hädinger, U., Oppitz, U., Thiele, W., Ness-Dourdoumas, R., & Flentje, M. (2001). Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft für medizinische Radiologie, Strahlenbiologie und Nuklearmedizin, Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik, Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARD)*, 177(12), 645–655.
- Yamamoto, T., Niibe, Y., Matsumoto, Y., Onishi, H., Aoki, M., Nishikawa, A., Oh, R.-J., Shintani, T., Yahara, K., Ozaki, M., Manabe, Y., & Jingu, K. (2020). Analyses of local control and survival after stereotactic body radiotherapy for pulmonary oligometastases from colorectal adenocarcinoma. *Journal of radiation research*, 61(6), 935–944.
- Zhang, Y., Xiao, J.-P., Zhang, H.-Z., Yin, W.-B., Hu, Y.-M., Song, Y.-X., Zhang, K., Liao, Z.-X., & Li, Y.-X. (2011). Stereotactic body radiation therapy favors long-term overall survival in patients with lung metastases: five-year experience of a single-institution. *Chinese medical journal*, 124(24), 4132–4137.
- Zimmermann, F., Wulf, J., Lax, I., Nagata, Y., Timmerman, R.D., Stojkovski, I., & Jeremic, B. (2010). Stereotactic body radiation therapy for early non-small cell lung cancer. *Frontiers of radiation therapy and oncology*, 42, 94–114.

Anhang

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin und Mentorin Nona Marciana Duma für die intensive und unermüdliche Hilfe in allen inhaltlichen und organisatorischen Fragen. Ihre vielen Ratschläge und Hilfestellungen haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen. Dabei haben mich ihre wissenschaftliche Neugierde und ihr umfassendes Wissen beeindruckt und aufgrund ihrer unkomplizierten und unbeschweren Art hat es immer sehr viel Spaß bereitet mit ihr zusammen zu arbeiten.

Farah danke ich herzlichst für das geduldige Korrekturlesen der Arbeit und die vielen wertvollen Tipps.

Große Dankbarkeit möchte ich auch meiner ganzen Familie ausdrücken, meiner Mutter, meinem Vater, meinem Bruder Maximilian, meinem Mann Tristan und meinen Kindern Paul, Lena & Emilia, auf deren Unterstützung ich mich während des gesamten Studiums und während der Entstehung der Doktorarbeit verlassen konnte. Vielen Dank für euer Durchhaltevermögen!