

## **Extrakranielle, stereotaktische Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar – Überlebensanalysen und Patient-reported outcome**

Rebekka Cäcilia Elisabeth Gnams

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Wolfgang Weber

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. Priv.-Doz. Dr. Matthias Heck

Die Dissertation wurde am 14.12.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.04.2021 angenommen.

Betreuerin: Univ.-Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs

Mentorin: Dr. sc. hum. Kerstin A. Eitz

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Motivation .....	1
1.2 Fragestellung und Zielsetzung .....	2
1.3 Grundlagen zur stereotaktischen Bestrahlung von Lungenmetastasen .....	3
1.3.1 Epidemiologie und natürlicher Verlauf von Lungenmetastasen .....	3
1.3.2 Ätiologie und Pathogenese .....	3
1.3.3 Primärtumoren .....	4
1.3.4 Diagnostik und Diagnosesicherung .....	5
1.3.5 Therapiemöglichkeiten .....	6
1.3.6 Körperstereotaxie (SBRT) .....	6
1.3.7 Nebenwirkungen nach Lungen-SBRT .....	8
1.3.8 Patient-reported Outcome (PRO) .....	10
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>12</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	12
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	12
2.1.2 Patientencharakteristik .....	12
2.1.3 Vorgehensweise der Datenerhebung .....	15
2.1.4 Nachsorge .....	16
2.1.5 Patient-reported Outcome .....	16
2.2 Planung und Durchführung einer SBRT bei Lungenmetastasen .....	17
2.2.1 Bestrahlungstechnik bei Lungenmetastasen .....	18
2.2.2 Definition des Zielvolumens bei Lungenmetastasen .....	18
2.2.3 Risikostrukturen bei Lungenmetastasen .....	19
2.2.4 Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens .....	19
2.2.5 Biologische Effektivdosis .....	20
2.3 Statistik .....	20
2.3.1 Definitionen Endpunkte und Überlebenszeiten .....	20
2.3.2 Statistische Methoden .....	21
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
3.1 Teil 1: Körperstereotaxien allgemein .....	22
3.1.1 Behandlungsdiagnosen .....	22

3.1.2	Überlebensanalysen .....	25
3.2	Teil 2: Lungenmetastasen .....	28
3.2.1	Klinische Auswertung .....	28
3.2.2	Überlebensanalysen .....	34
3.2.3	Akut- und Langzeitverträglichkeit der Radiotherapie .....	49
3.2.4	Patient-reported Outcome.....	54
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>55</b>
4.1	Teil 1: Alle Körperstereotaxien .....	55
4.1.1	Gesamtüberleben nach SBRT von Metastasen .....	56
4.1.2	Gesamtüberleben nach SBRT von Primärtumoren .....	59
4.2	Teil 2: SBRT von Lungenmetastasen .....	62
4.2.1	Gesamtüberleben .....	62
4.2.2	Progressionsfreies Überleben.....	66
4.2.3	Lokale Kontrolle .....	69
4.2.4	Toxizitäten .....	71
4.2.5	Patient-reported Outcome.....	73
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>76</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>i</b>
	<b>ANHANG .....</b>	<b>ix</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>xviii</b>

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Verteilung der SBRTs.....	23
Abbildung 2: Verteilung der SBRTs auf die Metastasen.....	23
Abbildung 3: Verteilung der SBRTs auf die Primärtumoren.....	24
Abbildung 4: Gesamtüberleben der mittels SBRT behandelten Metastasen.....	26
Abbildung 5: Gesamtüberleben der mittels SBRT behandelten Primärtumoren.....	27
Abbildung 6: Entwicklung des KPS nach der SBRT im Zeitverlauf.....	30
Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom KPS vor SBRT.....	36
Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der BED10-Isodose.....	37
Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der BED10-PTVmean.....	37
Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des PTV.....	38
Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des GTV.....	38
Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von extrapulmonalen Metastasen.....	39
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl an Lungenmetastasen.....	40
Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Kontrolle des Primärtumors.....	41
Abbildung 15: PFS in Abhängigkeit des KPS.....	43
Abbildung 16: PFS in Abhängigkeit des GTV.....	43
Abbildung 17: PFS in Abhängigkeit der BED10-PTVmean.....	44
Abbildung 18: PFS in Abhängigkeit der Anzahl pulmonaler Metastasen.....	44
Abbildung 19: PFS in Abhängigkeit der Kontrolle des Primärtumors.....	45
Abbildung 20: PFS in Abhängigkeit von Chemotherapie.....	45
Abbildung 21: Einfluss des Alters auf die lokale Kontrolle.....	47
Abbildung 22: Lokale Kontrolle in Abhängigkeit der Anzahl pulmonaler Metastasen.....	47
Abbildung 23: Vorderseite des eigens erstellten Fragebogens.....	ix
Abbildung 24: Rückseite des eigens erstellten Fragebogens.....	x
Abbildung 25: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung beim GTV.....	xiv
Abbildung 26: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung beim PTV.....	xiv
Abbildung 27: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung beim KPS.....	xv
Abbildung 28: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung für die Anzahl.....	xv
Abbildung 29: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung bei der BED10-Isodose.....	xvi
Abbildung 30: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung bei der BED10-PTVmean.....	xvi
Abbildung 31: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung beim Alter.....	xvii

# TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Risiko für Lungenmetastasen entsprechend des Primärtumors .....	5
Tabelle 2: Patientencharakteristika aller Körperstereotaxien.....	13
Tabelle 3: Patientencharakteristika aller Lungen-Körperstereotaxiepatienten. ....	14
Tabelle 4: Erfasste Nebenwirkungen während der Nachsorge (PRO und Klinisch).....	17
Tabelle 5: Maximaldosen für Risikoorgane nach prospektiven Studien zur SBRT.....	19
Tabelle 6: Einzeldosen und Gesamtdosen der einzelnen Behandlungsdiagnosen.....	22
Tabelle 7: Gesamtüberleben der einzelnen Metastasen nach SBRT.....	25
Tabelle 8: 1- bis 5- sowie 10-Jahres-OS [%] der einzelnen Metastasen nach SBRT. ....	25
Tabelle 9: Gesamtüberleben der einzelnen Primärtumoren nach SBRT.....	26
Tabelle 10: 1- bis 5- sowie 10-Jahres-OS [%] der einzelnen Primärtumoren nach SBRT. ....	27
Tabelle 11: Anzahl der bestrahlten Lungenmetastasen der einzelnen Patienten. ....	28
Tabelle 12: Metastasierungsstatus und Grading .....	29
Tabelle 13: Verteilung KPS vor SBRT. ....	29
Tabelle 14: Übersicht Vortherapien. ....	31
Tabelle 15: Übersicht über parallele Therapien.....	32
Tabelle 16: Tumorvolumina der bestrahlten Metastase (292 Fälle). ....	32
Tabelle 17: Planungszielvolumen der bestrahlten Metastase (292 Fälle). ....	32
Tabelle 18: Applizierte Gesamtdosen, Einzeldosen .....	33
Tabelle 19: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und lokale Kontrolle.....	34
Tabelle 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen. ....	35
Tabelle 21: progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen. ...	42
Tabelle 22: Einfluss bestimmter Parameter auf die lokale Kontrolle. ....	46
Tabelle 23: Lokalisation der ersten Fernmetastasen nach SBRT. ....	48
Tabelle 24: Nebenwirkungen vor SBRT, <6 Monate und 6 - 12 Monate nach SBRT.....	50
Tabelle 25: Nebenwirkungen >12 Monate nach SBRT und PRO. ....	51
Tabelle 26: Mittel zur PRO-Generierung. ....	54
Tabelle 27: Überleben nach SBRT von Metastasen.....	56
Tabelle 28: Gesamtüberleben nach SBRT von Primärtumoren.....	59
Tabelle 29: Überleben nach SBRT von Lungenmetastasen.....	63
Tabelle 30: Progressionsfreies Überleben nach SBRT von Lungenmetastasen.....	66
Tabelle 31: Lokale Kontrolle nach SBRT von Lungenmetastasen.....	69
Tabelle 32: Toxizitäten nach SBRT von Lungenmetastasen.....	71
Tabelle 33: Radiopneumonitis nach SBRT von Lungenmetastasen.....	72
Tabelle 34: Symptomeinteilung anhand der CTCAE-Kriterien.....	xi

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

4D-CT	<i>vier-dimensionale Computertomographie</i>
BED	<i>biologische Effektivdosis</i>
CR	<i>Complete remission (Komplette Remission)</i>
CRC	<i>Colorectal cancer (Kolorektales Karzinom)</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)</i>
CTV	<i>Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen)</i>
ED	<i>Erstdiagnose</i>
FSRT	<i>Fractionated stereotactic Radiotherapie (fraktionierte stereotaktische Radiotherapie)</i>
GI-Trakt	<i>Gastrointestinaltrakt</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume (makroskopisches Tumolvolumen)</i>
Gy	<i>Gray</i>
HIFU	<i>High-intensity focused ultrasound (hochintensiver fokussierter Ultraschall)</i>
iATL	<i>instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens</i>
KPS	<i>Karnofsky Performance Score</i>
LC	<i>Local control (lokale Kontrolle)</i>
mm	<i>Millimeter</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MW	<i>Mittelwert</i>
n	<i>Anzahl</i>
NCI	<i>National Cancer Institute (Nationales Krebsinstitut)</i>
NSCLC	<i>Non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)</i>
OS	<i>Overall survival (Gesamtüberleben)</i>
PD	<i>Progressive disease</i>
PET	<i>Positronenemissionstomographie</i>
PFS	<i>Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)</i>
PR	<i>Partial remission (partielle Remission)</i>
PRO	<i>Patient-reported Outcome (Patientenselbstausskunft)</i>
PTV	<i>Planning Target Volume (Planungszielvolumen)</i>
PTVmax	<i>maximale Dosis des PTV</i>
PTVmean	<i>mittlere Dosis des PTV</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)</i>
RS	<i>radiosurgery (Radiochirurgie)</i>

RSI	<i>Radiosensitivitätsindex</i>
RT	<i>Radiotherapie, Strahlentherapie</i>
SBRT	<i>Stereotactic Body Radiation Therapy (Körperstereotaxie)</i>
SD	<i>Stable disease (stabile Erkrankung)</i>
SIB	<i>simultan integrierter Boost</i>
smartRCT	<i>smart Randomized controlled trial (technik-unterstützte, randomisierte kontrollierte Studie)</i>
svATL	<i>selbstversorgende Aktivitäten des täglichen Lebens</i>
VATS	<i>Video assisted thoracic surgery (video-assistierte Thoraxchirurgie)</i>



# 1 Einleitung

Die Stereotaxie [griech. *táxein* - *starr, fest*; *stereo* - *beidseitig*] ist eine Form der Radiotherapie (RT), die durch Fixierung eine punktgenaue Bestrahlung von Zielvolumina ermöglicht und zur Behandlung verschiedener Tumorentitäten eingesetzt wird. Durch hoch präzise Strahlendosierung kann das umliegende, gesunde Gewebe optimal geschont werden.

## 1.1 Motivation

Metastasen in der Lunge zählen zu den häufigsten sekundären Malignomen. Multiple Lungenmetastasen werden meist systemisch behandelt, wohingegen bei wenigen Metastasen *primär* die chirurgische Resektion angestrebt wird. Jedoch sind viele Patienten aufgrund von Komorbiditäten oder der Lokalisation inoperabel oder lehnen eine Operation von vornherein ab. Hier ist die Körperstereotaxie (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) eine gute Behandlungsoption im Rahmen eines individuellen Konzeptes, die bislang aber lediglich als untergeordnete Alternative zur Resektion gesehen wird. Toxizitäten und das Therapieergebnis hängen stark von der Präzision ab. Im Idealfall wird die Läsion irreparabel geschädigt und gleichzeitig das umgebende Gewebe, vor allem die strahlensensiblen Lungen, maximal geschont. Fehlende Präzision kann schwerwiegende Folgen nach sich ziehen. Progress aufgrund nicht ausreichender Bestrahlung zerstört unter Umständen das angrenzende Gewebe durch Druck oder Infiltration. Ist die Dosis hingegen in den umliegenden gesunden Organen zu hoch, ist dort eine ausreichende Reparatur von Strahlenschäden kaum möglich. Üblicherweise erfragen Ärzte nach einer Therapie die Nebenwirkungen und dokumentieren diese. Jedoch schätzen die Mediziner vor allem subjektive Symptome wie Schmerzen oder Müdigkeit anders ein als die Patienten. Darüber hinaus erscheinen Patienten nach der Behandlung oft nicht zu den empfohlenen Nachsorgen. Gehäuft kommt solch mangelnde Compliance bei gutartigen Erkrankungen, bei langer Anfahrtszeit oder nach einem langen Nachsorgezeitraum vor. Direkter Informationsgewinn in Form einer Patientenselbstauskunft kann dazu beitragen, diese Probleme zu umgehen. Auch können sie die klassischen Nachsorgen ergänzen und vervollständigen, um einen ganzheitlichen Eindruck über die Nebenwirkungen und den Gesundheitszustand der Patienten zu erhalten. Dies kann auch dazu beitragen, die Qualität der gewonnenen Nachsorgedaten zu verbessern und Therapien umfassender beurteilen zu können.

## 1.2 Fragestellung und Zielsetzung

In der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar werden seit 2002 extrakranielle Läsionen stereotaktisch bestrahlt. Wir stellten uns deshalb folgende Fragen:

Haben die fast 800 Körperstereotaxie-Patienten von dieser Art der Behandlung profitiert?

Wie gut wurde die Therapie der Lungenmetastasen toleriert?

Gibt es Parameter, die ein besseres Outcome nach SBRT von Lungenmetastasen vorhersagen können?

Die Ziele der vorliegenden Arbeit werden dafür in zwei Teilbereiche untergliedert. Teil 1 beleuchtet alle Körperstereotaxie im Allgemeinen mit den folgenden Zielen:

1. Auswertung der Behandlungsdiagnosen aller Körperstereotaxiefälle.
2. Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben (Overall survival (OS)) im Vergleich der einzelnen Behandlungsdiagnosen.

Teil 2 ist eine Sub-Analyse der behandelten Lungenmetastasen. Dabei wurden folgende Ziele gesetzt:

3. Analyse der drei definierten Endpunkte: lokale Kontrolle (LC), progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Gesamtüberleben.
4. Bestimmung des Einflusses verschiedener klinischer sowie therapeutischer Faktoren auf die Endpunkte LC, PFS, OS. Untersucht wurden die ausgewählten Einflussgrößen: Gross Tumor Volume (GTV), Planning Target Volume (PTV), Primärtumor (Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC), Kolorektale Karzinome (CRC), Melanom, sonstige), Alter, Karnofsky Performance Score (KPS), PET-CT zur Planung der RT, vorherige Chemotherapie, vorherige externe RT, Anzahl pulmonaler Metastasen, Vorhandensein extrathorakaler Metastasen, Kontrolle des Primärtumors, Chemotherapie zwischen Diagnose der pulmonalen Metastasen und SBRT
5. Analyse der akuten, späten und chronischen Nebenwirkungen
6. Erhebung von Langzeit-Nebenwirkungen in Form einer Patientenselbstauskunft (Patient-reported Outcome (PRO)) mittels eines Online- und papierbasierten Fragebogens.

### **1.3 Grundlagen zur stereotaktischen Bestrahlung von Lungenmetastasen**

In den folgenden Kapiteln werden die Grundlagen zur stereotaktischen Bestrahlung von Lungenmetastasen dargestellt.

#### **1.3.1 Epidemiologie und natürlicher Verlauf von Lungenmetastasen**

Bei 25% - 54% aller Krebspatienten können post mortem Metastasen in der Lunge nachgewiesen werden. Zwar liegt die Manifestationsrate zu Lebzeiten deutlich unter diesem Wert, trotzdem zählen Lungenmetastasen zu den am häufigsten auftretenden sekundären Malignomen. (Crow, et al., 1981; Davidson, et al., 2001)

Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung steigen Prävalenz und Inzidenz von Tumorerkrankungen. Mittlerweile gehören Krebserkrankungen zu den häufigsten Todesursachen (RKI, 2016). Verbesserte Therapiemöglichkeiten führen zu steigenden Überlebensraten im initialen Krankheitsstadium und somit zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, das Leben bis zum Auftreten von Fernmetastasen zu verlängern.

Bei 15 - 25% der Betroffenen sind die Metastasen auf die Lunge beschränkt. Diese Patienten leiden meist an Sarkomen, Nierenzellkarzinomen oder Malignomen des Oropharynx-Bereiches. Absiedelungen kolorektaler Karzinome, Mammakarzinome oder maligner Melanome hingegen befallen neben der Lunge häufig noch weitere Organe. (Davidson, et al., 2001)

Lungenmetastasen führen ohne Therapie im Median innerhalb von 6 Monaten zum Tod (Strohkamp, et al., 2015).

#### **1.3.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Lungen werden vom gesamten Blutvolumen eines Organismus perfundiert, in diesem sind bei Tumorpatienten auch maligne Zellen enthalten (Dail, 2008). Somit kann praktisch jeder maligne Tumor Metastasen in der Lunge bilden (Strohkamp, et al., 2015). Die Entstehung erfolgt aber nicht rein stochastisch, sondern wird vor allem durch tumorspezifische Faktoren, beispielsweise, die Affinität des Primärtumors für ein Gewebe und die Struktur der Lunge bestimmt (Dail, 2008; Irmisch & Huelsken, 2013; Valastyan & Weinberg, 2011). Die Metastasierungskaskade wird nach Müller und Respondek in drei Schritte eingeteilt: Invasion, Embolisation sowie Implantation. Während der sogenannten Embolisationsphase wird die überwiegende Mehrheit der zirkulierenden malignen Zellen durch das Immunsystem vernichtet. Bei erfolgreicher Implantation entsteht zunächst eine mikroskopisch kleine

## Einleitung

Metastase, die sich nur unter optimalen Bedingungen zu einem makroskopisch sichtbarem Tumorgeschwulst entwickeln kann. (Mccunu & Pass, 2003; Müller & Respondek, 1990; Steeg, 2006; Valastyan & Weinberg, 2011)

Die Ausbreitung der Tumorzellen erfolgt meist über den Blutkreislauf (hämatogene Embolisation), die nach Walther in vier Haupttypen eingeteilt werden kann (Walther, 1937). Seltener, in 6 - 8% der Fälle, erfolgt sie über die Lymphbahnen (lymphogene Embolisation) (Strohkamp, et al., 2015).

### **1.3.3 Primärtumoren**

In Autopsiestudien wurden Mammakarzinome als die häufigsten Primarien für Lungenmetastasen (21%) identifiziert, gefolgt von Niere und Kolon (je 10%) sowie Uterus und Cervix (je 5%). Die höchsten Resektabilitätsraten hingegen bestehen bei Sarkomen und Melanomen (50%), gefolgt von Hoden und Colon (20 - 40%). Bei anderen Primarien beträgt diese weniger als 10%. (Saegesser, et al., 1970)

Es gibt weniger häufige Krebsarten wie Sarkome, Hodenkarzinome oder Nierenzellkarzinome, die teilweise ein pulmonales Metastasierungsrisiko von weit mehr als 50% mit sich bringen (Coppage, et al., 1987; Weiss & Gilbert, 1978). Adenokarzinometastasen treten häufiger auf als Metastasen anderer Krebsarten (Dail, 2008). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lungenmetastasen ist je nach Primärtumor verschieden hoch (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Risiko für Lungenmetastasen entsprechend des Primärtumors (Gilbert & Kagan, 1976; Weiss & Gilbert, 1978).**

<b>Lokalisation des Primärtumors</b>	<b>Relative Häufigkeit von pulmonalen Metastasen [%]</b>
Chorionkarzinom	70 - 100
Hoden	70 - 80
Melanom	60 - 80
Sarkom	55 - 75
Niere	50 - 75
Mamma	60
Uterus	30 - 40
Prostata	15 - 50
Pankreas	25 - 40
Kolorektum	20 - 40
Harnblase	25 - 30
Oropharynx	13 - 40
Zervix	20 - 30
Lunge	20 - 30
Magen	20 - 30
Leber/Galle	20
Ovarien	10

### 1.3.4 Diagnostik und Diagnosesicherung

Da Lungenmetastasen in nur ca. 10 - 20% der Fälle symptomatisch werden (Dail, 2008) gilt als Standard zur Diagnose die Computertomographie (CT) (Kühl, 2015). Werden bei Patienten mit einer Krebserkrankung Herde in der Lunge entdeckt, sind diese als Metastasen-suspekt zu werten (Dail, 2008). Durch den technischen Fortschritt ist es mittlerweile möglich, Lungenherde von 2 - 3 mm Größe zu diagnostizieren. Deren biologische Einordnung ist aber häufig unklar, und die Abklärung invasiv sowie zeitaufwendig. Durch nuklearmedizinische Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) konnte die Rate an korrekten Dignitätszuordnungen erhöht werden (Diederich, 2004). In einer Untersuchung von Munden et al. wiesen lediglich 28% der Patienten mit Lungenherden von unter 4 mm Durchmesser in der CT einen im Zeitverlauf progredienten Befund auf (Munden, et al., 2010). Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist weniger für die Diagnostik von Lungenmetastasen geeignet (Kersjes, et al., 1997).

Morphologisch betrachtet werden Lungenmetastasen als „scharf begrenzte, runde, weichteildichte Läsionen“ sowie im Lungenparenchym mit peripherer und subpleural betonter

## Einleitung

Lokalisation beschrieben (Diederich, 2004). Ein Problem hier ist allerdings, dass Spezialuntersuchungen wie die PET-CT teilweise nur eingeschränkt zur Verfügung stehen und die Kostenübernahme durch die Krankenkassen nicht immer gegeben ist (Kühl, 2015).

Bei solitären Lungenrundherden ist die häufigste zu beachtende Differentialdiagnose das primäre Lungenkarzinom. 3 - 7% aller Patienten mit primären Lungenkarzinom haben gleichzeitig einen Primärtumor außerhalb der Lungen, was die Differenzierung weiter erschwert (Yesner & Carter, 1982). Insgesamt können sich mehr als 100 unterschiedliche Entitäten als solche Rundherde manifestieren (Diederich, 2004). Falls sich die Diagnose nicht eindeutig stellen lässt, wird eine perkutane Biopsie angestrebt. Dem Dignitätsnachweis ist hierbei eine Sensitivität von 84 - 99% zuzusprechen. (Günther, 1992)

Eine Biopsie wird in vielen Fällen aufgrund von Komorbiditäten oder Ablehnung durch den Patienten nicht durchgeführt. In diesem Fall kann nur eine radiologische Verdachtsdiagnose gestellt werden, die mit Anzahl der Herde, dem Vorliegen von Absiedlungen in anderen Organen und der Aggressivität des Primarius an Wahrscheinlichkeit gewinnt.

### **1.3.5 Therapiemöglichkeiten**

Bei multiplen Lungenmetastasen wird meist eine systemische Therapie durchgeführt (Inoue, et al., 2013). Falls beim Patienten aber ein oligometastasiertes Stadium vorliegt, kann er von einer lokalen Herangehensweise profitieren (Corbin, et al., 2013; Pfannschmidt, et al., 2003; Rusthoven, et al., 2009; Saito, et al., 2002; Stera, et al., 2018).

Für singuläre Lungenmetastasen ist die chirurgische Exzision der Goldstandard (Limmer, 2015). Diese kann offen chirurgisch oder minimal-invasiv als Video assisted thoracic surgery (VATS) durchgeführt werden. Letztere ist besonders schonend für die Patienten, da weniger Gewebe verletzt wird (Carballo, et al., 2009). Jedoch kann hier im Gegensatz zum offenen Verfahren die Lunge nicht palpirt werden, um noch eventuell vorhandene Läsionen zu detektieren und zu entfernen (McCormack, et al., 1996). Bei Lokalisation in der Nähe von großen Gefäßen, wie zum Beispiel am Hilus, stellt im Falle einer Inoperabilität oder Ablehnung einer Operation eine lokal ablative Radiatio eine hervorragende nicht-invasive Therapiealternative dar.

### **1.3.6 Körperstereotaxie (SBRT)**

Unter stereotaktischer Strahlentherapie versteht man die präzise Applikation hoher Strahlendosen in wenigen Fraktionen unter maximaler Schonung der umgebenden Strukturen (Guckenberger, et al., 2014).

### **1.3.6.1 Historischer Rückblick**

Ursprünglich wurde die von Lars Leksell zum Ende der 1940er Jahre von der Neurochirurgie in die Strahlentherapie übertragene Methode zur Behandlung gutartiger Veränderungen im Gehirn eingesetzt und später vor allem zur hochpräzisen Bestrahlung von Zielvolumina innerhalb des Neurokraniums verwendet (Leksell, 1951). Durch technische Weiterentwicklung war es Mitte der 1990er Jahre durch die Erfahrungen von Blomgren et al. möglich geworden, auch extrakranielle Strukturen im Rahmen einer fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (FSRT) zu bestrahlen (Blomgren, et al., 1995). Seltener kommt auch eine einzeitige Bestrahlung in Form der Radiochirurgie (RS) zum Einsatz.

### **1.3.6.2 Indikation zur stereotaktischen Bestrahlung**

Der erste Schritt für eine zufriedenstellende Behandlung ist die sorgfältige Indikationsstellung. Hierzu kann die Diagnose mittels Biopsie gesichert werden. In Bildgebungsuntersuchungen muss zudem ein multimetastasiertes Stadium ausgeschlossen werden. Anschließend erfolgt die Besprechung des Falles im thorax-onkologischen Tumorboard, um die bestmögliche Therapie für den Patienten zu finden (Guckenberger, et al., 2017). Dort erfolgt auch, wie von Johannsen et al. gefordert die Indikationsstellung zur SBRT, weshalb mindestens ein RadioOnkologe, ein Hämato-Onkologe, ein Chirurg sowie ein Radiologe anwesend sein sollten (Johannsen et. al 2011).

Potentiell operablen Patienten wird die chirurgische Resektion sowie alternativ die Möglichkeit der SBRT vorgeschlagen. Die Patienten entscheiden sich nach ausführlicher Aufklärung und mit freiem Willen für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Aufgrund von Lokalisation der Metastasen oder körperlicher Gebrechen wird bei inoperablen Patienten im oligometastasierten Stadium über die strahlentherapeutische Behandlungsoption aufgeklärt.

Patienten im polymetastasierten Stadium erhalten zunächst eine Systemtherapie. Falls darunter ein sehr gutes Ansprechen der Mehrzahl der Lungenmetastasen verzeichnet wird, und nur einzelne (1 - 3) Lungenmetastasen einen Progress aufweisen, kann für diese progredienten Metastasen eine SBRT angeboten werden.

### **1.3.6.3 Durchführung der SBRT**

Zur Bestrahlungsplanung wird eine Planungs-CT durchgeführt, auf dem zunächst die Risikoorgane und die Zielvolumina eingezeichnet werden. Die Medizinphysikexperten planen

## Einleitung

dann die Applikation der gewünschten Dosis auf das Zielvolumen unter Beachtung der vorgegebenen Maximaldosen der Risikostrukturen.

Vor jeder Bestrahlungssitzung wird eine Cone-Beam CT durchgeführt, um die exakte Lagerung des Patienten vor Applikation der geplanten Dosis zu überprüfen.

### **1.3.6.4 Entwicklung der Technik der Lungen-Radiotherapie im Zeitverlauf**

Um eine lokale Kontrolle in mindestens 80% der Tumoren der Lunge zu erreichen, ist eine Gesamtdosis von 90 Gray (Gy) nötig, die allerdings mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für pulmonale Nebenwirkungen einhergeht (Bradley, 2005). Durch verbesserte Modulation der Intensitäten sowie Einsatz von Bildgebung zur Lagerungskontrolle konnten die Nebenwirkungen bereits erfolgreich reduziert werden. Aber erst der Transfer der stereotaktischen Strahlentherapie vom intrakraniellen Bereich auf das Extrakranium durch Blomgren et al. zum Ende des letzten Jahrhunderts verbesserte die Möglichkeiten der Therapie von primären Lungentumoren (Blomgren, et al., 1995). Im selben Jahr stellten außerdem Hellman und Weichselbaum (Hellman & Weichselbaum, 1995) ihr Konzept der Oligometastasierung vor. Dies führte dazu, dass schon bald die SBRT von Primärtumoren auch auf Metastasen übertragen werden konnte.

### **1.3.7 Nebenwirkungen nach Lungen-SBRT**

Therapie-assoziierte Nebenwirkungen können sich als Akut- und Langzeittoxizitäten manifestieren. Generell treten nach SBRT nur selten schwerwiegende Nebenwirkungen auf (Stera, et al., 2018).

Unmittelbar nach der Radiatio sind vor allem Gewebe mit hohen Proliferationsraten wie Haut und Haare betroffen, sodass Erytheme bis hin zur Strahlendermatitis sowie fokale Alopezie auftreten können. Eine weitere häufige Akutnebenwirkung ist die Fatiguesymptomatik (Jain, et al., 2013).

Durch die Bestrahlung kommt es nicht selten zu Funktionsstörungen von Endothelzellen und Pneumozyten, die sich meist 4 - 12 Wochen nach Beendigung manifestieren (Combs & Debus, 2013). In der Bildgebung sind diese Veränderungen als „geringgradige feinfleckige Zeichnungsvermehrung, gefolgt von einer milchglasartigen Trübung des bestrahlten Abschnitts“ erkennbar (Combs & Debus, 2013). Allerdings ist diese Pneumonitis meist asymptomatisch und bedarf aufgrund der Dosislimitierung beim gesunden Gewebe nur in wenigen Fällen einer therapeutischen Intervention mit Kortisonderivaten oder gar der Hospitalisierung. (Benedict, et al., 2010; Garcia-Cabezas, et al., 2015)



## Einleitung

Gelegentlich führt die Behandlung zur Entwicklung oder Verschlechterung einer bestehenden Dyspnoe (Jain, et al., 2013; Norihisa, et al., 2008; Rieber, et al., 2016).

Im Langzeitverlauf treten mitunter fibrotische Veränderungen im Lungenparenchym auf, die sich im CT anhand von streifenförmigen Verdichtungen, dichten Zusammenschlüssen sowie Einziehungen zeigen (Guckenberger, et al., 2007).

Rippenfrakturen aufgrund von Osteonekrosen sind eine weitere späte Nebenwirkung nach SBRT (Guckenberger, et al., 2014; Nuyttens, et al., 2015).

Da ein Großteil der Patienten aufgrund von Lungenerkrankungen nicht operiert wird, muss vor allem auch auf die Verschlechterung pulmonaler Symptome wie Dyspnoe und Husten geachtet werden.

### **1.3.7.1 Common Terminology Criteria of Adverse Events**

Die Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) sind der Versuch, die aufgetretenen Nebenwirkungen nach verschiedenen Therapien möglichst anhand objektiver Parameter einzuteilen. Sie wurden seit ihrer Einführung stetig weiterentwickelt. Die von uns erfragten Lungentoxizitäten sind im Anhang aufgezeigt (Tabelle 34). Wir teilten die aufgetretenen Symptome in Schweregrade ein, wobei die Graduierung von Grad 1 (leichte Symptome ohne Therapienotwendigkeit) bis Grad 5 (Tod infolge der Toxizität) reichte. Üblicherweise werden diese von Ärzten erfragt. (NCI, 2010)

### **1.3.7.2 Karnofsky Performance Status**

Der Karnofsky Performance Status (KPS) wurde 1949 von David A. Karnofsky und Joseph H. Burchenal veröffentlicht (Karnofsky & Burchenal, 1949). Er dient der möglichst objektiven Einschätzung der Leistungsfähigkeit des einzelnen Krebspatienten. Hierbei gibt es 11 Grade von 100% (keinerlei Krankheitssymptome) bis 0% (Tod). (Peus, et al., 2013)

### 1.3.8 Patient-reported Outcome (PRO)

Üblicherweise werden Nebenwirkungen von Ärzten erfragt und dokumentiert (Kluetz, et al., 2016). Die dafür erforderliche Übertragung der Patientensprache in die medizinische Terminologie ist häufig fehlerbehaftet. Hier gilt es zu unterscheiden zwischen objektiven und subjektiven Symptomen. Beispiele für objektiv messbare Nebenwirkungen sind Hör- und Sehbeeinträchtigungen, Gewichtsverlust, sowie motorische und sensorische Störungen. Diese lassen sich durch standardisierte Tests genau messen und graduieren. Die Mehrheit der Symptome ist jedoch subjektiver Natur. Darunter fallen Schmerz, Fatigue, Atemnot, Übelkeit und Husten. Diese nicht objektiv messbaren Nebenwirkungen kategorisieren die Ärzte meist als weniger stark oder beeinträchtigend, als die Patienten dies selbst tun würden (Basch, et al., 2006; Christodoulou, et al., 2014). Ein gutes Beispiel hierfür ist die Fatigue, die vom Arzt und den Patienten nur in 41% der Fälle als gleich schwer kategorisiert wird. In 34% der Fälle gaben die Patienten einen Grad mehr an, bei 7% waren es zwei Grade (Basch, et al., 2006).

Ein Erhebungstool, das direkt vom Patienten ausgefüllt wird, soll dieses Problem umgehen. Zudem soll in Erfahrung gebracht werden, wie es dem einzelnen Patienten subjektiv geht und inwiefern er in den Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt ist (Kirsch, et al., 2015). Dies wird in der medizinischen Fachsprache als Patient-reported Outcome (übersetzt: vom Patienten berichteter Behandlungserfolg) bezeichnet.

Als Ergänzung zu der in Kapitel 1.3.7.1 beschriebenen CTCAE hat das National Cancer Institute (NCI) den PRO-CTCAE™ entwickelt und stellt diese als Bausteine für die einzelnen Nebenwirkungen zur Verfügung. Mithilfe dessen können Patientenselbstauskünfte in Anlehnung an den CTCAE eingeholt werden. (Kluetz, et al., 2016; Smith, et al., 2016)

Basch et al. konnten in einer randomisierten Studie an 766 metastasierten Krebspatienten zeigen, dass die regelmäßige elektronische Erhebung des PROs mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben im Vergleich zur Kontrollgruppe, der diese Möglichkeit nicht zugänglich war, einherging (Basch, et al., 2017). Denis et al. stellte im Rahmen einer randomisierten Studie 121 Patienten mit Lungenkarzinom wöchentlich eine web-basierte Nachsorge zur Verfügung, die über das Internet beantwortet werden konnte. Der Onkologe konnte auf die Antworten der Patienten sofort zugreifen, bei bestimmten vorher definierten Symptomen erhielt er außerdem eine E-Mail als Warnung. In solchen Fällen folgte eine telefonisch Rücksprache mit dem Patienten sowie bei Bedarf der Vorzug von geplanter Bildgebungsuntersuchung und körperlicher Untersuchung (Denis, et al., 2014). Dadurch konnten Rezidive früher entdeckt und therapiert werden, was zu einem besseren Gesamtüberleben der Interventionsgruppe führte (Denis, et al., 2017).

## Einleitung

Ein Vorteil der Patientenselbstauskunft ist, dass sie auch von den Patienten angegebene Nebenwirkungen erfasst, die sonst nicht berücksichtigt werden würden (Kessel, Fischer, Oechner, et al., 2017) weil die Patienten zum Beispiel aufgrund der Entfernung zum Krankenhaus oder wegen des subjektiven Fehlens von Nebenwirkungen nicht an Nachsorgeuntersuchungen teilnehmen.

Bei Zuhilfenahme eines PRO bei der Vorbereitung der ärztlichen Nachsorge kann dieser als Art Screening-Instrument dienen, dass den Mediziner gezielter auf bestimmte Punkte eingehen lässt, anstatt eine allgemeine Liste von möglichen Symptomen abzufragen. Im Gegensatz zur ärztlichen Nachsorge, deren Ergebnisse untersucherabhängigen Schwankungen unterworfen sind, sind die Fragen des PRO immer die gleichen, was zu einer verbesserten Verlaufskontrolle führt. (Lavalley, et al., 2016)

## 2 Material und Methoden

Im Folgenden werden das Patientenkollektiv sowie die Methodik der Sammlung, Erhebung und Auswertung der Daten dargestellt.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München hat die Studie geprüft und genehmigt (Projekt-Nr.: 257/16 + 438/16).

### 2.1 Patientenkollektiv

Anlässlich dieser Arbeit wurden retrospektiv Patienten analysiert, die im Zeitraum zwischen November 2002 und Mai 2018 in der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie eine stereotaktische Strahlentherapie im Extrakranium erhielten.

Am Kollektiv der stereotaktisch bestrahlten Lungenmetastasen wurden die von den Medizinern dokumentierten Nebenwirkungen analysiert. Allen Patienten, die noch am Leben waren, wurden Einladungen zu unserer pseudonymisierten Online-Umfrage zugeschickt.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

- Alle Patienten erhielten mindestens eine vollständig verabreichte, fraktionierte Hochpräzisions-Bestrahlung von Lungenmetastasen, wobei die Bestrahlung nicht mehr als sieben Tage unterbrochen sein durfte.
- Patienten mit simultan integrierten Boost (SIB)-Konzepten wurden exkludiert.

Für die Erhebung des PRO mussten die Patienten folgende Voraussetzungen erfüllen:

- lebend
- Der deutschen Sprache in Wort und Schrift mächtig

#### 2.1.2 Patientencharakteristik

Teil 1: Hierfür wurden alle 780 Patienten mit 1160 Körperstereotaxien betrachtet. Das mediane Alter betrug 67 Jahre (Spannweite: 6 - 91 Jahre), 39,6% der Patienten waren weiblich, 60,4% männlich (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Patientencharakteristika aller Körperstereotaxien.**

	Anzahl (n)	%
<b>Berücksichtigte Zahlen</b>		
Patienten	780	
SBRT-Fälle	1160	
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	309	39,6
männlich	471	60,4
<b>Alter</b>		
Median (Spannweite)	67 (6 - 91)	
<b>Primärtumor (unabhängig ob bestrahlt oder nicht)</b>		
Lunge	316	40,5
Kolon + Sigma	39	5,0
Rektum	39	5,0
Mamma	62	7,9
<b>Histologie des Primärtumors</b>		
Adenokarzinom	313	40,1
Plattenepithelkarzinom	129	16,5
Sarkom	29	3,7
Melanom	21	2,7
<b>RT-Typ</b>		
FSRT	559	71,7
FSRT + sequentieller FSRT-Boost	65	8,3
FSRT + sequentieller IMRT-Boost	3	0,4
RC	3	0,4
3D-RT + FSRT-Boost	16	2,2
2D-RT + FSRT-Boost	1	0,1
IMRT Tomotherapie	26	3,3
IMRT Rapid-Arc	62	7,9
IMRT Volumetric Arc Therapy (VMAT)	5	0,6
IMRT	40	5,1

Teil 2: In diese Auswertung gehen 202 Patienten mit 294 Lungenmetastasen ein. 11 Patienten (14 Fälle) wurden ausgeschlossen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der SBRT betrug 67 Jahre (Spannweite: 6 - 91 Jahre); Die Geschlechterverteilung war folgendermaßen: 117 (57,9%) der Patienten waren männlich und 85 (42,1%) weiblich.

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der Patientencharakteristika.

**Tabelle 3: Patientencharakteristika aller Lungen-Körperstereotaxiepatienten.**

	n	%
<b>Berücksichtigte Zahlen</b>		
Patienten	202	
SBRT-Fälle	294	
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	85	42,1
männlich	117	57,9
<b>Alter</b>		
Median (Spannweite)	67 (6 - 91)	
<b>Lokalisation des Primärtumors</b>		
Lunge	46	22,8
Kolon + Sigma	30	14,9
Rektum	25	12,4
Mamma	13	6,4
<b>Histologie des Primärtumors</b>		
Adenokarzinom	88	43,6
Plattenepithelkarzinom	41	20,3
Sarkom	17	8,4
Melanom	7	3,5
<b>Extrathorakale Metastasen</b>		
ja	83	41,1
nein	119	58,9
<b>Anzahl pulmonaler Metastasen</b>		
1	101	50,0
2	23	11,4
3	21	10,4
4	29	14,4
5	22	10,9
6	3	1,5
7	3	1,5
<b>Lokalisation</b>		
Zentral	25	12,4
Oberlappen	78	38,6
Mittellappen	11	5,4
Untere Lappen	88	43,6
<b>Seitigkeit</b>		
rechts	101	50,0
links	98	48,5
beidseitig	2	1,0

	n	%
<b>RT-Typ</b>		
FSRT	193	95,5
FSRT + sequentieller Boost	2	1,0
IMRT Tomotherapie	2	1,0
IMRT Rapid-Arc	4	2,0
IMRT Volumetric Arc Therapy (VMAT)	1	0,5

### 2.1.3 Vorgehensweise der Datenerhebung

Als Basis der Datenerfassung dienten die Patientenakten der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, die in der Forschungsdatenbank der Abteilung dokumentiert wurden. Darin fanden sich alle Informationen zu Patienten, Anamnese, bereits durchgeführter Therapie und Diagnostik des Tumorleidens. In den Dosierungs- und Bestrahlungsplänen, den Arztbriefen sowie den Verlaufsprotokollen fanden sich detaillierte Informationen zu den Bestrahlungen, die die Patienten in unserer Abteilung erhielten.

Folgende Patientendaten wurden dabei erfasst:

- Name, Geburtsdatum, Geschlecht und Adresse
- Falls zum Auswertungsdatum bereits verstorben, das Todesdatum
- Datum der Erstdiagnose (ED), Lokalisation, Histologie, Differenzierungsgrad sowie das Staging anhand der TNM-Klassifikation
- Bei Radiotherapie von Metastasen oder Rezidivtumoren:
  - o Datum der Diagnose von Metastase oder Tumorrezidiv
  - o bei Metastasen: Lokalisation
  - o bei Rezidivmetastasen, die bereits bestrahlt wurden: die Lokalisation zum vorangegangenen Bestrahlungsareal: innerhalb, außerhalb oder Feldgrenze
- Die Bestrahlungsentention (palliativ oder kurativ)
- Das Bestrahlungskonzept (additiv, definitiv)
- Bildgebung: CT, MRT, PET-CT zur Planung der RT mit Datum
- Beginn und Ende der RT sowie Unterbrechungen und Therapieabbrüche
- Dosimetrische Parameter
  - o Gesamtdosis Einzeldosis, Bestrahlungstechnik
  - o Volumina, PTVmean, PTVmax
- parallel applizierte Therapien (Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie, andere Therapien)

## Material und Methoden

- vorangegangene Therapien mit Datum (Operationen, Biopsien, Chemotherapien, Hormontherapien, Immuntherapien, externe Vorbestrahlungen, andere Therapien)

### 2.1.4 Nachsorge

Im Anschluss an die Bestrahlung erfolgte die erste Nachsorge nach 6 - 8 Wochen, gefolgt von dreimonatlichen Intervallen während des ersten Jahres und schließlich Abständen von 6 - 12 Monaten. Die genaue Zahl der Nachsorgen orientierte sich an der klinischen Notwendigkeit. Diese Nachsorgen wurden ebenfalls in der Versuchsdatenbank dokumentiert. Dabei wurden folgende Patientendaten erfasst:

- Allgemeinzustand des Patienten anhand des KPS
- Bildgebung und Art der Bildgebung zur Verlaufsbeurteilung
- Ansprechen auf die Behandlung (CR, PR, SD, PD)
- bei Progress: lokal oder systemisch mit Datum der Diagnose
- nach der SBRT durchgeführte Therapien
- Ergebnisse der durchgeführten klinischen Untersuchung anhand der CTCAE v4.03 (NCI, 2010), siehe Tabelle 4

Die Nebenwirkungen wurden anhand des Zeitpunkts des Auftretens in akut (bis zu 6 Monate nach SBRT), spät (6 - 12 Monate nach SBRT) sowie Langzeitfolgen (>12 Monate nach SBRT) eingeteilt.

### 2.1.5 Patient-reported Outcome

Von den 202 Patienten mit stereotaktisch bestrahlten Lungenmetastasen waren laut Auskunft der Einwohnermeldeämter noch 40 am Leben und deutschsprachig. Diese Patienten erhielten einen Brief mit der Einladung, an unserer pseudonymisierten Online-Umfrage zu ihren Symptomen in den letzten sieben Tagen teilzunehmen. Diesen Bezugszeitraum wählten wir aufgrund der Ergebnisse von Mendoza, et al. (Mendoza, et al., 2017). Bei dieser Patientenbefragung wurden ihnen nur ein Teil der standardisierten Fragen des PRO-CTCAE™ (Kluetz, et al., 2016; Smith, et al., 2016) des National Cancer Institutes zu folgenden Nebenwirkungen nach der Strahlentherapie gestellt, da alle Fragen zu einem zu langen Fragebogen geführt hätten (Basch, et al., 2014; Kirsch, et al., 2015).

Die abgefragten Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 aufgeführt.



Da der Katalog des NCI keine standardisierten Fragen zu den Themen Gewichtsverlust und motorische Störungen enthält, wurden zum Abfragen dieser Symptome eigene Fragen in Anlehnung an die Fragen des National Cancer Institutes erstellt.

**Tabelle 4: Erfasste Nebenwirkungen während der Nachsorge (PRO und Klinisch).**

	Ödeme	Nekrose **
Fatigue	Sensorische Störungen	Husten
Nausea	Motorische Störungen	Xerostomie
Radiodermatitis	Dysphagie	Dysphonie
Hyperpigmentation	Dyspnoe	Gewichtsverlust
Lungenfibrose **	Pneumonitis **	

\*\*nur für klinische Nachsorgen mit Arzt.

Darüber hinaus fügten wir im Online-Fragebogen noch drei Fragen zur Benutzerfreundlichkeit und der allgemeinen Aufgeschlossenheit gegenüber einer möglichen Abfrage von Nebenwirkungen über eine Web-Anwendung hinzu.

Nach vier Wochen wurde eine Papierform des Online-Fragebogens (Abbildung 23 und Abbildung 24) an die Patienten verschickt, die bisher nicht teilgenommen hatten.

Nach weiteren vier Wochen wurden die restlichen Patienten im Rahmen eines Telefoninterviews befragt. Hierbei wurden die Fragen der Online-Umfrage komplett abgefragt.

## 2.2 Planung und Durchführung einer SBRT bei Lungenmetastasen

Bei den Patienten, bei denen die SBRT an einem Primärtumor appliziert wurde oder die sich im oligometastasierten Zustand befanden, erfolgte ein kurativer Behandlungsansatz (Corbin, et al., 2013; Hellman & Weichselbaum, 1995). Die Patienten, bei denen aufgrund von mehr als fünf Fernmetastasen ein Stadium IVb nach UICC vorlag, war ein palliatives Vorgehen indiziert. Vor der geplanten Therapie erfolgte meist eine Biopsie mit anschließender histologischer Untersuchung. Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, bei Ablehnung der invasiven Probengewinnung sowie bei bereits histologisch bestätigtem Primärtumor wurde in vielen Fällen auf eine Biopsie der später bestrahlten Raumforderung verzichtet. Es wurden bildgebende Untersuchungen durchgeführt, um eine weitere Metastasierung der Primärtumoren auszuschließen bzw. eine Solitär- oder Oligometastasierung nachzuweisen. Die mediane Einzeldosis betrug 8 Gy, die applizierte Gesamtdosis im Median 35 Gy und wurde auf die 60%-Isodose, die das PTV umschließt, geplant. Zur genauen Patientenlagerung wurden verschiedene Hilfsmittel wie eine individuell angepasste Vakuummatratze, eine Bauchpresse sowie die Sauerstoffzufuhr über eine Nasenbrille verwendet. Außerdem kam zur Reduktion der Atemexkursion eine Folie mit Absaugeinheit der Firma Medical Intelligence

GmbH, Schwabmünchen, Germany zum Einsatz. Darüber hinaus wurde während der Bestrahlungen durch das Anlegen einer mechanischen Bauchpresse zur Reduktion der Thoraxmotilität eine weitere Einschränkung der Atembeweglichkeit sowie durch Sauerstoffzufuhr die Minimierung der Diaphragmakontraktionen erreicht. Zur genauen Positionierung des immobilisierten Patienten wurden Aufkleber angebracht, außerdem wurden die genaue Applikation der Radiatio auf die Zielstrukturen mittels einer Computertomographie überprüft. Bis 2008 erfolgte die Lagerungsbildgebung in einem externen CT, anschließend wurde der Patient zum Bestrahlungsgerät gebracht; seit Ende 2008 erfolgt die Kontrollbildgebung mithilfe des sogenannten Cone Beam CTs, das in den Linearbeschleuniger integriert ist. (Guckenberger, et al., 2014)

Somit ist das Vorgehen analog zu Guckenberger et al., die als Definition der SBRT unter anderem die vor jeder Bestrahlung durchgeführte genaue Lokalisierung mittels geeigneter Bildgebungsmodalitäten anführen. (Guckenberger, et al., 2014)

### **2.2.1 Bestrahlungstechnik bei Lungenmetastasen**

Die perkutane Radiatio wurde mit bis zu zehn isozentrischen Feldern oder mithilfe von Rotationsfeldern durchgeführt. Mittels Multi-Leaf-Kollimatoren, die am Linearbeschleuniger angebracht waren, erfolgte eine optimale Anpassung der einzelnen Bestrahlungsfelder an das PTV. Es wurden Photonenenergien zwischen 6 MeV und 15 MeV eingesetzt. Die Dosierung erfolgte auf die tumorumschließende 60%-Isodose. Es wurde eine innerhalb der Läsion von zentral nach peripher abfallende Dosis angestrebt, insofern sich keine Risikoorgane wie Herz oder Rückenmark in der unmittelbaren Nachbarschaft befanden.

### **2.2.2 Definition des Zielvolumens bei Lungenmetastasen**

Analog zum Zielvolumenkonzept der ICRU-Reporte 50 und 62 erfolgte die Definition der klinischen Volumina. Die im Lungenfenster der Thorax-Computertomographie sichtbare Tumormasse wird als GTV bezeichnet. In unserer Studie entspricht diese dem Clinical Target Volume (CTV), da kein zusätzlicher Sicherheitssaum um die Läsion zur Einbeziehung möglicher mikroskopischen Tumorausläufer berücksichtigt wurde. Mittels einer vierdimensionalen Computertomographie (4D-CT) wurde die Lage der zu bestrahlenden Metastase in allen Atemlagen bestimmt. Unter Addition eines Sicherheitssaumes von 5 bzw. 10 mm in axialer bzw. longitudinaler Richtung ergibt sich dann das PTV, das von der 60%-Isodose eingeschlossen sein sollte. (ICRU, 1993, 1999)

Es erfolgte kein Ausschluss von Patienten mit größeren Bestrahlungsvolumina.

### 2.2.3 Risikostrukturen bei Lungenmetastasen

Aufgrund der überwiegend kleinen Zielvolumina sowie der maximal präzisen Dosisapplikation wird die Körperstereotaxie bei Lungenmetastasen als relativ risikoarm bezüglich der Beeinträchtigung naheliegender Gewebe eingeschätzt. Trotzdem ist auf die Schonung umliegender Strukturen zu achten, darunter vor allem Rückenmark, Ösophagus, Herz und große Gefäße, Nerven, Trachea, Haut sowie bei kaudalen Läsionen der Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt). Gegebenenfalls müssen Dosisänderungen am PTV vorgenommen werden, um diese Gewebe ausreichend zu schonen. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Risikoorgandosen entsprechend prospektiver Studien zur SBRT. (Matsuo, et al., 2007; Timmerman, et al., 2006)

**Tabelle 5: Maximaldosen für Risikoorgane nach prospektiven Studien zur SBRT mit 60 Gy à 3 Gy (RTOG-0618-Studie) und 48 Gy à 12 Gy (JCOG-0403-Studie).**

Dosisschema	RTOG-0618 (Timmerman, et al., 2006)		JCOG-0403 (Matsuo, et al., 2007)	
	Volumen	Maximaldosis	≤1cm <sup>3</sup>	≤10cm <sup>3</sup>
<b>Rückenmark</b>	jedes	18 Gy (6 Gy/Fraktion)	Maximale Dosis: 25 Gy	
<b>Ösophagus</b>	jedes	27 Gy (9 Gy/Fraktion)	40 Gy	35 Gy
<b>Herz</b>	jedes	30 Gy (10 Gy/Fraktion)	48 Gy	40 Gy
<b>Ipsilateraler Plexus brachialis</b>	jedes	24 Gy (8 Gy/Fraktion)	48 Gy	40 Gy
<b>Trachea und ipsilateraler Hauptbronchus</b>	jedes	30 Gy (10Gy/Fraktion)	-	40 Gy
<b>Haut</b>	jedes	24 Gy (8 Gy/Fraktion)	-	-
<b>GI-Trakt</b>	-	-	-	36 Gy

### 2.2.4 Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens

Zur Beurteilung des Ansprechens wurden die RECIST Kriterien für Target-Läsionen verwendet (Eisenhauer, et al., 2009):

Unter der Kompletten Remission (CR) versteht man das Verschwinden aller Zielläsionen, wohingegen bei der partiellen Remission (PR) die Läsion um mindestens 30% gegenüber dem Ausgangswert im längsten Durchmesser zurückgegangen ist.

Von einem Progress (PD) spricht bei einer Größenzunahme des längsten Durchmessers verglichen mit dem niedrigsten erreichten Wert von mindestens 20% oder beim Auftreten neuer Läsionen. Falls weder die Kriterien für PR noch die für PD zutreffen, spricht man von einer stabilen Erkrankung (SD). (Eisenhauer, et al., 2009):

### **2.2.5 Biologische Effektivdosis**

Die biologische Effektivdosis (BED) beschreibt die biologische Wirkung verschiedener Strahlenanwendungen (Fowler, 1989). Um die einzelnen Dosisschemata besser vergleichen zu können, wurde die BED10-Dosis mithilfe eines geschätzten  $\alpha/\beta$ -Quotienten von 10 kalkuliert.

Da sich die Literatur uneinig ist, ob diese von der Dosis an der Isodose oder der Dosis am PTV abhängig ist, wurden beide BED10-Dosen verwendet (Guckenberger, et al., 2014). Wir berechneten die BED10-Isodose ausgehend von der dosisumschließenden 60%-Isodose sowie die BED10-PTVmean ausgehend von der PTVmean Dose.

## **2.3 Statistik**

### **2.3.1 Definitionen Endpunkte und Überlebenszeiten**

Die Berechnung der Überlebenszeiten erfolgte ab dem letzten Tag der Strahlentherapie.

Zur Bestimmung des Gesamtüberlebens wurde der Zeitpunkt des Todes ohne Berücksichtigung der Todesursache verwendet. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung noch am Leben waren, wurden als zensiert gewertet.

Das progressionsfreie Überleben bezeichnet den Zeitraum zwischen der Bestrahlung und der Diagnose eines Lokalrezidivs, der Diagnose des Neuauftretens oder des Rezidivs von Lymphknoten- oder Fernmetastasen oder des Todes. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung noch kein Progress beobachtet wurde, wurden als zensiert gewertet.

Als lokale Kontrolle wurde der Zeitraum von der Bestrahlung der Metastase bis zur in der Bildgebung nachgewiesenen Größenzunahme des längsten Durchmessers um mindestens 20 definiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung die Metastase lokal kontrolliert war oder die vorher aufgrund einer anderen Todesursache verstarben, wurden als zensiert gewertet.

Bei Patienten mit Lungenmetastasen und mit multiplen SBRTs an mehreren Lokalisationen, wurde für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nur die erste SBRT, für die Berechnung der lokalen Kontrolle hingegen jede erste SBRT berücksichtigt.

### **2.3.2 Statistische Methoden**

Die Auswertung der Daten wurde mit SPSS 24 durchgeführt. Untersucht wurde der jeweilige Einfluss von folgenden Faktoren auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und lokale Kontrolle: Alter, Geschlecht, initialer KPS, Größe von PTV sowie GTV, PET Bildgebung (max. einen Monat vor RT oder Konturierung mithilfe des PET CTs), Vor-Chemotherapie, Vor-RT außer Haus, n der pulmonalen Metastasen, Vorhandensein von extrapulmonalen Met., Kontrolle des Primarius, Lokalisation des Tumors in den Lappen, GTV, PTV, Chemotherapie zwischen Diagnose der Lungenmetastase und Beginn der SBRT. Metrische Variablen wurden mithilfe von Receiver Operating Characteristic (ROC) Statistiken in Untergruppen aufgeteilt (siehe ANHANG).

Die Berechnung von Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und lokale Kontrolle erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode, verglichen wurden die Zeiten mittels Cox-Regression. P-Werte von  $<0,05$  wurden hierbei als signifikant gewertet.

Die in der univariaten Analyse signifikanten Einflussgrößen wurden anschließend mithilfe der Cox-Regression einer multivariaten Analyse unterzogen.

### 3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Resultate der Auswertung von Teil 1 und 2 dargestellt.

#### 3.1 Teil 1: Körperstereotaxien allgemein

Zunächst erfolgt die Präsentation der Ergebnisse der 1176 Körperstereotaxiefälle, die Patientencharakteristik ist in (Tabelle 2) aufgeführt. Die einzelnen Behandlungsdiagnosen wurden folgendermaßen strahlentherapeutisch behandelt (Tabelle 6):

**Tabelle 6: Einzeldosen und Gesamtdosen der einzelnen Behandlungsdiagnosen.**

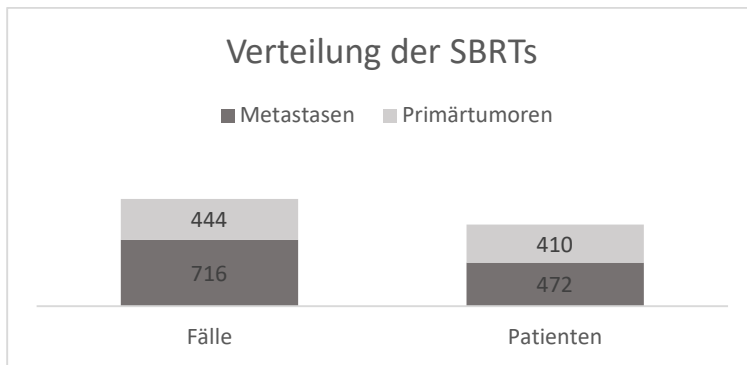
	<b>Median Einzeldosis [Gy]</b>	<b>Spannweite Einzeldosis [Gy]</b>	<b>Median Gesamtdosis [Gy]</b>	<b>Spannweite Gesamtdosis [Gy]</b>
<b>Primärtumoren</b>				
Lunge	7,5	1,7 - 15	37,5	7 - 60
Leber	7	5 - 20	35	21 - 60
Pankreas	5	5 - 7	25	25 - 35
Mamma	1,8	1,8 - 4	50,4	20 - 56
Prostata	2	1,7 - 5	68	25 - 76,5
<b>Metastasen</b>				
Lunge	7	1,8 - 26	35	8 - 60
Knochen	3	1,7 - 15	36	8 - 68
Lymphknoten	3	1,5 - 9	36	9 - 60
Leber	7	2,5 - 20	35	15 - 62,5
Nebenniere	5	1,8 - 8	31	25 - 45

##### 3.1.1 Behandlungsdiagnosen

Das am häufigsten bestrahlte Organ war die Lunge, die bei 50% (n=593) der SBRTs das Zielvolumen war. 309 Bestrahlungen wurden bei Lungenmetastasen und 284 bei primären Lungentumoren durchgeführt. Die primären Lungentumoren waren vor allem nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC).

Insgesamt wurden deutlich mehr Metastasen als Primärtumoren behandelt. Deren häufig multilokuläres Auftreten erklärt die insgesamt 716 durchgeführten Metastasen-SBRTs (Abbildung 1) bei 472 Patienten.

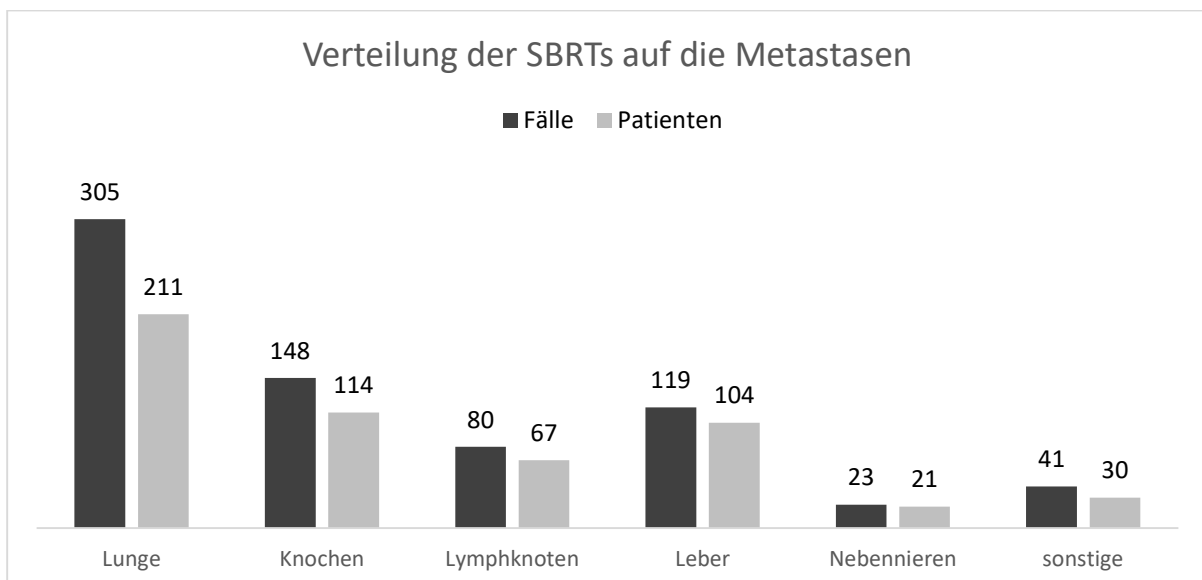
## Ergebnisse



**Abbildung 1: Verteilung der SBRTs Mehrfachnennung; tatsächliche Patientenzahl: 780.**

### 3.1.1.1 Metastasen

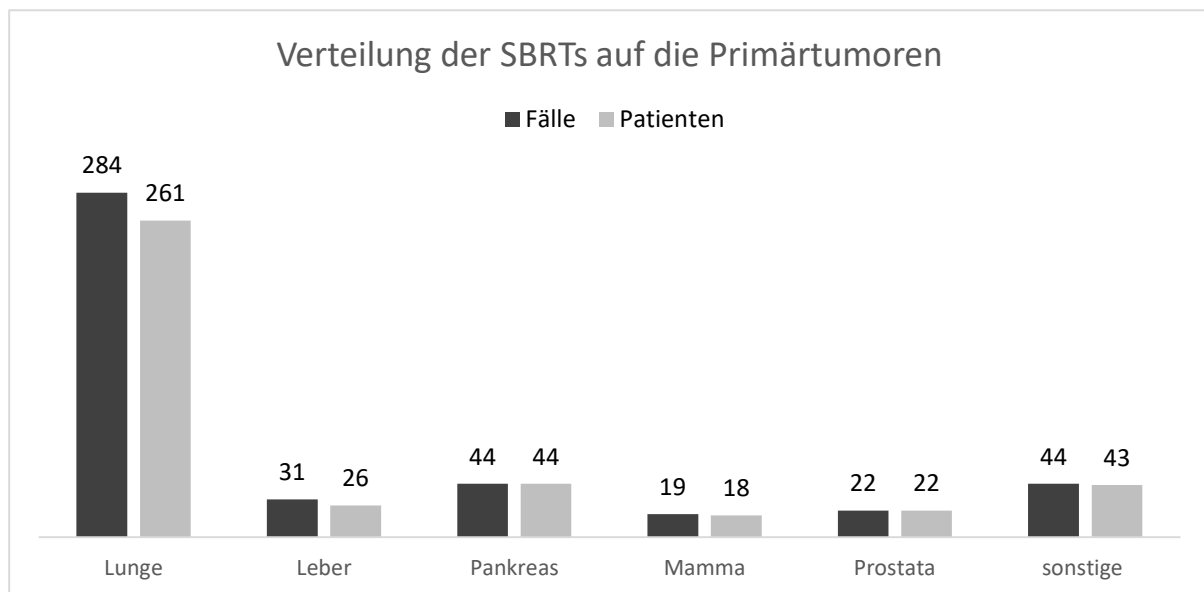
Die 731 SBRTs an Metastasen verteilten sich wie in Abbildung 2 dargestellt auf die einzelnen Entitäten. Unter der Gruppe der ‚sonstigen Metastasen‘ sind alle Lokalisationen mit weniger als 15 RTs zusammengefasst. Darunter befinden sich: zwei mediastinale Metastasen, sieben Pleurametastasen, zwei Metastasen in der Bauchspeicheldrüse, zwei Nierenmetastasen, eine Metastase im Ostium ureteris, vier Hautmetastasen, zehn Rückenmarksmetastasen, vier Metastasen der Thoraxwand, zwei muskuläre Metastasen sowie zehn Metastasen im Bindegewebe.



**Abbildung 2: Verteilung der SBRTs auf die Metastasen.**

### 3.1.1.2 Primärtumoren

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der 445 mittels SBRT bestrahlten Primärtumore. Auch hier wurden alle Primärtumore mit weniger als 15 Fällen unter der Gruppe ‚sonstige Primärtumore‘ zusammengefasst. Dazu gehören u.a. vier Plattenepithelkarzinome des Ösophagus, ein Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs, ein großzelliges diffuses B-Zell-Lymphom vom zentroblastischen Typ mit Manifestation im Dünndarm, ein Adenokarzinom des Duodenums, ein Adenokarzinom des rektosigmoidalen Übergangs, acht Adenokarzinome des Rektums, zwei Plattenepithelkarzinome des Analkanals, ein intrahepatisches Cholangiokarzinom, ein Karzinom der Gallenblase, ein Thymuskarzinom, ein Non-Hodgkin-Lymphom mit Manifestation im Mediastinum, sieben verschiedene Sarkome (darunter zwei Ewing-Sarkome, ein Weichteilsarkom, ein Leiomyosarkom, zwei pleomorphe Liposarkome, sowie ein nicht näher bezeichnetes Sarkom), ein anaplastisches Hämangioperizytom, ein basosquamöses Karzinom, ein Plattenepithelkarzinom der Vulva, ein Adenokarzinom sowie zwei Plattenepithelkarzinome der Cervix uteri, ein endometrioides Adenokarzinom des Corpus uteri, ein Ovarialkarzinom, zwei Nierenzellkarzinome, sowie ein malignes Melanom, das in der Axilla gelegen war.



**Abbildung 3: Verteilung der SBRTs auf die Primärtumoren.**



### 3.1.2 Überlebensanalysen

Im Folgenden ist das Gesamtüberleben der mittels Körperstereotaxie behandelten Metastasen und Primärtumoren dargestellt.

#### 3.1.2.1 Metastasen

Da bei vielen Patienten mehrere Metastasen in einem Organ bestrahlt wurden, wurde für die Berechnung des Gesamtüberlebens lediglich die erste Metastasen-RT einer Untergruppe betrachtet. Wegen Abbrüchen wurden vier Patienten mit Lungenmetastasen, drei Patienten mit Knochenmetastasen, sowie jeweils ein Patient mit Lymphknotenmetastasen und Lebermetastasen bei der Berechnung des Gesamtüberlebens nicht berücksichtigt.

Aufgeteilt auf die einzelnen Gruppen ist das mediane und 1-,2-,3-,4-,5-,10-Jahres-Gesamtüberleben nach SBRT von Metastasen in Tabelle 7 und Tabelle 8 aufgezeigt.

**Tabelle 7: Gesamtüberleben der einzelnen Metastasen nach SBRT.**

	n	Medianes OS [Monate]	Spannweite [Monate]	95%KI [Monate]	IQR [Monate]
<b>Metastasen</b>					
Lunge	207	25,5	0,7 - 167,7	20,9 - 30,1	50,9 - 9,1
Knochen	111	20,7	0 - 97,6	9,8 - 31,6	62,8 - 6,1
Lymphknoten	66	27,7	0 - 100,7	21,7 - 33,7	56,2 - 9,9
Leber	103	20,3	0 - 103,8	16,8 - 23,8	38,6 - 11,4
Nebennieren	21	17,0	0 - 115,2	6,9 - 27,1	26,1 - 8,4

**Tabelle 8: 1- bis 5- sowie 10-Jahres-OS [%] der einzelnen Metastasen nach SBRT.**

	1	2	3	4	5	10
<b>Metastasen</b>						
Lunge	69,7	51,9	37,1	26,9	22,7	13,5
Knochen	60,2	47,8	38,8	31,5	31,5	-
Lymphknoten.	69,3	56,3	36,4	33,4	15,2	-
Leber	72,3	44,2	29,8	18,3	14,7	-
Nebennieren	71,3	35,7	17,8	17,8	17,8	-

In der log-rank Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ( $p=0,370$ ) (Abbildung 4).

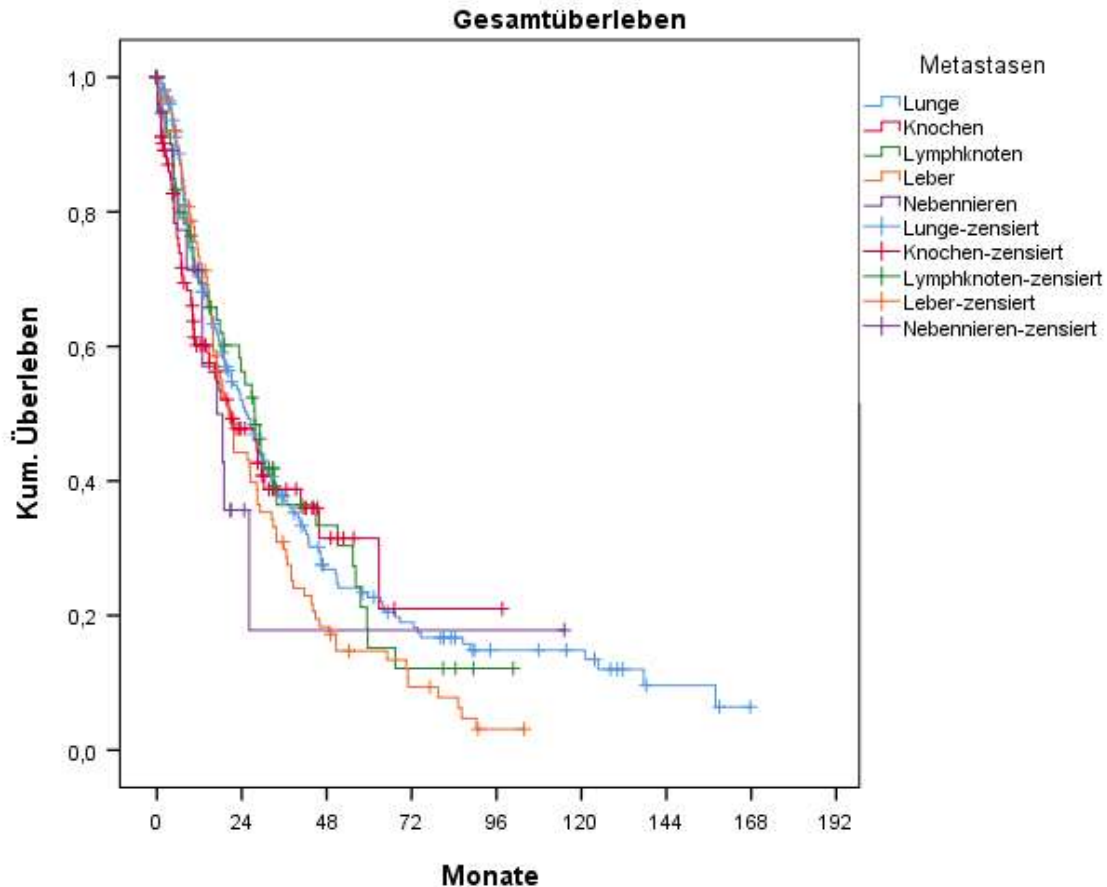


Abbildung 4: Gesamtüberleben der mittels SBRT behandelten Metastasen.

### 3.1.2.2 Primärtumoren

Bei Patienten mit mehreren SBRTs innerhalb einer Untergruppe wurde nur die erste Bestrahlung berücksichtigt. Aufgrund des Therapieabbruchs wurde ein Patient mit Prostatakarzinom nicht für die Analyse des Gesamtüberlebens berücksichtigt. Die Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen das mediane und 1-,2-,3-,4-,5-,10-Jahres-Gesamtüberleben nach SBRT von Primärtumoren.

Tabelle 9: Gesamtüberleben der einzelnen Primärtumoren nach SBRT.

	n	Medianes OS [Monate]	Spannweite [Monate]	95%-KI [Monate]	IQR [Monate]
<b>Primärtumoren</b>					
Lunge	261	24,2	0 - 188,1	20,7 - 27,7	44,9 - 12,8
Leber	26	40,2	0 - 77,8	17,5 - 62,9	59,6 - 9,6
Pankreas	44	13,6	0 - 71,6	8,6 - 18,6	29,6 - 6,6
Mamma	18	47,1	0 -100,9	14,5 - 79,7	58,4 -22,0
Prostata	21	70,0*	0 - 84	56,0* - 83,9*	-

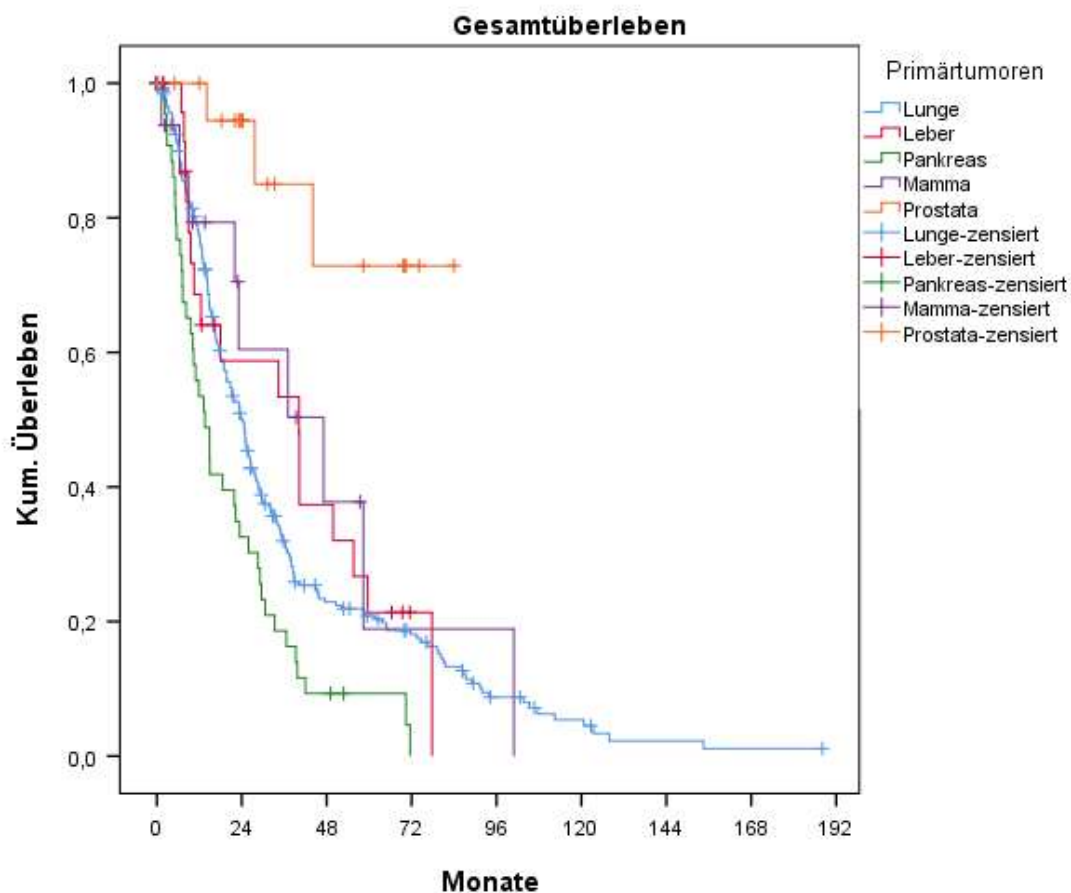
\*Mittelwert, da Median nicht erreicht wurde

Ergebnisse

**Tabelle 10: 1- bis 5- sowie 10-Jahres-OS [%] der einzelnen Primärtumoren nach SBRT.**

	1	2	3	4	5	10
<b>Primärtumoren</b>						
Lunge	77,3	50,1	32,0	22,9	20,9	5,4
Leber	68,6	58,7	53,4	37,4	21,4	-
Pankreas	53,5	32,6	18,6	9,3	9,3	-
Mamma	79,3	60,4	60,4	37,8	18,9	-
Prostata	100	94,4	85,0	72,9	72,9	-

Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach SBRT der Primärtumoren dar. In der log-rank Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 5: Gesamtüberleben der mittels SBRT behandelten Primärtumoren.**

## 3.2 Teil 2: Lungenmetastasen

In diesem Kapitel folgt die Präsentation der Ergebnisse der Gruppe der stereotaktisch bestrahlten Lungenmetastasen.

### 3.2.1 Klinische Auswertung

Insgesamt wurden 202 Patienten an 308 Lungenmetastasen stereotaktisch bestrahlt. Darunter waren 56 Patienten, die an mehreren Metastasen bestrahlt wurden (siehe Tabelle 11). Eine Patientin mit sieben SBRTs litt an einem Leiomyosarkom des Uterus und wurde aufgrund von lokalem Progress dreimal an derselben Metastase bestrahlt. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2.1.1), wurden 13 Patienten von der Auswertung exkludiert (drei Patienten erhielten eine Radiochirurgie, sechs Patienten eine SBRT mit SIB-Konzept und bei vier Patienten wurde die RT frühzeitig abgebrochen). Die Patientencharakteristik ist in Tabelle 3 zu finden.

**Tabelle 11: Anzahl der bestrahlten Lungenmetastasen der einzelnen Patienten.**

	n	%
<b>Anzahl der bestrahlten Lungenmetastasen</b>		
1	146	72,3
2	32	15,8
3	18	8,9
4	4	2,0
5	1	0,5
6	-	-
7	2	1,0

#### 3.2.1.1 Primärtumoren und Metastasierungsstatus

Die Metastasen der Lunge hatten hauptsächlich die folgenden Tumoren als Primarius: 22,5% Lungenkarzinom, 12,0% Rektumkarzinom, 14,8% Kolonkarzinom und 7,2% Mammakarzinom.

Am häufigsten waren unter den Lungenmetastasen Adenokarzinome (42,6%), Plattenepithelkarzinome (20,1%), Sarkome (8,6%) sowie maligne Melanome (3,8%) vertreten.

Tabelle 12 zeigt die Verteilung des Metastasierungsstatus sowie des Gardings zum Zeitpunkt der Diagnose des Primarius.

**Tabelle 12: Metastasierungsstatus und Grading zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors.**

	n	%
<b>Metastasierungsstatus</b>		
M0	135	66,8
M1	55	27,2
unbekannt	15	5,9
<b>Grading</b>		
G1	2	1,0
G2	58	28,7
G3	61	30,2
G4	1	0,5
unbekannt	80	39,6

### 3.2.1.2 Karnofsky Performance Score

Ein Großteil der Patienten (89,1%) wiesen einen KPS von 80 oder mehr auf. Die Verteilung des Karnofsky Indices zu Beginn der RT ist in Tabelle 13 aufgezeigt.

**Tabelle 13: Verteilung KPS vor SBRT.**

	n	%
<b>Karnofsky Index</b>		
100	5	2,5
90	88	43,6
80	87	43,1
70	16	7,9
60	6	3,0

Die Entwicklung des KPS im Zeitverlauf ist in der Abbildung 6 dargestellt. Hierfür wurde in den einzelnen Intervallen jeweils der niedrigste ermittelte KPS berücksichtigt.

Ergebnisse

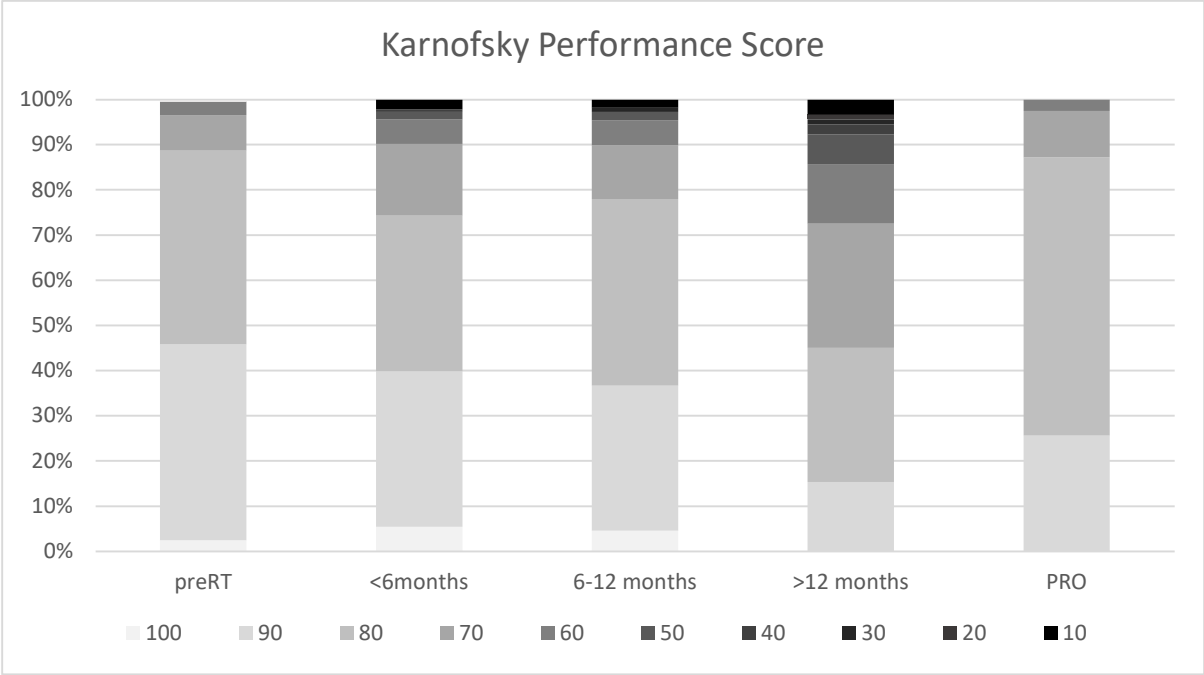


Abbildung 6: Entwicklung des KPS nach der SBRT im Zeitverlauf.

### 3.2.1.3 Therapien

Mit einer Ausnahme erhielten alle Patienten Vortherapien (Tabelle 14). Dieser nicht vorbehandelte Patient wurde direkt einer SRBT zugeführt nachdem bei einem bildmorphologisch diagnostizierten Lungenkarzinom im rechten Oberlappen die histologische Sicherung von den pulmologischen Kollegen als riskant bei gleichzeitig hohem Risiko einer Fehlbiopsie eingestuft worden war. Zwei Monate später wurde aufgrund eines als Metastase gewerteten progredienten Rundherdes im linken Unterlappen eine weitere SRBT nötig.

**Tabelle 14: Übersicht Vortherapien.**

	n	%
<b>Vortherapien</b>		
Operation	176	87,1
Biopsie	69	34,2
Chemotherapie	121	59,9
Hormontherapie	11	5,4
Externe RT	47	23,3
Immuntherapie	33	16,3
sonstige	17	8,4
<b>Vor-RTs allgemein</b>		
1	57	28,2
2	14	6,9
3	9	4,5
4	0	0,0
5	1	0,5
6	1	0,5
<b>Vorherige Lungen-RTs</b>		
1	15	7,4
2	1	0,5
>2	0	0
<b>Vorherige spezielle RTs</b>		
Brachytherapie der Lunge	3	1,5
SBRT der Lunge	11	5,4
Thorax-RT	26	12,9
<b>Chemotherapieregimes zwischen Diagnose der Lungenmetastasen und SBRT</b>		
1	28	13,9
2	18	8,9
3	4	2,0
sonstige	1	0,5

## Ergebnisse

Lediglich 7,9% der Patienten erhielten parallele Therapien, siehe Tabelle 15.

**Tabelle 15: Übersicht über parallele Therapien.**

	n	%
<b>Parallele Therapien</b>		
Chemotherapie	11	5,4
Hormontherapie	2	1,0
Immuntherapie	2	1,0
sonstige	1	0,5

### 3.2.1.4 Tumorvolumen (Gross Tumor Volume (GTV))

Bezüglich des GTV zeigte das Patientenkollektiv eine sehr inhomogene Verteilung. Das mediane GTV betrug 8,8 cm<sup>3</sup> (Spannweite: 1 - 466,5 cm<sup>3</sup>). Aufgrund der bestehenden, großen Unterschiede teilten wir die GTVs mittels ROC-Analyse (Abbildung 25) in zwei Gruppen ein. Tabelle 16 zeigt die Verteilung auf die Gruppen.

**Tabelle 16: Tumorvolumina der bestrahlten Metastasen (292 Fälle).**

	n	%
<b>GTV [cm<sup>3</sup>]</b>		
<7,3	143	49,0
≥7,3	134	45,9
unbekannt	15	5,1

### 3.2.1.5 Planungszielvolumen (Planning Target Volume (PTV))

Analog zur Spannweite des GTV stellte sich das Planungszielvolumen ebenfalls sehr inhomogen dar. Der Median lag bei 43,85 cm<sup>3</sup> (Spannweite: 5 - 965,3 cm<sup>3</sup>). Analog zum GTV wurden auch beim PTV zwei Gruppen mittels ROC-Analyse (Abbildung 26) gebildet. Tabelle 17 zeigt die Verteilung auf die beiden Gruppen.

**Tabelle 17: Planungszielvolumen der bestrahlten Metastasen (292 Fälle).**

	n	%
<b>PTV [cm<sup>3</sup>]</b>		
<54,8	190	65,1
≥54,8	102	34,9



### 3.2.1.6 Dosisverschreibung und -vorgaben

Die auf die PTV-umschließende 60%-Isodose verschriebenen Gesamtdosen lagen zwischen kumulativ 14 und 60 Gy. Die Radiatio erfolgte in 2 - 18 Fraktionen, die Bestrahlungszeit dauerte zwischen 2 und 22 Tagen.

Die genaue Aufschlüsselung ist in Tabelle 18 zu sehen:

**Tabelle 18: Applizierte Gesamtdosen, Einzeldosen, Biologische Effektivitätsdosen und Fraktionsanzahl.**

Gesamtdosis [Gy]	Anzahl der Fraktionen [n]	Einzeldosis [Gy]	BED10-Isodose [Gy]	Patienten	
				n	%
60	3	20	180,0	1	0,5
60	8	7,5	105,0	1	0,5
50	10	5	75,0	2	1,0
48	6	8	86,4	1	0,5
45	3	15	112,5	10	5,0
45	15	3	58,5	3	1,5
45	18	2,5	56,3	2	1,0
42	14	3	54,6	2	1,0
40	5	8	72,0	9	4,5
40	10	4	56,0	1	0,5
40	8	5	60,0	1	0,5
37,5	3	12,5	84,4	56	27,7
37,5	5	7,5	65,6	1	0,5
36	4	9	68,4	3	1,5
35	5	7	59,5	62	30,7
35	7	5	52,5	1	0,5
33	5	6,6	54,8	1	0,5
30	3	10	60,0	14	6,9
30	5	6	48,0	6	3,0
30	2	15	75,0	1	0,5
30	10	3	39,0	1	0,5
28	4	7	47,6	8	4,0
25	5	5	37,5	9	4,5
24	4	6	38,4	1	0,5
21	3	7	35,7	2	1,0
18	3	6	28,8	1	0,5
14	2	7	23,8	1	0,5

Die Berechnung der BED10-Isodose wurde in Kapitel 2.2.5 beschrieben.

### 3.2.2 Überlebensanalysen

Tabelle 19 stellt die prozentuale Wahrscheinlichkeit des Überlebens der Patienten mit Lungenmetastasen nach Jahren dar.

**Tabelle 19: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und lokale Kontrollenach Jahren [%].**

	1	2	3	4	5
<b>OS [%]</b>	70,9	51,6	36,9	26,3	22,7
<b>PFS [%]</b>	39,6	24,4	20,2	18,3	14,8
<b>LC [%]</b>	93,4	88	83,4	-	-

#### 3.2.2.1 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten betrug 20,1 Monate (Spannweite: 0,7 - 162,5 Monate). Nach einem Jahr waren noch 70,9%, nach 3 Jahren noch 36,9% und nach 5 Jahren noch 22,7% der Patienten am Leben.

In der univariaten Analyse zeigten sich signifikante Werte für KPS, GTV, PTV, Anzahl der pulmonalen Metastasen, Nicht-Vorhandensein von extrapulmonalen Metastasen sowie bei kontrolliertem Primarius. Tabelle 20 zeigt eine Übersicht über die getesteten Einflussgrößen, die signifikanten Faktoren sind in den folgenden Kapiteln detaillierter beschrieben.

Tabelle 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen.

	OS (n=202)			
	univariate		multivariate	
	p-Wert	HR	p-Wert	HR
<b>Primärtumor (NSCLC, CRC, Melanom, sonstige)</b>	0,488	1,016	-	-
<b>Alter kontinuierlich</b>	0,969	1,000	-	-
<b>Geschlecht</b>	0,403	1,149	-	-
<b>KPS (&lt; 90 vs. ≥ 90)</b>	< 0,001*	0,458	< 0,001*	0,484
<b>GTV (&lt; 7,3 vs. ≥ 7,3 ml)</b>	< 0,001*	0,474	0,021*	0,559
<b>PTV (&lt; 54,8 vs. ≥ 54,8 ml)</b>	< 0,001*	0,521	0,62	0,836
<b>PET-CT zur Planung der RT</b>	0,427	0,928	-	-
<b>Vorherige Chemotherapie</b>	0,890	1,024	-	-
<b>Vorherige externe RT</b>	0,108	0,733	-	-
<b>Anzahl pulmonaler Metastasen (≤ 3 vs. &gt; 3)</b>	< 0,001*	2,559	<0,001*	0,437
<b>Extrapulmonale Metastasen</b>	0,004*	0,616	0,120	0,763
<b>Kontrollierter Primärtumor</b>	< 0,001*	3,481	< 0,001*	3,229
<b>Chemotherapie zwischen TD und SBRT</b>	0,174	1,276	-	-
<b>BED10-Isodose (&lt;79,7 vs. ≥ 79,7 Gy)</b>	0,001*	1,856	0,190	1,589
<b>BED10-PTVmean (&lt;118,3 vs. ≥ 118,3 Gy)</b>	0,001*	1,1792	0,397	0,748

\*signifikante Werte

## Ergebnisse

### 3.2.2.1.1 Einfluss des KPS

In der univariaten (Abbildung 7,  $p < 0,001$ ) und multivariaten ( $p < 0,001$ ) Analyse zeigte sich, dass ein höherer KPS mit einem statistisch signifikanten, längeren Gesamtüberleben einhergeht. Dies begründet sich damit, dass Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand mehr Reserven haben, um die nachfolgende Therapie zu überstehen als jene in bereits primär geschwächter Verfassung. Die Schwellenwertbestimmung erfolgte mittels ROC-Analyse (Abbildung 27).

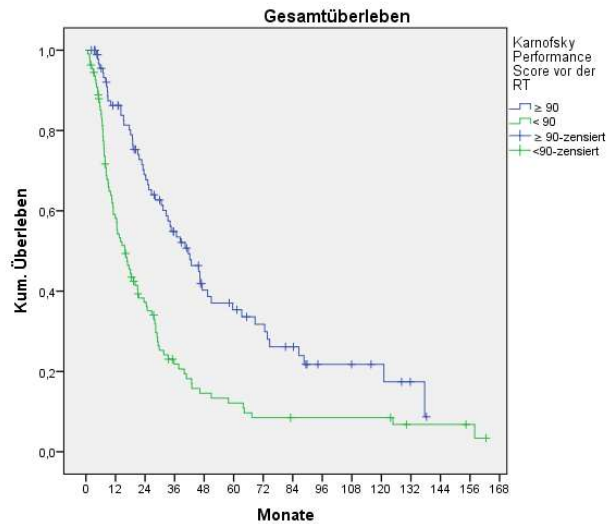


Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom KPS vor SBRT.

### 3.2.2.1.2 Einfluss der biologischen Effektivdosis

Zur besseren Vergleichbarkeit der einzelnen Strahlentherapieschemata wurden die biologischen Effektivdosen ausgehend von der Isodose (BED10-Isodose) und vom PTVmean (BED10-PTVmean) berechnet (siehe Kapitel 2.2.5). Bei der univariaten Analyse zeigten sich statistisch signifikante Einflüsse auf die BED10-Isodose (Abbildung 8,  $p=0,001$ ) und die BED10-PTVmean (Abbildung 9,  $p=0,001$ ). In der multivariaten Analyse bestätigte sich dies jedoch nicht ( $p=0,190$  bei BED10-Isodose,  $p=0,0397$  bei BED10-PTVmean). Die Schwellenwertbestimmung erfolgte mittels ROC-Analyse (Abbildung 29 und Abbildung 30).

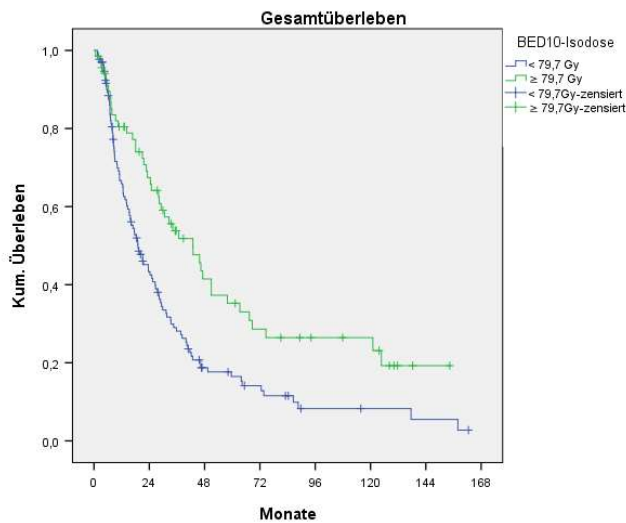


Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der BED10-Isodose.

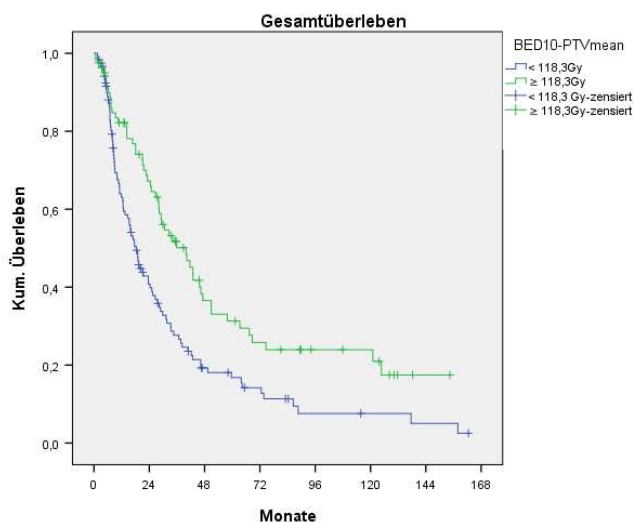


Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der BED10-PTVmean.

## Ergebnisse

### 3.2.2.1.3 Einfluss des PTV

Die Größe des bestrahlten Volumens hängt direkt von der Größe der Metastase ab. Als Grenzwert für das PTV wurde mittels ROC-Analyse (Abbildung 26) ein Volumen von 54,8 ml ermittelt. Kleinere Metastasen gingen in der univariaten Analyse mit einem signifikant längerem Gesamtüberleben einher (Abbildung 10,  $p < 0,001$ ). In der multivariaten Analyse war dies jedoch nicht signifikant ( $p = 0,62$ ).

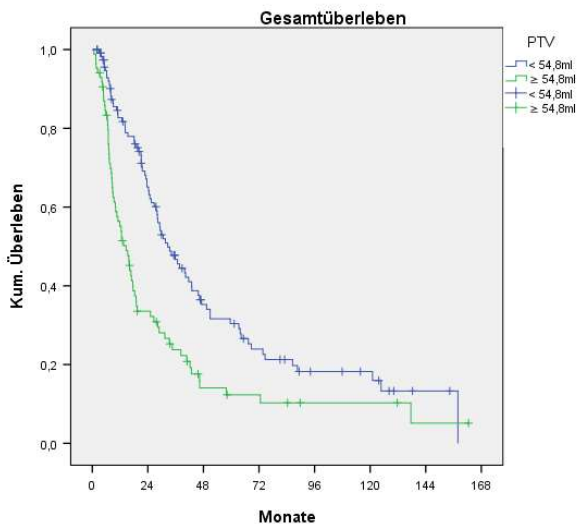


Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des PTV.

### 3.2.2.1.4 Einfluss des GTV

Ein GTV von weniger als 7,3 ml geht in der univariaten Analyse mit einem signifikant längerem Gesamtüberleben einher ( $p < 0,001$ ). Dies bestätigt sich in der multivariaten Analyse ( $p = 0,015$ ). Abbildung 11 zeigt die Kaplan-Maier-Kurve für diesen Einflussfaktor. Die Schwellenwertbestimmung erfolgte mittels ROC-Analyse (Abbildung 25).

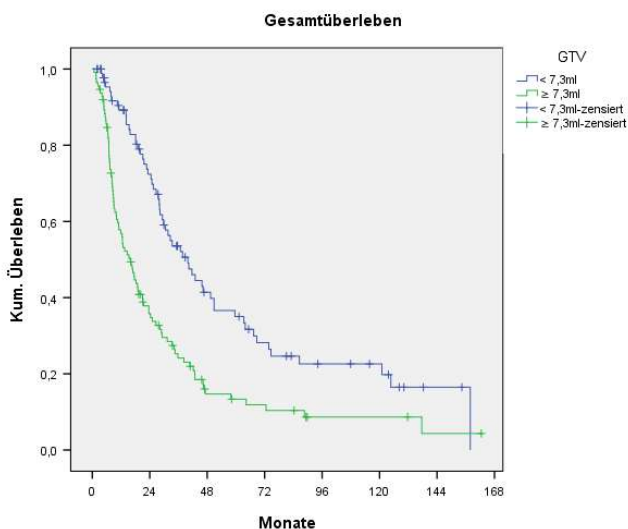
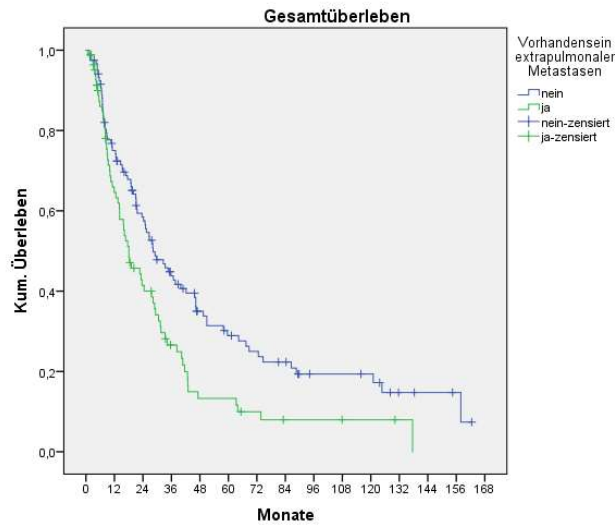


Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des GTV.

## Ergebnisse

### 3.2.2.1.5 Einfluss extrapulmonaler Metastasen

Bei 83 (41,1%) der Patienten waren Metastasen außerhalb der Lunge bekannt. Diese Patienten zeigten in der univariaten Analyse (Abbildung 12,  $p=0,004$ ) ein signifikant schlechteres Überleben nach der SBRT. In der multivariaten Analyse ( $p=0,143$ ) bestätigte sich dies jedoch nicht.



**Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von extrapulmonalen Metastasen.**

### 3.2.2.1.6 Einfluss der Anzahl pulmonaler Metastasen

Die Anzahl der abgrenzbaren Metastasen in der Lunge rangierte von 1 - 7, der Median lag bei 2 Metastasen. Die Metastasenanzahl hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Mittels ROC-Analyse können die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt werden, wobei Patienten mit bis zu 3 sowie Patienten mit mehr als 3 Metastasen gruppiert wurden. Dieser Schwellenwert wurde mittels ROC-Analyse bestimmt (Abbildung 28). Signifikanz zeigte sich sowohl in der univariaten (Abbildung 13,  $p < 0,001$ ) als auch in der multivariaten ( $p = 0,015$ ) Analyse.

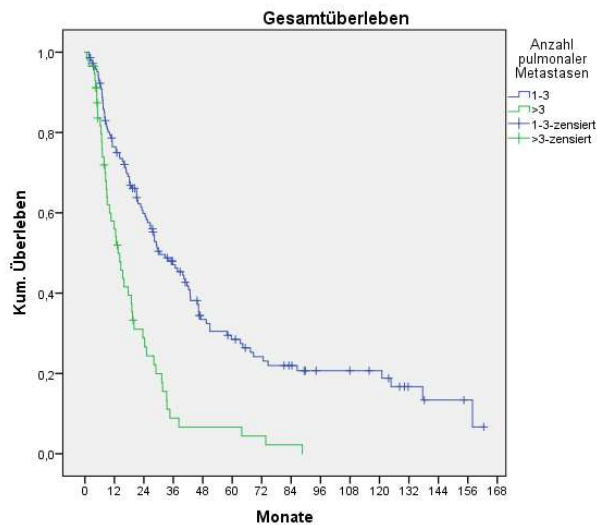


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl an Lungenmetastasen.



## Ergebnisse

### 3.2.2.1.7 Einfluss eines kontrollierten Primärtumors

Ein stabiler Primärtumor ging mit einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens einher, wie sich sowohl im Ergebnis der univariaten (Abbildung 14,  $p < 0,001$ ) als auch der multivariaten Analyse ( $p < 0,001$ ) zeigte.

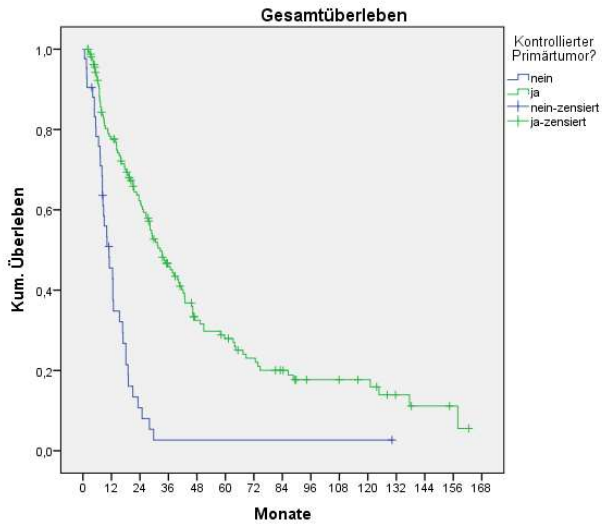


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Kontrolle des Primärtumors.

### 3.2.2.2 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben lag im Median bei 6,2 Monaten (Spannweite: 0,3 - 138,3 Monate). Das 1,3 und 5-Jahres-progressionsfreie Überleben betrug 39,6%, 20,2% und 14,8%.

Folgende Parameter zeigten in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben: KPS, PTV, Anzahl der pulmonalen Metastasen, kontrollierter Primärtumor, Chemotherapie zwischen Diagnose der Lungenmetastasen und SBRT. In der multivariaten Auswertung zeigte sich ein signifikanter p-Wert lediglich für die Anzahl der pulmonalen Metastasen sowie für die Kontrolle des Primarius (Tabelle 21).

**Tabelle 21: progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen.**

	PFS (n=202)			
	univariate		multivariate	
	p-Wert	HR	p-Wert	HR
<b>Primärtumor (NSCLC, CRC, Melanom, sonstige)</b>	0,400	1,019	-	-
<b>Alter kontinuierlich</b>	0,110	0,990	-	-
<b>Geschlecht</b>	0,827	0,981	-	-
<b>KPS (&lt; 90 vs. ≥ 90)</b>	0,043*	0,707	0,142	0,768
<b>GTV (&lt; 7,3 vs. ≥ 7,3 ml)</b>	0,042*	0,706	0,785	0,949
<b>PTV (&lt; 54,8 vs. ≥ 54,8 ml)</b>	0,064	0,725	-	-
<b>PET-CT zur Planung der RT</b>	0,577	0,864	-	-
<b>Vorherige Chemotherapie</b>	0,110	0,868	-	-
<b>Vorherige externe RT</b>	0,050	0,820	-	-
<b>Anzahl pulmonaler Metastasen (≤ 3 vs. &gt; 3)</b>	< 0,001*	2,625	0,001*	0,457
<b>Extrapulmonale Metastasen</b>	0,079	0,860	-	-
<b>Kontrollierter Primärtumor</b>	0,001*	1,411	0,004*	1,893
<b>Chemotherapie zwischen TD und SBRT</b>	0,001*	1,837	0,109	0,703
<b>BED10-Isodose (&lt;79,7 vs. ≥ 79,7 Gy)</b>	0,070	1,388	-	-
<b>BED10-PTVmean (&lt;118,3 vs. ≥ 118,3 Gy)</b>	0,034*	1,450	0,852	1,039

\*signifikante Werte

## Ergebnisse

### 3.2.2.2.1 Einfluss des KPS

In der univariaten Analyse (Abbildung 15,  $p=0,043$ ) zeigte sich ein signifikanter Einfluss des KPS vor RT auf das progressionsfreie Überleben. Dies bestätigte sich in der multivariaten Analyse jedoch nicht ( $p=0,142$ ).

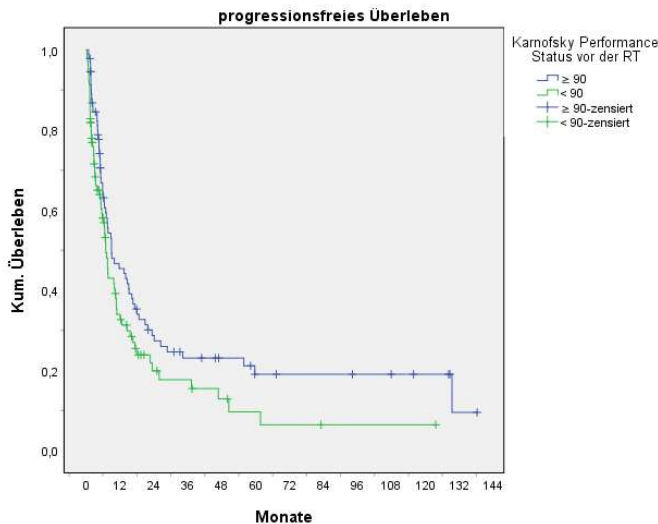


Abbildung 15: PFS in Abhängigkeit des KPS.

### 3.2.2.2.2 Einfluss des GTV

In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Größe des GTV auf das progressionsfreie Überleben (Abbildung 16,  $p=0,042$ ). Dies bestätigte sich in der multivariaten Analyse ( $p=0,785$ ) jedoch nicht.

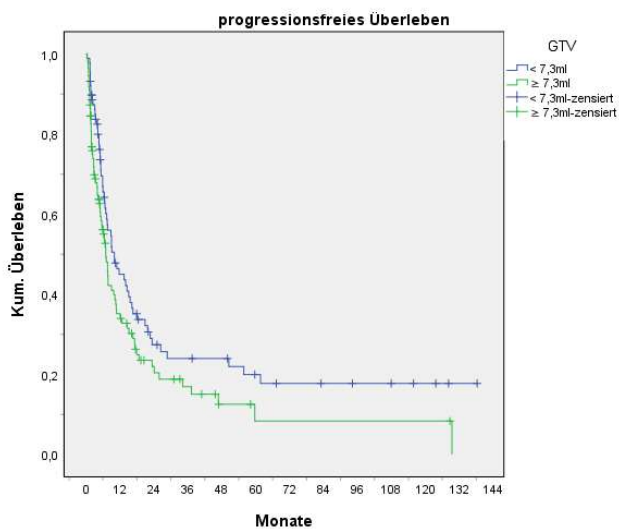


Abbildung 16: PFS in Abhängigkeit des GTV.

## Ergebnisse

### 3.2.2.2.3 Einfluss der biologischen Effektivitätsdosis

In der univariaten Analyse (Abbildung 17,  $p=0,034$ ) zeigte sich ein signifikanter Einfluss der BED10-PTVmean auf das progressionsfreie Überleben. In der multivariaten Analyse ( $p=0,852$ ) bestätigte sich dies jedoch nicht. Die Schwellenwertbestimmung erfolgte mittels ROC-Analyse (Abbildung 30).

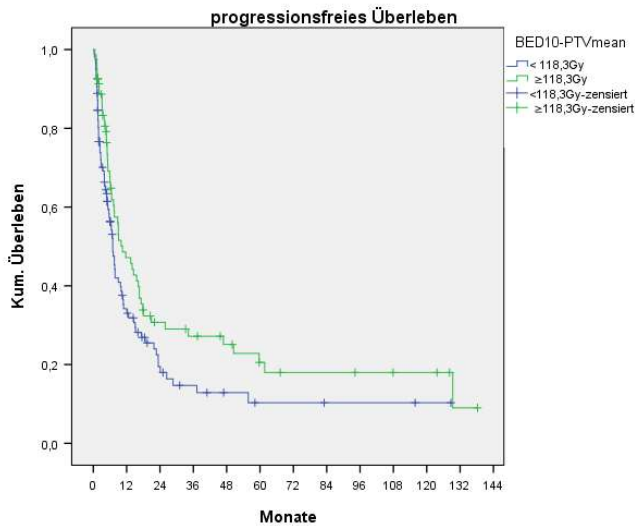


Abbildung 17: PFS in Abhängigkeit der BED10-PTVmean.

### 3.2.2.2.4 Einfluss der Anzahl pulmonaler Metastasen

Die Anzahl Lungenmetastasen zum RT-Zeitpunkt beeinflusst das progressionsfreie Überleben signifikant. Sowohl in der univariaten Analyse (Abbildung 18,  $p<0,001$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p=0,001$ ) konnte dies gezeigt werden.

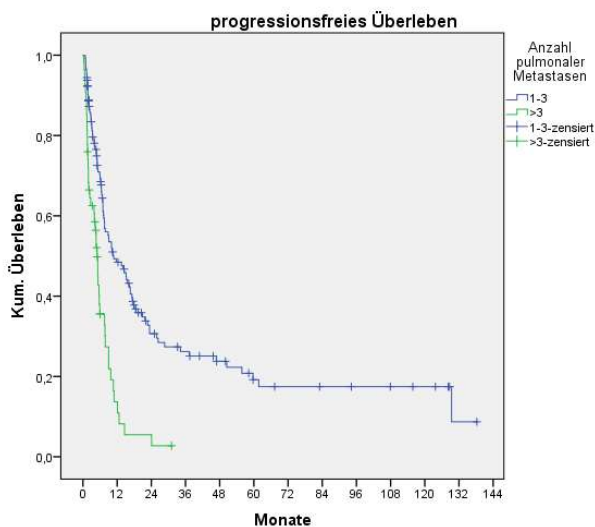


Abbildung 18: PFS in Abhängigkeit der Anzahl pulmonaler Metastasen.

## Ergebnisse

### 3.2.2.2.5 Einfluss eines kontrollierten Primärtumors

Patienten, bei denen der Primärtumor kontrolliert ist, haben ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben, als jene, bei denen der Primärtumor progredient ist. Dies zeigte sich in der univariaten ( $p=0,001$ , Abbildung 19) und multivariaten Analyse ( $p=0,004$ ).

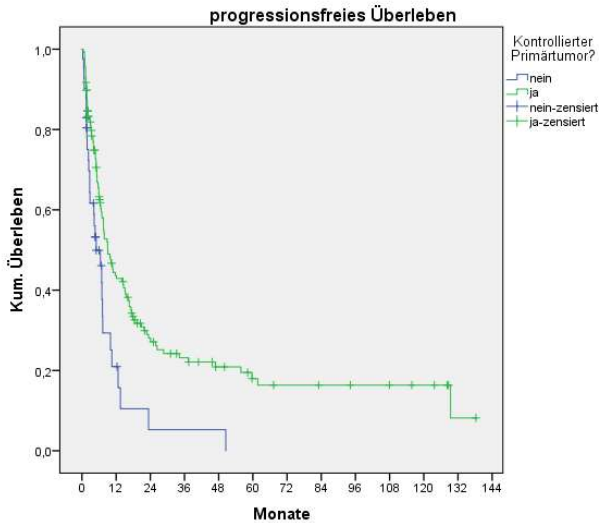


Abbildung 19: PFS in Abhängigkeit der Kontrolle des Primärtumors.

### 3.2.2.2.6 Einfluss von Chemotherapie zwischen Diagnose der Lungenmetastasen und SBRT

In der univariaten Analyse (Abbildung 20,  $p=0,001$ ) zeigte sich ein signifikanter Einfluss einer Chemotherapie zwischen Diagnose der Lungenmetastasen und SBRT auf das progressionsfreie Überleben. Dies bestätigte sich in der multivariaten Analyse ( $p=0,109$ ) jedoch nicht.

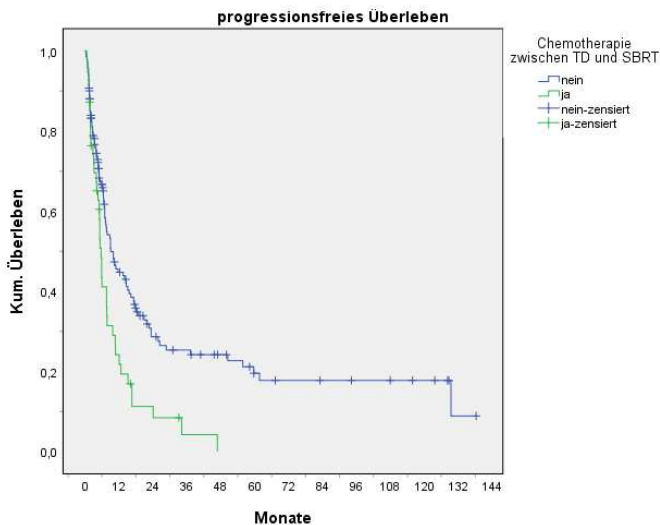


Abbildung 20: PFS in Abhängigkeit von Chemotherapie zwischen Diagnose der Lungenmetastasen und SBRT.

### 3.2.2.3 Lokale Kontrolle

Die lokale Kontrolle betrug im Durchschnitt 136,0 Monate (Spannweite: 0,7 - 162,5 Monate).

Nach einem Jahr waren 93,2% der bestrahlten Lungenmetastasen lokal kontrolliert, nach drei Jahren waren es noch 84,2%.

Bei der univariaten Analyse zeigten das Alter als kontinuierliche Variable sowie die Anzahl von Lungenmetastasen ( $\leq 3$  vs.  $> 3$ ) eine signifikante Beeinflussung der lokalen Kontrolle, in der multivariaten Betrachtung bestätigte sich der Einfluss des Alters nicht, signifikant war weiterhin die Anzahl der Lungenmetastasen. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

**Tabelle 22: Einfluss bestimmter Parameter auf die lokale Kontrolle.**

	LC (n=292)			
	univariate		multivariate	
	p-Wert	HR	p-Wert	HR
<b>Primärtumor (NSCLC, CRC, Melanom, sonstige)</b>	0,619	1,027	-	-
<b>Alter kontinuierlich</b>	0,010*	0,967	0,091	0,978
<b>Geschlecht</b>	0,622	1,211	-	-
<b>KPS (&lt; 90 vs. <math>\geq</math> 90)</b>	0,987	1,006	-	-
<b>GTV (&lt; 7.3 vs. <math>\geq</math> 7.3 ml)</b>	0,387	1,402	-	-
<b>PTV (&lt; 54.8 vs. <math>\geq</math> 54.8 ml)</b>	0,422	1,391	-	-
<b>PET-CT zur Planung der RT</b>	0,634	1,296	-	-
<b>Vorherige Chemotherapie</b>	0,422	0,646	-	-
<b>Vorherige externe RT</b>	0,992	1,005	-	-
<b>Anzahl pulmonaler Metastasen (<math>\leq 3</math> vs. <math>&gt; 3</math>)</b>	0,002*	3,458	0,014*	2,834
<b>Extrapulmonale Metastasen</b>	0,998	0,999	-	-
<b>Kontrollierter Primärtumor</b>	0,217	1,990	-	-
<b>Chemotherapie zwischen TD und SBRT</b>	0,480	1,365	-	-
<b>BED10-Isodose (&lt;79,7 vs. <math>\geq</math> 79,7 Gy)</b>	0,396	1,407	-	-
<b>BED10-PTVmean (&lt;118,3 vs. <math>\geq</math> 118,3 Gy)</b>	0,567	1,251	-	-

\*signifikante Werte

## Ergebnisse

### 3.2.2.3.1 Einfluss des Alters

Die kontinuierliche Variable Alter hat in der univariaten Analyse, im Gegensatz zur multivariaten ( $p=0,091$ ), einen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle ( $p=0,010$ ).

Mittels ROC-Analyse wurde auch hier ein Schwellenwert (Abbildung 31) bestimmt. Nach Aufteilung auf die zwei Gruppen ist die univariate Analyse signifikant (Abbildung 21,  $p=0,019$ ) während die multivariate Analyse weiterhin kein signifikant Ergebnis liefert ( $p=0,057$ ).

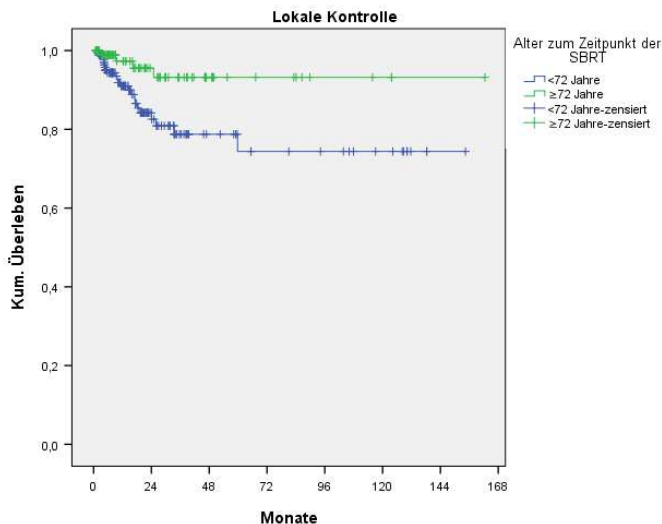


Abbildung 21: Einfluss des Alters auf die lokale Kontrolle.

### 3.2.2.3.2 Einfluss der Anzahl pulmonaler Metastasen

Patienten, die zwischen einer und drei Metastasen in der Lunge hatten, zeigten eine höhere lokale Kontrollrate als Patienten mit mehr als drei pulmonalen Metastasen. Sowohl die univariate (Abbildung 22,  $p=0,002$ ) als auch die multivariate Analyse ( $p=0,014$ ) bestätigten diesen Einfluss.

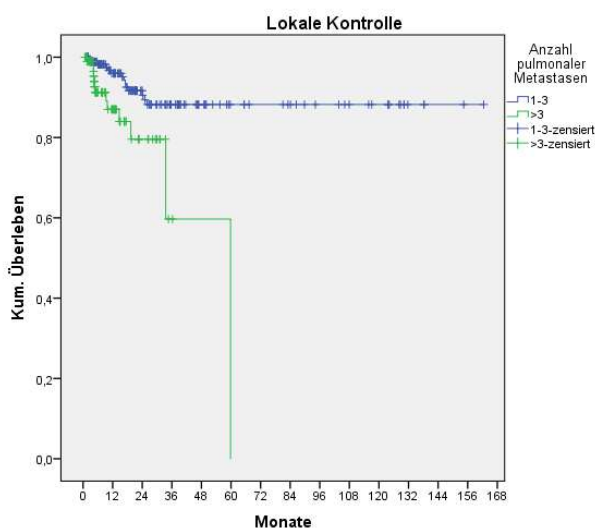


Abbildung 22: Lokale Kontrolle in Abhängigkeit der Anzahl pulmonaler Metastasen.

### 3.2.2.4 Progression

Im Verlauf des gesamten Nachsorgezeitraums wurde bei 140 (69,3%) der Patienten ein Progress festgestellt, 62 (30,7%) hingegen blieben progressionsfrei.

Von den Patienten, bei denen ein Progress festgestellt wurde, erlitten 17 (8,4%) ein Lokalrezidiv. Hiervon waren bei 16 (94%) auch andere, schon zur Zeit der SBRT vorhandenen, aber dort nicht erfassten Metastasen progredient oder neue Metastasen aufgetreten (13 pulmonal, eine kutan, eine ossär, sowie eine lymphatisch). Aufgrund des Lokalrezidives wurden drei Patienten einer Re-SBRT unterzogen, 1 Patient wurde aufgrund einer Rezidiv-Metastase operiert.

Die 140 Patienten mit progredienter Erkrankung hatten nach der SBRT zuerst die in Tabelle 23 dargestellten Metastasen.

**Tabelle 23: Lokalisation der ersten Fernmetastasen nach SBRT.**

	n	%
<b>Metastasen</b>		
Ossär	15	10,6
Hepatisch	15	10,6
Pulmonal	80	57,1
Lymphknoten	20	14,2
Nebennieren	2	1,4
Haut	2	1,4
Gehirn	17	12,1
Weichteile	3	2,1
Abdominell	2	1,4
Schilddrüse	1	0,7
Uterus	1	0,7
<b>Primärtumor progredient</b>		
Sarkom	1	0,7

Mehrfachnennungen möglich; n=141

#### 3.2.2.4.1 Therapie bei Progress

Unter allen Patienten mit Lungenmetastasen erhielten 45 Patienten (22,3%) während der Nachsorge eine Chemotherapie, vier (2,0%) eine Hormontherapie, sowie elf (5,4%) eine 3D-Bestrahlung. Außerdem erhielten 35 Patienten eine SBRT (25 davon an der Lunge, darunter 17 an neu aufgetretenen pulmonalen Metastasen und fünf an progredienten, noch nicht bestrahlten Lungenmetastasen), sowie ein Patient eine Rezidivbestrahlung des Primärtumors



## Ergebnisse

(0,5%). Einer Ganzhirnbestrahlung unterzogen sich zwölf Patienten (5,9%), acht (4,0%) Patienten erhielten eine zerebrale Radiochirurgie sowie drei (1,5%) eine zerebrale, fraktionierte RT.

Des Weiteren wurden an 26 (12,9%) der Patienten chirurgische Interventionen durchgeführt. Darunter waren jeweils sechs Lungenoperationen und Hirnoperationen.

### **3.2.3 Akut- und Langzeitverträglichkeit der Radiotherapie**

Wie in Kapitel 2.1.4 beschrieben, wurden die im Langzeitverlauf beobachteten Symptome und Toxizitäten der Patienten erfasst und zudem nach CTCAE eingeteilt. Einen Überblick über die Nebenwirkungen geben Tabelle 24 und Tabelle 25.

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 13,6 Monate (Spannweite: 0,7 - 162,5 Monate). Mit eingeschlossen waren zehn Patienten, die im Ausland lebten. Von diesen Patienten besaß einer keine aktuelle Nachsorge, vier keine späte und vier keine Langzeit-Nachsorge.

Bei 53 der 202 Patienten (26,2%) betrug die Zeit der Nachsorge weniger als sechs Monate. Die überwiegende Mehrheit (n=46; 86,8%) dieser Patienten hatte ein Gesamtüberleben von unter einem Jahr. Die übrigen sieben Patienten, die weniger als ein halbes Jahr zur Nachsorge erschienen, lebten noch zwischen 14,2 und 39,9 Monaten.

Bei insgesamt vier Patienten fand keine einzige Nachsorgeuntersuchung statt. Einer (n=1) verstarb 1,7 Monate nach Behandlung und somit vor dem ersten Termin, bei den übrigen (n=3) sind die Gründe nicht mehr nachzuvollziehen.

Im Gegensatz dazu betrug der mediane Nachsorgezeitraum für Patienten, die an der PRO-Bestimmung teilnahmen, 46,15 Monate (Spannweite: 2,1 - 162,5 Monate)

Tabelle 24: Nebenwirkungen vor SBRT, &lt;6 Monate und 6 - 12 Monate nach SBRT.

Grad	Vor SBRT n=202				<6 Monate n=188				6-12 Monate n=116										
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%							
Schmerz	6	3,0	4	2,0					13	6,9	3	1,6	8	6,9	1	0,9			
Fatigue	1	0,5							19	10,1	3	1,6	5	4,3	1	0,9			
Nausea									1	0,5									
Dermatitis									3	1,6			1	0,9					
Hyperpigmentierung									3	1,6			2	1,7					
Ödem	1	0,5							6	3,2			4	3,4	1	0,9			
Nekrose																			
Sensorische Störungen			1	0,5															
Motorische Störungen									1	0,5									
Gewichtsverlust									3	1,6			3	2,6					
Fibrose									23	12,2	1	0,5			28	24,1	5	4,3	
Pneumonitis									24	12,8	19	10,1	1	0,5	7	6,0	4	3,4	
Dysphagie	2	1,0	1	0,5	1	0,5			3	1,6	1	0,5			2	1,7	3	2,6	
Dyspnoe	14	6,9	7	3,5	2	1,0			29	15,4	25	13,3	3	1,6	13	11,2	8	6,9	
Husten	15	7,4	1	0,5					42	22,3	5	2,7			20	17,2	2	1,7	
Xerostomie	1	0,5							5	2,7	1	0,5			2	1,7			
Dysphonie	1	0,5							2	1,1					2	1,7			
andere			1	0,5					7	3,7	1	0,5				1	0,9	1	0,9

Ergebnisse

**Tabelle 25: Nebenwirkungen >12 Monate nach SBRT und PRO.**

Grad	>12 Monate				PRO									
	1		2		3		4							
	n	%	n	%	n	%	n	%						
<b>Schmerz</b>	4	3,8	5	4,8			9	22,5	6	15,0				
<b>Fatigue</b>	3	2,9	3	2,9			11	27,5	13	32,5				
<b>Nausea</b>							1	2,5	1	2,5				
<b>Dermatitis</b>	1	1,0	1	1,0			4	10,0	1	2,5	1	2,5		
<b>Hyperpigmentierung</b>	1	1,0					2	5,0	0					
<b>Ödem</b>	2	1,9					7	17,5	6	15,0				
<b>Nekrose</b>			2	1,9	1	1,0		1	2,5	2	5,0			
<b>Sensorische Störungen</b>							11	27,5	3	7,5	1	2,5	1	2,5
<b>Motorische Störungen</b>	1	1,0					8	20,0	5	12,5	2	5,0		
<b>Gewichtsverlust</b>	4	3,8					3	7,5	3	7,5	1	2,5		
<b>Fibrose</b>	25	23,8		1,9			1	2,5	1	2,5				
<b>Pneumonitis</b>	2	1,9	1	1,0			1	2,5	4	10,0				
<b>Dysphagie</b>	2	1,9	1	1,0			7	17,5	5	12,5	1	2,5		
<b>Dyspnoe</b>	14	13,3	11	10,5			11	27,5	9	22,5	3	7,5	2	5,0
<b>Husten</b>	23	21,9	2	1,9			11	27,5	13	32,5	1	2,5		
<b>Xerostomie</b>	3	2,9					11	27,5	10	25,0				
<b>Dysphonie</b>	2	1,9					7	17,5	2	5,0	1	2,5		
<b>andere</b>	4	3,8	1	1,0	1	1,0								

### **3.2.3.1.1 Vor SBRT**

Vor der SBRT klagten lediglich drei Patienten über schwere Beschwerden. Darunter war ein Patient mit Dysphagie Grad 3, der im Vorfeld an einem Tumor im HNO-Bereich bestrahlt wurde. Bei zwei weiteren Patienten war eine Dyspnoe Grad 3 bekannt. Ein Patient hatte vor der RT ein Lungenemphysem Grad 1, das unter andere klassifiziert wurde.

### **3.2.3.1.2 Akute Nebenwirkungen**

Die SBRT wurde von den Patienten gut vertragen, konnte jedoch aufgrund von Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei vier Patienten nicht vollendet werden. Diese Patienten wurden, wie in Kapitel 2.1.1 und 3.2.1 erwähnt, ausgeschlossen.

Leider war nicht bei allen Patienten der Nachsorgezeitraum lange genug um eventuell auftretende Toxizitäten gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.03) des National Cancer Institute zu entdecken/konstatieren (NCI, 2010). Wie im Abschnitt 3.2.3 dargestellt, betrug der Nachbeobachtungszeitraum für 53 Patienten (26,2% der Patienten) weniger als 6 Monate. Bei vier Patienten wurde keine einzige Nachsorgeuntersuchung durchgeführt.

Insgesamt erhielten 188 Patienten im akuten Zeitraum mindestens eine Nachsorgeuntersuchung. Die vom Arzt dokumentierten Nebenwirkungen waren hauptsächlich Grad 1 und 2. Schwere Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3 und 4) traten nur bei 2,1% der Patienten auf. Auch gaben 60 Patienten keinerlei Beschwerden an und 52 Patienten beklagten lediglich pulmonale Beschwerden (Husten, Dyspnoe, Pneumonitis).

Bei einem Patienten mit multiplen beidseits gelegenen Lungenmetastasen wurde ein Pneumothorax diagnostiziert und mithilfe einer Thoraxdrainage behandelt (Grad 2).

Eine akute symptomatische Pneumonitis ( $\geq$  Grad 2) konnte bei 10,6% beobachtet werden, ein Patient (0,5%) wurde mit Sauerstoff sowie Steroiden aufgrund einer strahleninduzierten Pneumonitis behandelt (Grad 3), drei Patienten gaben eine Dyspnoe Grad 3 an. Davon hatte ein Patient auch eine Pneumonitis 2. Grades, ein Patient eine Fibrose sowie neu aufgetretenen Metastasen in der Lunge. Bei einem Patienten bestand auch ein Pleuraerguss, er verstarb an Hämoptoe. Die Obduktion wurde von den Angehörigen verweigert. Sonst traten keine akuten, schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

Unter der Gruppe der anderen Nebenwirkungen sind weniger häufige Nebenwirkungen zusammengefasst: drei Patienten mit Sodbrennen Grad 1, ein Patient mit Pneumonie Grad 1, ein Patient mit Pneumothorax Grad 1, ein Patient mit Ösophagitis Grad 1, ein Patient mit

## Ergebnisse

Verspannungsgefühl im Bereich des Thorax Grad 1 und ein Patient mit bronchopulmonalem Infekt Grad 2.

### **3.2.3.1.3 Späte Nebenwirkungen**

Von 116 Patienten sind Informationen zu ihren Nebenwirkungen für den Zeitraum von 6 - 12 Monaten nach Strahlentherapie bekannt. 49 dieser Patienten gaben keinerlei Beschwerden an. Lediglich Lungenbeschwerden waren bei 19 Patienten zu beklagen.

Andere Nebenwirkungen: Ein Patient gab im Rahmen einer Refluxösophagitis gastrointestinale Beschwerden an, denen mit Protonenpumpeninhibitoren beigegeben werden konnte (Grad 2). Bei einem Patienten, der nach der Lungen-SBRT im linken Oberlappen auch an einer links ventralen, pleuralen Metastase bestrahlt wurde, trat eine linksseitige Zwerchfellparese (Grad 3) auf, von der nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, dass es sich hierbei um eine durch die Bestrahlung bedingte Toxizität handelte. Weil die rechte Seite seit fünf Jahren iatrogen bei Zustand nach Plexusanästhesie gelähmt war, musste er mit einem mobilen Beatmungsgerät behandelt werden.

### **3.2.3.1.4 Langzeit-Nebenwirkungen**

Von 105 Patienten sind Informationen zu den chronischen Nebenwirkungen nach Strahlentherapie bekannt. Davon gaben mit 53 Patienten mehr als die Hälfte keinerlei Auswirkungen der Strahlentherapie an. Neun Patienten beklagten ausschließlich pulmonale Symptome.

Im Langzeitverlauf trat 2,5 Jahre nach einer Gesamtdosis von 35 Gy (SD 7Gy) bei einem Patienten eine Rippennekrose (Grad 3) auf, die chirurgisch therapiert werden musste. Außerdem wurde bei einer bestrahlten Patientin eine Rippennekrose (Grad 2) 1,5 Jahre nach SBRT mit 37,5 á 12,5 Gy diagnostiziert.

Andere Langzeit-Nebenwirkungen waren: vier Patienten litten an einer Pneumonie (Grad 1) und ein Patient an einer Pilzpneumonie (Grad 2), die antimykotisch behandelt werden musste. Eine Patientin, die eine RT der Tumorregion im Ösophagus (25 - 30 cm ab Zahnreihe) und der regionalen Lymphabflusswege erhielt sowie im linken Oberlappen stereotaktisch bestrahlt wurde, erlitt einen Myokardinfarkt (Grad 3), der mittels perkutaner angiographischer Koronarintervention therapiert wurde.

### 3.2.4 Patient-reported Outcome

Insgesamt erhielten wir Informationen zum Krankheitsverlauf von allen Patienten. Ein Profil der Toxizitäten konnte bei 36 der 40 Patienten erstellt werden. Von den restlichen vier Krebsüberlebenden ist lediglich der stabile Zustand ihrer Krankheit bekannt. Tabelle 26 zeigt auf welche Art PRO bei den Patienten erfasst wurde.

**Tabelle 26: Mittel zur PRO-Generierung.**

	n	%
<b>Instrument</b>		
Online-Umfrage	12	30
Papier-Fragebogen	14	35
Telefoninterview mit PRO	10	25
Telefoninterview ohne PRO	4	10

Von 40 lebenden Patienten, nahmen 36 (90%) an unserer Umfrage teil, vier weitere teilten uns lediglich ihren Krankheitsstatus mit, der stabil war. Die mediane Zeit zwischen RT und Erhebung des PRO betrug 46,15 Monate (Spannweite: 2,1 - 162,5 Monate); Bei 17 Patienten lag die SBRT länger als fünf Jahre zurück.

Folgende schweren Toxizitäten wurden angegeben: Radiodermatitis Grad 3 (n=1), sensorische Störungen Grad 3 (n=1) und 4 (n=1), motorische Störungen Grad 3 (n=2), Gewichtsverlust Grad 3 (n=1), Dysphagie Grad 3 (n=1), Dyspnoe Grad 3 (n=3) und 4 (n=2), Husten Grad 3 (n=1) sowie Dysphonie Grad 3 (n=1).

Von den fünf Patienten mit schwerer Dyspnoe hatten zwei eine diagnostizierte chronisch, obstruktive Lungenerkrankung, eine Patientin litt an Asthma bronchiale und bei einem Patienten wurde aufgrund eines Larynxkarzinoms Teile der Stimmbänder entfernt.

## 4 Diskussion

Für diese Arbeit wurde das Therapieergebnis von 1176 RT-Fällen untersucht, welche in den letzten 15 Jahren in der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar mittels Hochpräzisions-Strahlentherapie behandelt worden waren.

Besondere Beachtung fand hierbei die stereotaktische Bestrahlung von Lungenmetastasen, an dessen Kollektiv die Toxizitäten ausgewertet sowie ein Langzeitsprechen ermittelt wurde.

### 4.1 Teil 1: Alle Körperstereotaxien

Eine Besonderheit der Patienten mit SBRT ist die Heterogenität. Die Spanne reicht von Metastasen in nahezu allen Organen bis hin zu den verschiedensten Primärtumoren. Aus diesem Grund wurden zur Betrachtung des Gesamtüberlebens die Patienten in Untergruppen von mindestens 18 Patienten aufgeteilt.

Die Hälfte der Stereotaxien hatten ihr Zielvolumen in der Lunge. Dies rührt zum einen wohl daher, dass das Lungenkarzinom relativ häufig bei älteren Patienten auftritt, die oft aufgrund von Komorbiditäten oder Ablehnung von invasiven Verfahren nicht operiert werden. Zum anderen gehören Lungenmetastasen zu den häufigsten Organmetastasen. Aufgrund der Lungentoxizität wird die 3D-Bestrahlung für Lungen mittlerweile nur noch selten empfohlen und ein Großteil der Patienten mit einem stereotaktischen Bestrahlungskonzept behandelt.

Weiterhin sind viele Metastasen im Knochen (13%), in der Leber (10%), in Lymphknoten (7%) therapiert worden. Pankreastumoren (4%), primäre Lebertumoren (3%) und Nebennierenmetastasen (2%) kamen ebenfalls in unserem Patientenkollektiv vor.

Für inoperable Pankreaskarzinome ist eine neoadjuvante oder definitive Radio(chemo)therapie eine der letzten möglichen, wenn auch palliativen, Therapieoptionen. Leberkarzinome werden bevorzugt chirurgisch reseziert, sodass auch hier ist die SBRT nicht als primär kuratives Verfahren anzusehen ist. Nebennierenmetastasen können mithilfe der SBRT schonend behandelt werden. Diese Option wird jedoch meist nur bei inoperablen Patienten und symptomatischen Metastasen gewählt.

Zwischen den einzelnen Gruppen variieren die Überlebensraten erheblich. Das höchste 5-Jahres-Gesamtüberleben erreichen mit 19,0% die primären Lungentumoren das niedrigste die primären Pankreastumoren mit 9,3%. Lediglich für Lungenmetastasen, primäre Lungentumoren sowie die sonstigen Metastasen existiert ein 10-Jahres- Gesamtüberleben.

Die im Kapitel 3.1.2 ermittelten Überlebenszahlen wurden mit den aktuellen Literaturangaben verglichen. Hierfür wurde eine pubmed-Suche durchgeführt, bei der folgende Kombination angewandt wurde: (((((name [Title] AND RT[Title])) OR (name [Title] AND radiotherapy[Title])) AND "last 5 years"[Pdat])) AND survival[Title/Abstract]. Die Ergebnisse wurden nach Aktualität sortiert und die ersten fünf passenden Suchergebnisse gesichtet. Falls passend, wurden die aktuellsten zwei bis drei Publikationen verwendet.

#### 4.1.1 Gesamtüberleben nach SBRT von Metastasen

Es folgt ein Vergleich der Überlebensraten nach Metastasen-SBRTs mit aktuellen Angaben aus der Literatur (Tabelle 27).

**Tabelle 27: Überleben nach SBRT von Metastasen im Vergleich zu RT-Literaturangaben.**

	n	OS [Monate]		x-Jahres-OS [%]				
		Median	95%-KI	1	2	3	4	5
<b>Knochen</b>								
(WY Zhang, et al., 2016)	125	14,1	-	-	-	-	-	-
(Fischer-Valuck, et al., 2018)	2641	15,0	-	-	-	-	-	-
(van der Velden, et al., 2018)	432	8,0	-	-	-	-	-	-
Diese Arbeit	111	20,7	9,8 - 31,6	60,2	47,8	38,8	31,5	31,5
<b>Lymphknoten</b>								
(Manabe, et al., 2018)	27	-	-	-	-	-	-	24,0
(Rim, et al., 2018)	521	-	-	41,0	-	-	-	-
(Yeung, et al., 2017)	18	-	-	89,0	74,0	-	-	-
Diese Arbeit	66	27,7	21,7 - 33,7	69,3	56,3	36,4	33,4	15,2
<b>Leber</b>								
(Mahadevan, et al., 2018)	427	22,0	-	-	-	-	-	-
(Scorsetti, et al., 2018) p	61	27,6	-	-	-	-	-	18
Diese Arbeit	103	20,3	16,8 - 23,8	72,3	44,2	29,8	18,3	14,7
<b>Nebenniere</b>								
(Chance, et al., 2017)	43	19,0	-	65,0	42,0	-	-	-
(Kato, et al., 2018)	20	-	-	78,5	45,8	-	-	-
Diese Arbeit	21	17,0	6,9 - 27,1	71,3	35,7	17,8	17,8	17,8



#### **4.1.1.1 Knochen**

Die drei aktuellen Veröffentlichungen zur RT von Knochenmetastasen zeigen ein geringeres Gesamtüberleben als unsere Kohorte. Zhang et al. bestrahlten lediglich Patienten mit 30 à 3 Gy (WY Zhang, et al., 2016), Fischer-Valuck et al. applizierten verschiedene Schemata (8 à 8 Gy, 20 à 4 Gy, 30 à 3 Gy, 37,5 à 2,5 Gy) an Patienten mit Prostatakarzinom, die bei ED bereits ossäre Metastasen aufwiesen (Fischer-Valuck, et al., 2018). Van der Velden et al. untersuchten ein unselektiertes Kollektiv mit schmerzhaften Knochenmetastasen, die entweder mit 8 à 8 Gy oder 30 à 3 Gy bestrahlt wurden (van der Velden, et al., 2018). Die Auswahl unserer Kohorte auf lediglich Hochpräzisionsbestrahlung der Patienten könnte für höhere Überlebensraten selektieren.

#### **4.1.1.2 Lymphknoten**

Auch bei den Lymphknotenmetastasen waren die Publikationen sehr inhomogen. Untersuchungen bei Patienten mit Stadium I NSCLC mit mediastinaler oder hilärer, lymphatischer Metastasierung und ausgeschlossenem Lokalrezidiv oder anderen Metastasen (Manabe, et al., 2018), sowie einer Untersuchung bei oligometastasierten Patienten (44,4% mit solitären, lymphatischen Metastasen) mit gutem Allgemeinzustand (94,4% ECOG 0 oder 1) hatten ein deutlich längeres Gesamtüberleben als unsere Kohorte (Yeung, et al., 2017). Rim et al. hingegen betrachteten lediglich Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei hepatozellulären Karzinomen, deren 1-Jahres-Gesamtüberleben deutlich unter dem unseren lag (Rim, et al., 2018). Dies mag an der ohnehin schon stark eingeschränkten Lebenserwartung durch den Primärtumor liegen.

#### **4.1.1.3 Leber**

Mahadevan et al. betrachteten retrospektiv hauptsächlich Patienten mit Lebermetastasen und gutem AZ (medianer KPS lag bei 90%) (Mahadevan, et al., 2018), Scorsetti et al. schlossen in ihre prospektive Studie nur oligometastasierte Patienten mit unresektablen Lebermetastasen ein, wobei 78,7% solitäre Lebermetastasen aufwiesen (Scorsetti, et al., 2018). Unsere Zahlen sind vergleichbar mit denen der retrospektiven Auswertung von Mahadevan et al. und nur geringfügig schlechter als Scorsetti et al., wobei dort die bessere Betreuung als Studienpatient eine nicht unerhebliche Rolle gespielt haben könnte.

#### **4.1.1.4 Nebenniere**

Chance et al. sowie Katoh et al. betrachteten ebenfalls Patienten, die eine SBRT von Metastasen der Nebenniere erhielten. Hier befand sich ein Großteil der Patienten in einem oligometastasierten Stadium. Beim 1-Jahres-Gesamtüberleben liegt unsere Gruppe zwischen Katoh et al. (streng oligometastasiert) und Chance et al. (Oligometastasierung oder symptomatische Metastasen), beim 2-Jahres-Gesamtüberleben hingegen fällt in unserer Gruppe die OS-Rate deutlich ab, vermutlich aufgrund der geringen Zahl an Patienten (n=21). (Chance, et al., 2017; Katoh, et al., 2018)

### 4.1.2 Gesamtüberleben nach SBRT von Primärtumoren

In Tabelle 28 ist das Gesamtüberleben nach SBRT im Vergleich zu Angaben aus der Literatur gezeigt. Hierbei zeigen sich teilweise deutliche Unterschiede.

**Tabelle 28: Gesamtüberleben nach SBRT von Primärtumoren im Vergleich zu RT-Literaturangaben.**

	OS [Monate]				x-Jahres-OS [%]							
	n	MW	Median	95%-KI	1	2	3	4	5	8	10	
<b>Lunge</b>												
(Crvenkova, 2018) Radiochemotherapie	40	-	16,5	-	-	34,6	22,3	-	15,8	-	-	
(Crvenkova, 2018) sequentielle Chemotherapie	45	-	13,3	-	-	27,4	14,7	-	8,9	-	-	
(Shrimali, et al., 2018)	288	-	20,0	-	67,9	40,7	-	-	-	-	-	
(Zehentmayr, et al., 2019) ohne Histologie	40	-	58,6	-	-	-	-	-	-	-	-	
(Zehentmayr, et al., 2019) mit Histologie	123	-	39,4	-	-	-	-	-	-	-	-	
Diese Arbeit	261	37,1	24,2	20,7 - 27,7	77,3	50,1	32,0	22,9	20,9	8,8	5,4	
<b>Leber</b>												
(Kim, et al., 2018)	32	-	-	-	-	81,3	-	-	-	-	-	
(Valakh, et al., 2018)	15	12,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Diese Arbeit	26	37,9	40,2	17,5 - 62,9	68,6	58,7	53,4	37,4	21,4	-	-	
<b>Pankreas</b>												
(Li, et al., 2016)	16	-	14,0	8,0 - 15,5	-	-	-	-	-	-	-	
(Ma, et al., 2017)	61	-	-	-	-	-	31,0	-	-	-	-	
Diese Arbeit	44	21,1	13,6	8,6 - 18,6	53,5	32,6	18,6	9,3	9,3	-	-	
<b>Mamma</b>												
(Ali, et al., 2018)	5688	63,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
(Lazzari, et al., 2019) Standard-RT	215	-	-	-	-	-	-	-	-	78,0	-	
(Lazzari, et al., 2019) Hypofraktionierte RT	215	-	-	-	-	-	-	-	-	75,0	-	
(Wimmer, et al., 2019)	6184	-	-	-	-	-	96,8	-	93,1	-	83,0	
Diese Arbeit	18	45,2	47,1	14,5 - 79,7	79,3	60,4	60,4	37,8	18,9	18,9	-	
<b>Prostata</b>												
(Andic, et al., 2019)	72	-	-	-	-	-	94,1	-	86,8	-	-	
(Gonzalez-San Segundo, et al., 2019)	1135	-	-	-	-	-	-	-	-	58,6	-	
Diese Arbeit	21	70,0	nicht erreicht	56,0* - 83,9*	100	94,4	85,0	72,9	72,9	-	-	

\*95%-KI bezieht sich auf den MW

Unsere Überlebensraten sind nur schwer vergleichbar mit denen anderer Publikationen.

#### **4.1.2.1 Lunge**

Zehentmayr et al. untersuchten frühe NSCLC und erreichten dort ein medianes Gesamtüberleben, das teilweise mehr als doppelt so groß war wie das unseres Kollektives (Zehentmayr, et al., 2019). Crvenkova et al. sowie Shrimali et al. hingegen betrachteten Patienten mit lokal fortgeschrittenen NSCLCs und ermittelten hierbei ein medianes Gesamtüberleben, das wiederum deutlich unter dem unseren lag (Crvenkova, 2018; Shrimali, et al., 2018). Da sich in unserem Kollektiv sowohl Patienten mit lokal fortgeschrittenen als auch frühen Stadien befanden, sind die Literaturwerte ohne genauere Auswertung unseres Patientenkollektivs nur schwer vergleichbar.

#### **4.1.2.2 Leber**

Kim et al. untersuchten Patienten mit einem Child-Pugh-Score von 5 - 6 Punkten (Child-Pugh-Stadium A) (Kim, et al., 2018). Valakh et al. hingegen beschränkten sich auf Patienten mit den Child-Pugh-Stadien B und C, die für eine Lebertransplantation nicht in Frage kamen (Valakh, et al., 2018). Dementsprechend sind auch die OS-Raten verschieden. Wir haben keinen Child-Pugh-Score für unsere Patienten erfasst.

#### **4.1.2.3 Pankreas**

Die Auswertung von Li et al. enthält Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die mit High-intensity focused ultrasound (HIFU) und RT behandelt wurden (Li, et al., 2016). Ma et al. hingegen hatten ein Kollektiv, dessen Pankreaskarzinome vorher kurativ reseziert wurden und anschließend eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten (Ma, et al., 2017). Unsere Patienten wiesen unter ähnliche Ausgangsvoraussetzungen wie bei Li et al. auch ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben auf.

#### **4.1.2.4 Mamma**

Unser Kollektiv ist, verglichen mit den anderen in der Tabelle 28 genannten Arbeiten, sehr klein (n=18). Außerdem haben wir, im Gegensatz zu den anderen Autoren, nicht nur 10 Primär-SBRTs, sondern auch die 8 Rezidiv-SBRTs der Mamma berücksichtigt. Dies macht eine Vergleichbarkeit der Überlebensraten nicht möglich.

#### **4.1.2.5 Prostata**

Andic et al. beschränkten ihre Untersuchung auf Patienten mit high-risk (Gleason-Score  $\geq 8$ ) Prostatakarzinomen (Andic, et al., 2019). Gonzalez-San Segundo et al. hingegen untersuchten 1.135 Patienten aus einer Datenbank mit mehr als 15.000 Patienten, die nach einer definitiven oder postoperativen RT ein biochemisches Rezidiv hatten (Gonzalez-San Segundo, et al., 2019). Unter unseren Prostata-RTs befinden sich acht Rezidiv-SBRTs, weshalb auch hier eine Vergleichbarkeit nicht gegeben ist.

## 4.2 Teil 2: SBRT von Lungenmetastasen

Die fraktionierte, stereotaktische Radiotherapie von Lungenmetastasen wird derzeit noch als untergeordnete Alternative zur chirurgischen Therapie gesehen. Ob dies gerechtfertigt ist, ist fraglich: Widder et al. verglichen in einer retrospektiven Studie mit 110 Patienten die SBRT mit der Metastasektomie. Die Chirurgie wurde jedoch als erste Wahl dargestellt und die Radiotherapie vor allem den weniger gut operablen Patienten angeboten. Obwohl die SBRT die Therapie der 2. Wahl war, waren die 1-5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion nicht besser als nach SBRT ( $p=0,43$ ). Die lokale Kontrolle betrug nach zwei Jahren 90% für die Metastasektomie und 94% für die SBRT. Erst nach sieben Jahren zeigte sich ein Überlebensunterschied zwischen den Gruppen (29% der SBRT- und 35% der Chirurgiepatienten waren noch am Leben). Jedoch hatten die SBRT-Patienten eine signifikant schlechtere Ausgangssituation. Das mediane Alter zu Beginn der RT (61 vs. 70), das mediane Metastasen-freie Intervall (18,0 vs. 12,7 Monate), die vorherige lokale Therapie von Metastasen (34% vs. 60%), sowie die vorherige Chemotherapie bei Metastasen (12% vs. 31%) waren bei ihnen deutlich schlechter. Man hätte deshalb bereits viel früher einen Überlebensvorteil der chirurgisch therapierten Patienten erwartet. (Lodeweges, et al., 2017; Widder, et al., 2013)

Lee et al. verglichen Chirurgie und Radiotherapie retrospektiv an einem Kollektiv von 51 Patienten. Die Patienten, die eine SBRT erhielten, hatten häufiger mehrere Metastasen und größere Läsionen. Nachdem die Patienten in Gruppen (synchrone Metastasen vs. keine synchronen Metastasen) aufgeteilt wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede von Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben mehr. (Lee, et al., 2018)

Diese beiden Erhebungen lassen erkennen, dass die tatsächliche Rolle der SBRT von Lungenmetastasen derzeit noch unter ihrem Potential liegt. Deshalb sind dringend randomisierte, klinische Studien notwendig, um einen Einfluss durch die Patientenselektion auszuschließen und den Stellenwert der SBRT zu klären.

### 4.2.1 Gesamtüberleben

Die Werte für das Gesamtüberleben sind mit denen in der Literatur vorhandenen Werten für ungefilterte Gruppen vergleichbar (Tabelle 29): Inoue et al. beschrieben vergleichbare 2- und 3-Jahr- Gesamtüberlebensraten von jeweils 47% und 32% an einer ähnlich unselektierten Patientengruppe (Inoue, et al., 2013). Tanadini-Lang et al. erhielten ein vergleichbares 5-Jahres-Gesamtüberleben von 23,7% (Tanadini-Lang, et al., 2017). Die 5-Jahres-Überlebensrate von Widder et al. ist mit 49% deutlich höher (Widder, et al., 2013). Dies könnte

an der Beschränkung auf Patienten mit maximal fünf Lungenmetastasen ohne extrapulmonale Metastasen liegen.

**Tabelle 29: Überleben nach SBRT von Lungenmetastasen im Vergleich zu RT-Literaturangaben.**

	n	medianes FU [Monate]	Spannweite	Medianes OS [Monate]	x-Jahres-OS [%]				
					1	2	3	4	5
(Borm, et al., 2018)	87	20,8	0,8-106,1	28,2	77	59	43	-	-
(De Rose, et al., 2016)*	60	28	-	32,1*	94,5	74,6	64,3	-	22,1
(Inoue, et al., 2013)	87	15,4	-	-	-	47	32	-	-
(Navarria, et al., 2014)	76	20	6-45	-	84	73	73	-	-
(Norihsa, et al., 2008)	34	27	10-80	-	-	84,3	-	-	-
(Okunieff, et al., 2006)	30**	14,9	3,7-60,9	23,4	71	38	25	-	-
(Ricardi, et al., 2012)	61	20,4	3-77,4	42,8	-	66,5	52,5	-	-
(Rieber, et al., 2016)	700	14,0	0-131,9	-	75,1	54,4	-	-	-
(Hof, et al., 2007)	61	18,7	-	-	78,4	65,1	47,8	-	-
(Rusthoven, et al., 2009)	38	15,4	6-48	19	-	39	-	-	-
(Xiong, et al., 2014)	23	14	6-47	21	-	-	-	-	-
(Tanadini-Lang, et al., 2017)	715	14,3	-	-	-	52,6	-	-	23,7
(Lee, et al., 2018)	21****	13,7	-	-	79,5	68,2	-	-	-
(Widder, et al., 2013)	42***	43	25-xx	-	98	86	60	60	49
<b>Diese Arbeit</b>	202	14	1-163	20,1	70,9	51,6	36,9	26,3	22,7

\*berechnet ab dem Tag der Diagnose der bestrahlten Lungenmetastase;\*\*insgesamt wurden 49 Patienten eingeschlossen, hier werden nur die Ergebnisse der 30 kurativ therapierten Patienten dargestellt;\*\*\*insgesamt wurden 110 Patienten untersucht, hier sind nur die Ergebnisse der 42 mittels SBRT behandelten Patienten dargestellt; \*\*\*\*hier wurden insgesamt 51 Patienten untersucht, hier sind nur die Ergebnisse der 21 mittels SBRT behandelten Patienten dargestellt;

Andere Autoren, deren Analysen viele Ausschlusskriterien zugrunde lagen, erreichten deutlich höhere Werte für das Gesamtüberleben. De Rose et al. behandelten nur Patienten im oligometastasierten Stadium mit weniger als fünf Metastasen sowie kontrolliertem Primärtumor. (De Rose, et al., 2016), Navarria et al. schlossen Patienten mit mehr als fünf Metastasen und Patienten mit kurzzeitig progredienten Tumoren aus (Navarria, et al., 2014). Bei Borm et al. lag ein Vorteil vor, da weniger Patienten mit mehr als drei Metastasen (Borm: 21,8%; diese Arbeit: 28,2%) eingeschlossen wurden (Borm, et al., 2018). Des Weiteren wurden weniger Patienten mit extrathorakaler Metastasierung eingeschlossen (Borm: 14,9%;

diese Arbeit: 41%). Janssen et al. entwickelten bereits einen Score mit zehn Variablen zur Abschätzung des Überlebens bei 1 - 3 Lungenmetastasen (Janssen, et al., 2016). Durch Entwicklung eines einfacheren Scores, ähnlich dem Graded Prognostic Assessment bei Hirnmetastasen, könnte das Überleben der Patienten leichter eingeschätzt werden (Sperduto, et al., 2012).

### **4.2.1.1 Einfluss des KPS**

Wir konnten sowohl in univariater ( $p < 0,001$ ) als auch in multivariater ( $p < 0,001$ ) Analyse einen Überlebensvorteil für Patienten mit einem KPS  $\geq 90$  zeigen. Dieser Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben (Janssen, et al., 2016; Rieber, et al., 2016; Stera, et al., 2018; Tanadini-Lang, et al., 2017).

### **4.2.1.2 Einfluss des GTV**

Unsere Analyse zeigte, dass Patienten mit einem GTV  $< 7,3$  ml einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit größerem makroskopischen Tumolvolumen besitzen (univariat  $p < 0,001$ ; multivariat  $p = 0,021$ ). Einen Zusammenhang des Überlebens mit der Größe des GTV konnte bereits die Arbeitsgruppe von Ricardi et al. (Ricardi, et al., 2012) zeigen, hier war der Schwellenwert mit  $3,3 \text{ cm}^3$  allerdings deutlich niedriger. Borm et al. (Borm, et al., 2018) stellten ebenfalls einen Überlebensvorteil bei GTV  $< 7,7 \text{ cm}^3$  fest. Kang et al. wandten SBRTs auf die Oligometastasen von kolorektalen Karzinomen an und konnten einen Überlebensvorteil bei niedrigeren kumulativen GTVs ( $< 23$  ml) nachweisen. Diese wurden bei mehreren Läsionen durch die Addition der einzelnen GTVs bestimmt. Hier spielt allerdings auch der Faktor der Anzahl der Lungenmetastasen eine Rolle, da bei mehreren kleinen Läsionen das kumulative GTV höher sein kann als bei einer mittleren Läsion. (Kang, et al., 2010)

Tanadini-Lang et al. konnten zeigen, dass der Durchmesser der größten pulmonalen Metastase ein kontinuierlicher prädiktiver Wert für das Gesamtüberleben ist (Tanadini-Lang, et al., 2017).

### **4.2.1.3 Einfluss des PTV**

Das PTV, das sich aus dem GTV plus zusätzlichem Sicherheitssaum zusammensetzt, besitzt laut der univariaten Analyse ( $p < 0,001$ ) einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Dieser bestätigte sich in der multivariaten Analyse ( $p = 0,62$ ) jedoch nicht. In der Literaturrecherche konnten keine Autoren gefunden werden, die einen statistisch signifikanten Einfluss beschrieben.



#### **4.2.1.4 Einfluss der Anzahl pulmonaler Metastasen**

Es zeigte sich ein signifikant längeres Überleben bei Patienten mit maximal drei Lungenmetastasen verglichen mit Patienten, bei denen mindestens vier Lungenmetastasen im CT vor SBRT sichtbar waren. Auch andere Analysen konnten einen Überlebensvorteil bei wenigen Metastasen feststellen. Tanadini-Lang et al. sowie Hof et al. zeigten, dass ein besseres Überleben bei singulären Lungenmetastasen erreicht wird (Hof, et al., 2007; Tanadini-Lang, et al., 2017). Salama et al. zeigten ein signifikant höheres Überleben bei  $\leq 3$  Metastasen (Salama, et al., 2012).

#### **4.2.1.5 Einfluss eines kontrollierten Primärtumors**

In unserer Analyse zeigte sich ein signifikant längeres Überleben für Patienten mit einem kontrollierten Primärtumor (univariat  $p < 0,001$ ; multivariat  $p < 0,001$ ). Dies fanden auch Tanadini-Lang et al. heraus (Tanadini-Lang, et al., 2017). In der Literaturrecherche fanden sich keine weiteren Autoren, die einen Einfluss des kontrollierten Primarius zeigen konnten. Lee et al. zeigten keinen signifikanten Unterschied bei kontrollierter Erkrankung ( $p = 0,307$ ) (Lee, et al., 2018). Jedoch schlossen einige Autoren nur Patienten mit kontrollierten Primärtumoren ein, wohl wegen der möglichen Auswirkung auf das Gesamtüberleben (De Rose, et al., 2016; Garcia-Cabezas, et al., 2015; Navarra, et al., 2014; Norihisa, et al., 2008; Nuyttens, et al., 2015).

#### **4.2.1.6 Einfluss der extrapulmonalen Metastasierung**

In der univariaten Analyse konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil ( $p = 0,004$ ) ermittelt werden, der sich in der multivariaten Analyse ( $p = 0,120$ ) nicht bestätigte. Auch Borm et al. und Zhang et al. fanden einen Überlebensvorteil für Patienten, die keine extrathorakalen Metastasen besaßen (Borm, et al., 2018; Y Zhang, et al., 2011).

#### **4.2.1.7 Einfluss der biologischen Effektivdosis**

In der univariaten Analyse korrelierten höheren Dosen der BED10-Isodose ( $\geq 79,7$  Gy,  $p = 0,001$ ) und BED10-PTVmean ( $\geq 118,3$  Gy,  $p = 0,001$ ) mit einem höheren Gesamtüberleben. In der multivariaten Analyse zeigte sich dies jedoch nicht (BED10-Isodose  $p = 0,190$ ; BED10-PTVmean  $p = 0,397$ ). Ricardi et al. konnten keinen Überlebensunterschied bei der biologischen Effektivdosis feststellen (Ricardi, et al., 2012). Rieber et al. testeten in der univariaten Analyse

die BED am Isocenter und in der PTV-Peripherie. Hierbei zeigte lediglich die BED in der PTV-Peripherie einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Rieber, et al., 2016).

## 4.2.2 Progressionsfreies Überleben

Tabelle 30 vergleicht die von uns ermittelten Raten für das progressionsfreie Überleben mit denen anderer Publikationen. Diese sind vergleichbar mit Therapieergebnissen, die im Rahmen ähnlicher Studien zur SBRT bei Patienten mit Lungenmetastasen ermittelt wurden.

**Tabelle 30: Progressionsfreies Überleben nach SBRT von Lungenmetastasen im Vergleich zu RT-Literaturangaben.**

Autoren, Jahr	n	medianes FU [Monate]	Spannweite	medianes PFS [Monate]	x-Jahres-PFS [%]				
					1	2	3	4	5
(Borm, et al., 2018)	87	0,8	0,8-106,1	-	45	27	17	-	-
(De Rose, et al., 2016)	60	28	-	32,2*	-	-	-	-	-
(Inoue, et al., 2013)	87	15	-	-	-	40**	32**	-	-
(Navarria, et al., 2014)	76	20	6-45	-	83	70	70	-	-
(Norihsa, et al., 2008)	34	27	10-80	-	-	34,8	-	-	-
(Okunieff, et al., 2006)	30****	15	4-61	-	-	25	16	-	-
(Ricardi, et al., 2012)	61	20	3-77,4	11,9	-	32,4	22,3	-	-
(Rusthoven, et al., 2009)	38	15	6-48	8,4	-	-	-	-	-
(Xiong, et al., 2014)	23	14	6-47	10	-	-	-	-	-
(Lee, et al., 2018)	21*****	13,7	-	-	23,8	11,9	-	-	-
(Pasqualetti, et al., 2017)	33	22,8	1-46	6,8	-	-	-	-	-
(Widder, et al., 2013)	42*****	43	25***	-	50	21	8	8	-
<b>Diese Arbeit</b>	<b>202</b>	<b>14</b>	<b>1-163</b>	<b>15,8</b>	<b>39,6</b>	<b>24,4</b>	<b>20,2</b>	<b>18,3</b>	<b>14,8</b>

\*berechnet ab dem Tag der Diagnose der bestrahlten Lungenmetastase; \*\* intrathorakales PFS; \*\*\* nur Minimum bekannt.; \*\*\*\* insgesamt wurden 49 Patienten eingeschlossen, hier werden nur die Ergebnisse der 30 kurativ therapierten Patienten dargestellt; \*\*\*\*\*insgesamt wurden 51 Patienten untersucht, hier sind nur die Ergebnisse der 21 mittels SBRT behandelten Patienten dargestellt; \*\*\*\*\*insgesamt wurden 110 Patienten untersucht, hier sind nur die Ergebnisse der 42 mittels SBRT behandelten Patienten dargestellt;

### 4.2.2.1 Einfluss des KPS

In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss bei KPS <90 vs. KPS ≥90 (p=0,043), der sich in der multivariaten Analyse (p=0,104) nicht bestätigte.

Patienten im besseren Allgemeinzustand haben ein höheres Gesamtüberleben und somit auch ein höheres progressionsfreies Überleben. Fälle, bei denen es rasch zu einem Fortschreiten der Metastasierung kam, stellen hier natürlich eine Ausnahme dar. Dass sich dies in der multivariaten Testung nicht bestätigt, könnte sich zum einen durch ein Zusammenspiel verschiedener Parameter wie GTV, KPS, Kontrolle des Primärtumors, sowie Chemotherapien zwischen der Diagnose der pulmonalen Metastasen und der SBRT liegen. Zum anderen könnte es daran liegen, dass der KPS zwar Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, dies aber nicht zwangsläufig für das progressionsfreie Überleben der Fall sein muss. Auch andere Autoren zeigten bis jetzt überwiegend den Einfluss auf das Gesamtüberleben (Janssen, et al., 2016; Rieber, et al., 2016; Stera, et al., 2018; Tanadini-Lang, et al., 2017).

### **4.2.2.2 Einfluss des GTV**

Der in der univariaten Analyse signifikante Einflussfaktor GTV ( $p=0,042$ ) wurde in der multivariaten Analyse nicht bestätigt ( $p=0,605$ ). Ursächlich hierfür könnten zum einen eine Korrelation von GTV, KPS, Kontrolle des Primärtumors, sowie Chemotherapien zwischen der Diagnose der pulmonalen Metastasen und der SBRT liegen. Ricardi et al. hingegen konnten einen signifikanten Einfluss des GTV in der multivariaten Analyse zeigen, allerdings betrachteten sie als weitere Faktoren Alter, Geschlecht, Position, Krankheits-freies Intervall, Anzahl der Lungenmetastasen, vorherige Chemotherapie, sowie die BED (Ricardi, et al., 2012). Auch Borm et al. zeigten einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (Borm, et al., 2018).

### **4.2.2.3 Einfluss der Anzahl an Lungenmetastasen**

Die Anzahl der Lungenmetastasen ( $\leq 3$  vs.  $>3$ ) hatte einen hoch-signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (univariat  $p<0,001$ ; multivariat  $p<0,001$ ). Dies bestätigt Ergebnisse von Borm et al. (Borm, et al., 2018). Ricardi et al. hingegen konnten dies nicht zeigen ( $p=0,068$ ) (Ricardi, et al., 2012).

### **4.2.2.4 Einfluss eines kontrollierten Primärtumors**

Auch ein kontrollierter Primärtumor geht mit einem signifikant höheren progressionsfreien Überleben einher, was sich sowohl in der univariaten ( $p<0,001$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p=0,007$ ) zeigte. Lee et al. hingegen fanden kein verbessertes progressionsfreies Überleben bei kontrollierter Erkrankung ( $p=0,077$ ) (Lee, et al., 2018). Einige vergleichbare Studien schlossen lediglich Patienten mit kontrolliertem Primärtumor ein, was für das

Vorhandensein eines Effekts spricht (De Rose, et al., 2016; Garcia-Cabezas, et al., 2015; Navarra, et al., 2014; Norihisa, et al., 2008; Nuyttens, et al., 2015).

### **4.2.2.5 Einfluss von Chemotherapie zwischen der Diagnose pulmonaler Metastasen und der SBRT**

In der univariaten Analyse ( $p=0,001$ ) zeigte sich ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben für Patienten, die keine Chemotherapie zwischen der Diagnose von Lungenmetastasen und der SBRT erhielten. Dies konnte in der multivariaten Analyse ( $p=0,109$ ) nicht bestätigt werden. Andere Autoren wie Lee et al. sahen hierin keinen Einflussfaktor ( $p=0,417$ ) (Lee, et al., 2018). Nuyttens et al. schlossen Patienten aus, die als Primärtherapie der Metastasen eine Chemotherapie erhielten (Nuyttens, et al., 2015).

### **4.2.2.7 Einfluss der biologischen Effektivdosis**

In der univariaten Analyse ( $p=0,034$ ) zeigte sich ein signifikanter Einfluss des BED10-PTVmean auf das progressionsfreie Überleben, der in der multivariaten Analyse ( $p=0,852$ ) jedoch nicht bestätigt werden konnte. Inoue et al. verglichen die applizierten biologischen Effektivitätsdosen von Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach SBRT verstorben waren, mit denen von länger lebenden Patienten. Hierbei zeigte sich ab einem Schwellenwert von 89 Gy ein signifikanter Unterschied sowohl in der univariaten ( $p=0,010$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p=0,025$ ). (Inoue, et al., 2013)

Eine Beeinflussung durch andere Parameter (Karnofsky Performance Status, GTV, Anzahl pulmonaler Metastasen, Kontrollierter Primärtumor, sowie Chemotherapie zwischen der Diagnose der Lungenmetastasen und SBRT) ist hierbei aber nicht auszuschließen. In der Praxis wird gerne eine höhere Dosis appliziert, wenn der Allgemeinzustand des Patienten besser und die Krankheit weniger fortgeschritten ist.

### 4.2.3 Lokale Kontrolle

In der Literatur finden sich sehr gute lokale Kontrollraten, die wir auch in unserer Studie zeigen konnten (Tabelle 31).

**Tabelle 31: Lokale Kontrolle nach SBRT von Lungenmetastasen im Vergleich zu RT-Literaturangaben.**

Autoren, Jahr	n Patienten	n Metastasen	medianes FU [Monate]	Spannweite	x-Jahres-LC [%]		
					1	2	3
(Borm, et al., 2018)	87	129	20,8	0,8-106,1	96	94	94
(De Rose, et al., 2016)	60	90	28	-	-	88,9	88,9
(Garcia-Cabezas, et al., 2015)	44	53	13,3	3,6-46,2	86,7	86,7	-
(Nagai, et al., 2014)	72	-	19	-	-	86,0	-
(Norihsa, et al., 2008)	34	34	27	10-80	-	90,0	-
(Nuyttens, et al., 2015)	30	57	36*	4*-60*	-	79,0	-
(Okunieff, et al., 2006)	49	125	15	4-61	-	-	91,0
(Ricardi, et al., 2012)	61	77	20,4	3-77,4	-	89,0	83,5
(Rieber, et al., 2016)	600**	600***	14,3	0-131,9	90,9	81,2	-
(Rusthoven, et al., 2009)	38	63	15,4	6-48	100	96	-
(Wulf, et al., 2005)	45	56	14	2-85	80,0	-	-
(Lee, et al., 2018)	21****	29	13,7	-	83,5	75,2	-
<b>Diese Arbeit</b>	202	292	14	1-163	93,4	88,0	83,4

\* berechnet ab dem ersten Tag der Strahlentherapie; \*\* insgesamt wurden 700 Patienten ausgewertet, von denen aber lediglich bei 600 Informationen zur lokalen Kontrolle vorlagen; \*\*\* nur die erste bestrahlte Metastase eines Patienten wurde für die Analyse berücksichtigt; \*\*\*\* insgesamt wurden 51 Patienten untersucht, hier sind nur die 21 mittels SBRT behandelten Patienten dargestellt;

Thibault et al. fanden Prädiktionsfaktoren für die lokale Kontrolle wie keine Metastasen eines kolorektalen Karzinoms sowie ein größerer Anteil des PTVs, der mindestens 100% der Dosis erhält (höhere PTV V100) (Thibault, et al., 2014). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Ahmed et al., die mittels eines generierten Radiosensitivitätsindices (RSI) das Ansprechen auf die Bestrahlung voraussagen konnten (Ahmed, et al., 2018).

Nach Untersuchungen von Onishi et al. an primären Lungenkarzinomen ist davon auszugehen, dass für eine effektive lokale Kontrolle Dosen von mindestens 100 Gy am Isocenter nötig sind (Onishi, et al., 2004). Hof et al. zeigten bei der Einzeitbestrahlung von Lungenmetastasen einen Trend zur verbesserten lokalen Kontrolle bei Dosen von mehr als

94 Gy BED (Hof, et al., 2007). Dieses Dosisansprechen in Abhängigkeit der BED10 wie auch von Rieber et al. und Wulf et al. postuliert (Rieber, et al., 2017; Wulf, et al., 2005), konnte jedoch in dieser Arbeit nicht gezeigt werden.

### **4.2.3.1 Einfluss des Alters**

Das Alter zeigt sich in der univariaten Analyse als stetiger Einflussfaktor für die lokale Kontrolle ( $p=0,010$ ). In der multivariaten Analyse hingegen bestätigt sich dies nicht ( $p=0,091$ ).

Auch Rieber et al. untersuchten den Einfluss des Alters auf die lokale Kontrolle. Hier lieferte die univariate Analyse einen p-Wert von 0,265 (Rieber, et al., 2016).

Eine mögliche Erklärung für das Alter als Einfluss auf die lokale Kontrolle wäre eine höhere Compliance in Bezug auf die Nachsorgeuntersuchungen, mehr Bildgebungsuntersuchungen und der längere Nachsorgezeitraum. All diese Umstände lassen einen etwaigen Progress schneller auffallen.

### **4.2.3.2 Einfluss der Anzahl pulmonaler Metastasen**

Sowohl bei univariater ( $p=0,002$ ) als auch bei multivariater Untersuchung ( $p=0,014$ ) ist die Anzahl der pulmonalen Metastasen ein signifikanter Faktor für die lokale Kontrolle. Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Auswertungen von Ricardi et al. ( $p=0,927$ ) und Rieber et al. ( $p=0,346$ ) (Ricardi, et al., 2012; Rieber, et al., 2016).

Dies mag daran liegen, dass Patienten mit mehr als drei Metastasen generell weniger lange leben (Signifikanz sowohl für progressionsfreies Überleben als auch für Gesamtüberleben) und deshalb eine geringere Zeit der lokalen Kontrolle aufweisen können.

#### 4.2.4 Toxizitäten

Analog zu anderen Publikationen konnte eine geringe Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) gezeigt werden (Tabelle 32). Je nach Umfang der erhobenen Nebenwirkungen sind die jeweiligen Raten unterschiedlich hoch. Jain et al. erhoben wie wir auch viele extrapulmonale Nebenwirkungen (Jain, et al., 2013).

**Tabelle 32: Toxizitäten nach SBRT von Lungenmetastasen im Vergleich zu RT-Literaturangaben.**

	n	medianes FU [Monate]	Spannweite	Akute Toxizität Grad					Späte Toxizität Grad	
				1	2	3	4	5	1+2	3+4
(De Rose, et al., 2016)*	60	28	-	-	-	1,7%	-	-	-	1,7%
(Garcia-Cabezas, et al., 2015)	44	13,3	3,6-46,2	2,3%	6,8%	-	-	-	-	-
(Jain, et al., 2013)	54	-	-	83,5%	28%	5,6%	-	-	-	-
(Nagai, et al., 2014)	72	19	-	2,8%	5,6%	-	-	-	-	-
(Navarria, et al., 2014)	76	20	6-45	0	0	-	-	-	80%	-
(Norihsa, et al., 2008)	34	27	10-80	68%	12%	-	-	-	-	3%
(Okunieff, et al., 2006)	49	14,9	3,7-60,9	35%	6,1%	2%	-	-	-	-
(Ricardi, et al., 2012)	61	20,4	3-77,4	-	-	1,6%	-	-	-	-
(Rieber, et al., 2016)	648	14,0	0-131,9	-	≥Grad 2: 9,7%		0,2%		-	-
(Hof, et al., 2007)	61	18,7	-	Schwer klassifizierbar		4,9%	-	-	-	-
(Rusthoven, et al., 2009)	38	15,4	6-48	-	2,6%	8%	-	-	-	-
<b>Diese Arbeit*</b>	202	14	1-163	59,6%	22,3%	2,1%	-	-	57,8%	0,9%

\*nur pulmonale Nebenwirkungen

#### 4.2.4.1 Pneumonitis

In anderen Untersuchungen wurden relativ geringe Pneumonitis-Raten ermittelt (siehe Tabelle 33). Unsere Rate von Grad 2-Pneumonitiden erscheint hier im Vergleich relativ hoch (10,1%). Darin sind alle Patienten enthalten, die bei pulmonalen Symptomen und Veränderungen im CT eine Therapie mit Kortikosteroiden erhielten. Aufgrund von Erfahrungswerten stellten wir hier die Indikation eher großzügig, sodass nicht direkt auf ein gehäuftes Auftreten von symptomatischen Radiopneumonitiden unter unserer Therapie geschlossen werden kann. Unterstützend dazu erlitt nur ein Patient (0,5%) eine Pneumonitis Grad 3. Hier ist unsere Nebenwirkungsrate deutlich geringer als die der anderen Autoren.

**Tabelle 33: Radiopneumonitis nach SBRT von Lungenmetastasen im Vergleich zu RT-Literaturangaben.**

	n	medianes FU [Monate]	Spann- weite	Akute Radiopneumonitis Grad				
				1	2	3	4	5
(De Rose, et al., 2016)*	60	28	-	-	-	1,7%	-	-
(Garcia-Cabezas, et al., 2015)	44	13,3	3,6-46,2	-	6,8%	-	-	-
(Jain, et al., 2013)	54	0,3	0,1-0,3	-	2%	4%	-	-
(Nagai, et al., 2014)	72	19	-	-	5,6%	-	-	-
(Navarria, et al., 2014)	76	20	6-45	-	-	-	-	-
(Ricardi, et al., 2012)	61	20,4	3-77,4	-	3,3%	1,6%	-	-
(Rieber, et al., 2016)	648	14,0	0-131,9	-	≥ Grad 2: 6,5%		0,2%	
(Hof, et al., 2007)	61	18,7	-	schwer klassifizierbar		4,9%	-	-
(Rusthoven, et al., 2009)	38	15,4	6-48	100%	-	2,6%	-	-
Diese Arbeit*	202	14	1-163	12,8%	10,1%	0,5%	-	-

Einen Zusammenhang der Pneumonisiraten mit verschiedenen Plan- und Patientenparametern konnten wir in der explorativen Analyse nicht erkennen. Dhami et al. hingegen konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit eine Pneumonitis zu entwickeln von der Dosis auf den perfundierten Teil der Lunge abhängig ist (Dhami, et al., 2017).



#### **4.2.4.2 Dyspnoe**

Durch die SBRT kam es bei vielen Patienten zu einer Zunahme der Atemnot. Dies beobachteten bereits mehrere Autoren vor uns (Jain, et al., 2013; Norihisa, et al., 2008; Rieber, et al., 2016). Darüber hinaus wurden bei vielen Patienten aufgrund pulmonaler Erkrankungen keine Operationen durchgeführt. Einige Beschwerden, wie die Atemnot (6,9%), bestanden bereits zu Beginn der Therapie. Bei den drei Patienten mit einer akuten Dyspnoe Grad 3 hatte jedoch keiner der Ärzte diese als vorbestehendes Symptom dokumentiert. Dies steht im Gegensatz zum Kollektiv von Nuyttens et al., bei dem bei 4 der 30 bestrahlten Patienten eine Dyspnoe Grad 3 auftrat. Hier hatten 75% bereits vor der Therapie eine Atemnot (zwei Patienten Grad 1, ein Patient Grad 2) angegeben. (Nuyttens, et al., 2015),

Bei unseren drei Patienten mit Dyspnoe Grad 3 ging diese in einem Fall mit Pneumonitis Grad 2 einher, in einem weiteren wurden eine Fibrose sowie neu aufgetretene Lungenmetastasen diagnostiziert. Der dritte hatte zusätzlich einen Pleuraerguss und verstarb an Hämoptoe; eine Obduktion wurde verweigert.

Leider geben die meisten Autoren, die Nebenwirkungen nach SBRT erhoben, keine Dyspnoeraten an. Aus diesem Grund wurde hier keine Tabelle zum Literaturvergleich erstellt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Risiko für eine schwere Dyspnoe mit insgesamt nur drei betroffenen Patienten gering ist.

#### **4.2.5 Patient-reported Outcome**

Es gibt in der Literatur bislang nur wenige Studien, die sich mit Therapieergebnissen befassen, die direkt vom Patienten angegeben werden. Zur Stereotaxie von Lungenmetastasen existieren bislang keine PRO-Daten. Jedoch führten wir an unserer Klinik bereits Studien zur PRO-Erhebung an Patienten mit gutartigen Tumoren wie Akustikusneurinomen und Meningeomen durch. Die Erhebung der Patientenselbstausskunft, bei der ein Großteil der Patienten teilnahm (Meningeome: 95%, Akustikusneurinome: 76%), führte hierbei zu einer Verlängerung der Nachsorgezeiträume und zur Ergänzung der Toxizitäten um die subjektive Sicht des Patienten. (Kessel, Fischer, Oechner, et al., 2017; Kessel, Fischer, Vogel, et al., 2017)

Bei der Bewertung der Patienteneinschätzungen ist zu beachten, dass sie nicht direkt in den üblicherweise von Ärzten dokumentierten Behandlungserfolg übersetzt werden können (Atkinson, et al., 2016). Sie komplementieren diesen eher als ihn vollkommen zu ersetzen (Basch, et al., 2009). Ein Unterschied liegt darin, dass Patienten einen meist um bis zu einer

## Diskussion

Stufe höheren Schweregrad angeben, vor allem bei Nebenwirkungen, die sie subjektiv stark belasten (z.B. Alopezie). Die Patientenselbstauskunft weist eine höhere Korrelation mit der Lebensqualität auf. (Christodoulou, et al., 2014)

Unsere Studie hat aufgrund des langen Zeitraumes nach SBRT sowie der lediglich einmaligen PRO-Erhebung nur eine beschränkte Aussagekraft. Um die Patientenversorgung nachhaltig zu verbessern, wäre eine regelmäßige, elektronische PRO-Erhebung anzustreben. Regelmäßig Umfragen wären ideal, um die Patienten für wichtige klinische Zeichen zu sensibilisieren. So ist man selbst das erste Mal bei der Frage nach einer bestimmten Nebenwirkung vielleicht noch überrascht, beobachtet dann aber seine Symptome in nächster Zeit aufmerksamer. Diese könnte wöchentlich erfolgen, wie von Mendoza et al. beschrieben (Mendoza, et al., 2017). Allerdings ist der Verwaltungs- und organisatorische Aufwand nicht zu unterschätzen. Speziell geschultes medizinisches Hilfspersonal, z.B. Study Nurses, können mit den Patienten mit hohen Beschwerdegraden Rücksprache halten, bereits erste Tipps geben, psychoonkologische Betreuung organisieren sowie bei Bedarf Arztgespräche in die Wege leiten. Dadurch könnten auftretende Nebenwirkungen ohne großen Zeitverzug therapiert werden.

Des Weiteren wird der Einsatz von PRO mittels mobiler und elektronischer Werkzeuge untersucht. Diese Bestrebungen werden unter mHealth und eHealth zusammengefasst. Umfragen unter Patienten und medizinischen Fachpersonal zeigen, dass 88,9% der Gesundheitsberufler eine positive Einstellung zur Telemedizin haben. Auch sind 48,5% der Patienten gewillt, medizinische Informationen mittels einer App an ihre Klinik zu senden. Hierbei zeigen sich auch je nach Alter und Geschlecht große Unterschiede. Bedenken bestehen vor allem bezüglich des Datenschutzes, der Datensicherheit und bei Mangel an Geräten und technischer Erfahrung (Kessel, Vogel, et al., 2017; Kessel, et al., 2016). Eine an unserem Institut entwickelte App zur Abfrage des EORTC QLQ-30 Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde von 81 Patienten getestet. Davon zogen 84% den App-basierten Fragebogen der Papierversion vor (Kessel, et al., 2018).

Basch et al. konnte in einer prospektiven, randomisierten Studie mit 766 metastasierten Krebspatienten beweisen, dass eine Symptomerhebung mittels web-basierter Patientenselbstauskünften mit einem signifikant verlängerten Überleben, verglichen mit der üblichen Betreuung, einhergeht (Basch, et al., 2017). Auch Denis et al. führten eine prospektive, randomisierte Studie durch. Sie ließen Lungenkarzinompatienten an einer wöchentlichen Online-Umfrage teilnehmen und konnten so Rezidive anhand der Symptome fünf Wochen früher diagnostizieren und therapieren (Denis, et al., 2014). Dies führte auch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (12 Monate vs. 19 Monate) (Denis, et al., 2017).

## Diskussion

Eine weitere Möglichkeit wäre es PRO vor dem Nachsorgegespräch mit dem Arzt einzusetzen. Beispielsweise könnte der Patient bereits einen Fragebogen mit Symptomen auf seinem Smartphone oder alternativ als Papierversion ausfüllen, der dann als Grundlage für die Nachsorge dienen könnte. Die kurze Zeit für ein Arztgespräch könnte effektiver zum direkten Nachfragen und Einteilen sowie für die psychosoziale Komponente der Betreuung genutzt werden.

Ein weiterer Schritt hin zur umfassenden Betreuung ist die Entwicklung der sogenannten smart Randomized controlled trials (smartRCTs; technik-unterstützte, randomisierte kontrollierte Studien) (Volkova, et al., 2016). Diese Studien nutzen mobile Apps als Unterstützung zur Datenerhebung. Hierbei können mehr Informationen erhoben werden, als für die eigentlich geplante Auswertung benötigt wird, um auch retrospektiv umfassende Analysen durchführen zu können. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, direkt mit den Patienten kommunizieren zu können und so die Compliance und den Erfolg der Intervention zu erhöhen (Mattila, et al., 2013). Diese Studienart wurde bislang erst in geringer Zahl bei Untersuchungen zu Wohlstandserkrankungen wie Diabetes (Wayne & Ritvo, 2014), Übergewicht (Mattila, et al., 2013) und koronarer Herzerkrankung (Turk-Adawi & Grace, 2014) eingesetzt. Sie besitzt jedoch auch ein enormes Potential für die in Prävalenz und Inzidenz steigenden onkologischen Erkrankungen (RKI, 2016). Hier besteht die große Chance neben der Standarderhebung von Toxizität und Therapieergebnis, auch die umfassende Sicht des Patienten zu erhalten. Schließlich ist es es, dessen Befinden von der Therapie beeinflusst wird. Die Berücksichtigung seines Blickpunkts könnte entscheidend zum Erfolg oder Misserfolg einer Therapie beitragen. Derzeit sind die gesetzlichen Ausgangsvoraussetzungen allerdings nicht ideal. (Vogel, et al., 2017)

## 5 Zusammenfassung

Am Klinikum rechts der Isar stellt die Körperstereotaxie (SBRT) mit 1176 Behandlungen zwischen 2002 und 2018 eine etablierte Behandlungsform dar.

Teil 1 dieser Arbeit befasste sich mit allen Körperstereotaxien. Es wurden 716 Metastasen in 444 Patienten sowie 472 Primärtumoren in 410 Patienten bestrahlt. Hierbei wurde eine Vielzahl an Diagnosen behandelt. Es konnte ein medianes Gesamtüberleben für die Metastasen ermittelt werden: Knochen (20,7 Monate), Lymphknoten (27,7 Monate), Leber (20,3 Monate), Nebennieren (17,0 Monate). Das mediane Gesamtüberleben der Primärtumoren war folgendermaßen: Lunge (24,4 Monate), Leber (40,2 Monate), Pankreas (13,6 Monate), Mamma (47,1 Monate), Prostata (Median nicht erreicht, Mittelwert 70,0 Monate).

Der Vergleich der Überlebensraten mit Literaturwerten zeigte folgendes Ergebnis: Die ermittelten Überlebensraten bei Lebermetastasierung sind mit der Literatur gut vergleichbar, unsere Überlebensraten nach SBRT von Knochenmetastasen sind höher als die Literaturangaben. Hingegen ist bei Nebennieren-, Lungen- und Lymphknotenmetastasen der Literaturvergleich erschwert. Auch die ermittelten Überlebensraten der Primärtumoren sind schwer vergleichbar mit den Literaturwerten (Lunge, Leber, Mamma, Prostata). Lediglich die Überlebensraten beim Pankreaskarzinom sind vergleichbar mit anderen Autoren. In Teil 2 dieser Arbeit wurden 202 Patienten mit stereotaktisch bestrahlten Lungenmetastasen hinsichtlich ihres Überlebens und ihrer Nebenwirkungen analysiert. Das mediane Gesamtüberleben von 20,1 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben von 15,8 Monaten, sowie die lokale Kontrolle nach zwei Jahren von 88% sind schwer vergleichbar mit anderen Publikationen.

Es traten hauptsächlich Nebenwirkungen  $\leq$  Grad 2 (97,9%) auf, lediglich 2,1% litten an schweren Symptomen (Grad 3 und 4). Die Erhebung des Patient-reported Outcome konnte an 90% der lebenden Patienten (n=36) durchgeführt werden. Hierbei gaben die Patienten deutlich mehr Nebenwirkungen an, als von den Medizinern dokumentiert. Insgesamt bestätigte sich jedoch eine gute Verträglichkeit der Lungen-SBRT mit geringen Raten an schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Eine wichtige Fragestellung dieser Arbeit waren Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, sowie die lokale Kontrolle zu finden. Für das Gesamtüberleben wurden folgende prognostische Faktoren gefunden: ein Allgemeinzustand  $\geq$  90 (multivariat  $p < 0,001$ ), ein kleineres Volumen der Metastasen (GTV  $< 7,3$  ml) (multivariat  $p = 0,021$ ),  $\leq 3$  Lungenmetastasen (multivariat  $p < 0,001$ ) und ein kontrollierter Primärtumor (multivariat

## Zusammenfassung

$p < 0,001$ ). Für das progressionsfreie Überleben wurden  $\leq 3$  Lungenmetastasen (multivariat  $p = 0,001$ ) und ein kontrollierter Primärtumor (multivariat  $p = 0,004$ ) als prognostische Faktoren ermittelt. Als einziger Prognosefaktor für die lokale Kontrolle zeigten sich  $\leq 3$  Lungenmetastasen (multivariat  $p = 0,014$ ).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die stereotaktische Körpertherapie eine hochpräzise Methode zur Bestrahlung ist, die zu hervorragenden Behandlungsergebnissen bei guter Langzeitverträglichkeit führt.

## LITERATURVERZEICHNIS

- Ahmed KA, Scott JG, Arrington JA, Naghavi AO, Grass GD, Perez BA, Caudell JJ, Berglund AE, Welsh EA, Eschrich SA, Dilling TJ, Torres-Roca JF. (2018). Radiosensitivity of Lung Metastases by Primary Histology and Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy Using the Genomically Adjusted Radiation Dose. *Journal of Thoracic Oncology*, 13(8), 1121-1127.
- Ali AA, Tawk R, Xiao H, Campbell E, Semykina A, Montero AJ, Mogos M, Diaby V. (2018). Comparative effectiveness of radiotherapy for early-stage hormone receptor-positive breast cancer in elderly women using real-world data. *Cancer Med*.
- Andic F, Izol V, Gokcay S, Arslantas HS, Bayazit Y, Coskun H, Tansug MZ, Sertdemir Y. (2019). Definitive external-beam radiotherapy versus radical prostatectomy in clinically localized high-risk prostate cancer: a retrospective study. *BMC Urology*, 19(1), 3.
- Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett AV, Stover AM, Saracino RM, Rogak LJ, Jewell ST, Matsoukas K, Li Y, Basch E. (2016). The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Supportive Care in Cancer*, 24(8), 3669-3676.
- Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, Schrag D. (2017). Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA*, 318(2), 197-198.
- Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, Scher HI, Schrag D. (2006). Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *The Lancet Oncology*, 7(11), 903-909.
- Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, Appawu M, Iasonos A, Atkinson T, Goldfarb S, Culkin A, Kris MG, Schrag D. (2009). Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(23), 1624-1632.
- Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, Mendoza TR, Hay J, Atkinson TM, Abernethy AP, Bruner DW, Cleeland CS, Sloan JA, Chilukuri R, Baumgartner P, Denicoff A, St Germain D, O'Mara AM, Chen A, Kelaghan J, Bennett AV, Sit L, Rogak L, Barz A, Paul DB, Schrag D. (2014). Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *Journal of the National Cancer Institute*, 106(9).
- Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, Keall P, Lovelock M, Meeks S, Papiez L, Purdie T, Sadagopan R, Schell MC, Salter B, Schlesinger DJ, Shiu AS, Solberg T, Song DY, Stieber V, Timmerman R, Tome WA, Verellen D, Wang L, Yin FF. (2010). Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Medical Physics*, 37(8), 4078-4101.
- 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.
- Borm KJ, Oechsner M, Schiller K, Peeken JC, Dapper H, Munch S, Kroll L, Combs SE, Duma MN. (2018). Prognostic factors in stereotactic body radiotherapy of lung metastases. *Strahlentherapie und Onkologie*.
- Bradley J. (2005). A Review of Radiation Dose Escalation Trials for Non-Small Cell Lung Cancer Within the Radiation Therapy Oncology Group. *Seminars in Oncology*, 32, 111-113.
- Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE, Holmes CE. (2009). Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases: a retrospective cohort study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 4, 13.
- Chance WW, Nguyen QN, Mehran R, Welsh JW, Gomez DR, Balter P, Komaki R, Liao Z, Chang JY. (2017). Stereotactic ablative radiotherapy for adrenal gland metastases: Factors influencing outcomes, patterns of failure, and dosimetric thresholds for toxicity. *Practical Radiation Oncology*, 7(3), e195-e203.

- Christodoulou M, McCloskey P, Stones N, Bayman N, Burt P, Chittalia A, Harris M, Lee L, Pemberton L, Sheikh H, Swindell R, Faivre-Finn C. (2014). Investigation of a Patient Reported Outcome tool to assess radiotherapy-related toxicity prospectively in patients with lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 112(2), 244-249.
- Combs SE, Debus J. (2013). Thoraxorgane. In Wannemacher M, Wenz F, & Debus J (Eds.), *Strahlentherapie* (pp. 557-591). Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Coppage L, Shaw C, Curtis AM. (1987). Metastatic disease to the chest in patients with extrathoracic malignancy. *Journal of Thoracic Imaging*, 2(4), 24-37.
- Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. (2013). Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *Journal 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.
- Crvenkova S. (2018). Survival and Side Effects in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Combination of Chemotherapy and Conformal Radiotherapy. *Open Access Maced J Med Sci*, 6(12), 2323-2327.
- Dail DH. (2008). Metastases to and from the lung. In Tomashefski JF, Cagle PT, Farver CF, & Fraire AE (Eds.), *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology*.
- Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. (2001). The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surgical Oncology*, 10(1-2), 35-42.
- De Rose F, Cozzi L, Navarra P, Ascolese AM, 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)*, 28(1), 13-20.
- Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, Bourgeois H, Senellart H, Tremolieres P, Lizee T, Bennouna J, Urban T, El Khouri C, Charron A, Septans AL, Balavoine M, Landry S, Solal-Celigny P, Letellier C. (2017). Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(9).
- Denis F, Viger L, Charron A, Voog E, Dupuis O, Pointreau Y, Letellier C. (2014). Detection of lung cancer relapse using self-reported symptoms transmitted via an internet web-application: pilot study of the sentinel follow-up. *Supportive Care in Cancer*, 22(6), 1467-1473.
- Dhami G, Zeng J, Vesselle HJ, Kinahan PE, Miyaoka RS, Patel SA, Rengan R, Bowen SR. (2017). Framework for radiation pneumonitis risk stratification based on anatomic and perfused lung dosimetry. *Strahlentherapie und Onkologie*, 193(5), 410-418.
- Diederich S. (2004). Bildgebende Diagnose und Differenzialdiagnose von Lungenmetastasen. *Radiologe*, 44(7), 663-670.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45(2), 228-247.
- Fischer-Valuck BW, Baumann BC, Apicelli A, Rao YJ, Roach M, Daly M, Dans MC, White P, Contreras J, Henke L, Gay H, Michalski JM, Abraham C. (2018). Palliative radiation therapy (RT) for prostate cancer patients with bone metastases at diagnosis: A hospital-based analysis of patterns of care, RT fractionation scheme, and overall survival. *Cancer Med*, 7(9), 4240-4250.
- Fowler JF. (1989). The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *British Journal of Radiology*, 62(740), 679-694.
- Garcia-Cabezas S, Bueno C, Rivin E, Roldan JM, Palacios-Eito A. (2015). Lung metastases in oligometastatic patients: outcome with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Clinical & Translational Oncology*, 17(8), 668-672.
- Gilbert HA, Kagan AR. (1976). Metastases: incidence, detection and evaluation without histologic confirmation. In Weiss L (Ed.), *Fundamental Aspects of Metastasis* (pp. 385-401). Amsterdam-Oxford: North-Holland Publishing Company.

- Gonzalez-San Segundo C, Jove J, Zapatero A, Pastor-Peidro J, Vazquez ML, Casana M, Mengual JL, Gomez-Caamano A, Gomez-Iturriaga A, Vallejo C, Henriquez I, Munoz-Garcia JL, Clemente J, Porrás M, Collado E, Ossola G, Villafranca E, Cabeza MA, Lopez-Torrecilla J. (2019). Survival after biochemical failure in prostate cancer treated with radiotherapy: Spanish Registry of Prostate Cancer (RECAP) database outcomes. *Clinical & Translational Oncology*.
- Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, Sauer O, Deutschen Gesellschaft für R. (2014). Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 190(1), 26-33.
- Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, Tanadini-Lang S, Lartigau E, Mendez Romero A, Senan S, Verellen D. (2017). ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 124(1), 11-17.
- Guckenberger M, Heilman K, Wulf J, Mueller G, Beckmann G, Flentje M. (2007). Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study. *Radiotherapy and Oncology*, 85(3), 435-442.
- Günther RW. (1992). Percutaneous Interventions in the Thorax. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 3(2), 379-390.
- Hellman S, Weichselbaum RR. (1995). Oligometastases. *Journal 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*, 183(12), 673-678.
- ICRU. (1993). *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. Retrieved from Bethesda, Maryland:
- ICRU. (1999). *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)*. Retrieved from Bethesda, Maryland:
- Inoue T, Oh RJ, 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.
- Irmisch A, Huelsken J. (2013). Metastasis: New insights into organ-specific extravasation and metastatic niches. *Experimental Cell Research*, 319(11), 1604-1610.
- Jain S, Poon I, Soliman H, Keller B, Kim A, Lochray F, Yeung L, Cheung P. (2013). Lung stereotactic body radiation therapy (SBRT) delivered over 4 or 11 days: a comparison of acute toxicity and quality of life. *Radiotherapy and Oncology*, 108(2), 320-325.
- Janssen S, Kaesmann L, Rudat V, Rades D. (2016). A scoring system for predicting the survival prognosis of patients receiving stereotactic body radiation therapy (SBRT) for 1-3 lung metastases. *Lung*, 194(4), 631-635.
- Kang JK, Kim MS, Kim JH, Yoo SY, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Seo YS, Lee DH, Kang HJ, Kim YH, Shin US. (2010). Oligometastases confined one organ from colorectal cancer treated by SBRT. *Clinical and Experimental Metastasis*, 27(4), 273-278.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. (1949). The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In MacLeod CM (Ed.), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents* (pp. 191-205). New York: Columbia University Press.
- Katoh N, Onishi H, Uchinami Y, Inoue T, Kuriyama K, Nishioka K, Shimizu S, Komiyama T, Miyamoto N, Shirato H. (2018). Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy and General Stereotactic Body Radiotherapy for Adrenal Metastasis in Patients With Oligometastasis. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 17, 1533033818809983.
- Kersjes W, Mayer E, Buchenroth M, Schunk K, Fouda N, Cagil H. (1997). Diagnosis of pulmonary metastases with turbo-SE MR imaging. *European Radiology*, 7(8), 1190-1194.
- Kessel KA, Fischer H, Oechner M, Zimmer C, Meyer B, Combs SE. (2017). High-precision radiotherapy for meningiomas : Long-term results and patient-reported outcome (PRO). *Strahlentherapie und Onkologie*, 193(11), 921-930.



- Kessel KA, Fischer H, Vogel MM, Oechsner M, Bier H, Meyer B, Combs SE. (2017). Fractionated vs. single-fraction stereotactic radiotherapy in patients with vestibular schwannoma : Hearing preservation and patients' self-reported outcome based on an established questionnaire. *Strahlentherapie und Onkologie*, 193(3), 192-199.
- Kessel KA, Vogel MM, Alles A, Dobiasch S, Fischer H, Combs SE. (2018). Mobile App Delivery of the EORTC QLQ-C30 Questionnaire to Assess Health-Related Quality of Life in Oncological Patients: Usability Study. *JMIR Mhealth Uhealth*, 6(2), e45.
- Kessel KA, Vogel MM, Kessel C, Bier H, Biedermann T, Friess H, Herschbach P, von Eisenhart-Rothe R, Meyer B, Kiechle M, Keller U, Peschel C, Schmid RM, Combs SE. (2017). Mobile Health in Oncology: A Patient Survey About App-Assisted Cancer Care. *JMIR Mhealth Uhealth*, 5(6), e81.
- Kessel KA, Vogel MME, Schmidt-Graf F, Combs SE. (2016). Mobile Apps in Oncology: A Survey on Health Care Professionals' Attitude Toward Telemedicine, mHealth, and Oncological Apps. *Journal of Medical Internet Research*, 18(11), e312.
- Kim JW, Kim DY, Han KH, Seong J. (2018). Phase I/II trial of helical IMRT-based stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease*.
- Kirsch M, Mitchell SA, Dobbels F, Stussi G, Basch E, Halter JP, De Geest S. (2015). Linguistic and content validation of a German-language PRO-CTCAE-based patient-reported outcomes instrument to evaluate the late effect symptom experience after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *European Journal of Oncology Nursing*, 19(1), 66-74.
- Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, Mitchell SA. (2016). Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 35, 67-73.
- Kühl H. (2015). Radiologische Diagnostik von pulmonalen Metastasen. In Limmer S (Ed.), *Lungenmetastasen*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Lavallee DC, Chenok KE, Love RM, Petersen C, Holve E, Segal CD, Franklin PD. (2016). Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Health Care To Engage Patients And Enhance Care. *Health Affairs*, 35(4), 575-582.
- Lazzari G, Terlizzi A, Leo MG, Silvano G. (2019). Tumor grade and molecular subtypes on local control in breast cancer radiotherapy: Does fractionation really matter? A retrospective control study group. *Clin Transl Radiat Oncol*, 15, 7-12.
- Lee YH, Kang KM, Choi HS, Ha IB, Jeong H, Song JH, Jang IS, Kim SH, Lee JW, Rhee DY, Jeong BK. (2018). Comparison of stereotactic body radiotherapy versus metastasectomy outcomes in patients with pulmonary metastases. *Thorac Cancer*, 9(12), 1671-1679.
- Leksell L. (1951). The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 102(4), 316-319.
- Li YJ, Huang GL, Sun XL, Zhao XC, Li ZG. (2016). The combination therapy of high-intensity focused ultrasound with radiotherapy in locally advanced pancreatic carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, 14, 60.
- Limmer S. (2015). Therapeutische Optionen der Metastasenbehandlung. In Limmer S (Ed.), *Lungenmetastasen* (pp. 52-64). Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Lodeweges JE, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Groen HJM, Langendijk JA, Widder J. (2017). Long-term Outcome of Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(9), 1442-1445.
- Ma N, Wang Z, Zhao J, Long J, Xu J, Ren Z, Jiang G. (2017). Improved Survival in Patients with Resected Pancreatic Carcinoma Using Postoperative Intensity-Modulated Radiotherapy and Regional Intra-Arterial Infusion Chemotherapy. *Medical Science Monitor*, 23, 2315-2323.
- Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, Peddada A, Sundararaman S, D'Ambrosio D, Sharma S, Perry D, Kolker J, Davis J. (2018). Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch(R) Patient Registry. *Radiation Oncology (London, England)*, 13(1), 26.

- Manabe Y, Shibamoto Y, Baba F, Yanagi T, Iwata H, Miyakawa A, Murai T, Okuda K. (2018). Definitive radiotherapy for hilar and/or mediastinal lymph node metastases after stereotactic body radiotherapy or surgery for stage I non-small cell lung cancer: 5-year results. *Jpn J Radiol.*
- Matsuo Y, Takayama K, Nagata Y, Kunieda E, Tateoka K, Ishizuka N, Mizowaki T, Norihisa Y, Sakamoto M, Narita Y, Ishikura S, Hiraoka M. (2007). Interinstitutional variations in planning for stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68(2), 416-425.
- Mattila E, Orsama AL, Ahtinen A, Hopsu L, Leino T, Korhonen I. (2013). Personal health technologies in employee health promotion: usage activity, usefulness, and health-related outcomes in a 1-year randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth*, 1(2), e16.
- McCormack PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, Rusch VW, Zakowski M, Ginsberg RJ. (1996). Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Annals of Thoracic Surgery*, 62(1), 213-216; discussion 216-217.
- Mcunu ANS, Pass HI. (2003). Metastatic Cancer to the Lung. In Saclarides TJ, Millikan KW, & V. GC (Eds.), *Surgical Oncology* (pp. 176-185). New York: Springer.
- Mendoza TR, Dueck AC, Bennett AV, Mitchell SA, Reeve BB, Atkinson TM, Li Y, Castro KM, Denicoff A, Rogak LJ, Piekarz RL, Cleeland CS, Sloan JA, Schrag D, Basch E. (2017). Evaluation of different recall periods for the US National Cancer Institute's PRO-CTCAE. *Clinical Trials (London, England)*, 14(3), 255-263.
- Müller KM, Respondek M. (1990). Pulmonary metastases: Pathological anatomy. *Lung*, 168(S1), 1137-1144.
- Munden RF, Erasmus JJ, Wahba H, Fineberg NS. (2010). Follow-up of small (4 mm or less) incidentally detected nodules by computed tomography in oncology patients: a retrospective review. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(12), 1958-1962.
- Nagai A, Shibamoto Y, Yoshida M, Inoda K, Kikuchi Y. (2014). Safety and efficacy of intensity-modulated stereotactic body radiotherapy using helical tomotherapy for lung cancer and lung metastasis. *Biomed Res Int*, 2014, 473173.
- Navarria P, Ascolese AM, Tomatis S, Cozzi L, De Rose F, 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.
- NCI. (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.03. Retrieved 15.01.2019 [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
- 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 JJ, van der Voort van Zyp NC, Verhoef C, Maat A, van Klaveren RJ, van der Holt B, Aerts J, Hoogeman M. (2015). Stereotactic body radiation therapy for oligometastases to the lung: a phase 2 study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 91(2), 337-343.
- Okunieff P, Petersen AL, Philip A, Milano MT, Katz AW, Boros L, Schell MC. (2006). Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncologica*, 45(7), 808-817.
- Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, Yamashita T, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Hirokawa Y, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K. (2004). Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*, 101(7), 1623-1631.
- Pasqualetti F, Montrone S, Vivaldi C, Zani M, Fedele D, Fornaro L, Pasqualetti G, Salvatore L, Manfredi B, Laliscia C, Coraggio G, Gonnelli A, Loupakis F, Masi G, Sainato A, Monzani F, Falcone A, Paiar F. (2017). Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Lung Oligometastases from Colorectal Cancer. *Anticancer Research*, 37(1), 315-319.

- Peus D, Newcomb N, Hofer S. (2013). Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13, 72.
- 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. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 126(3), 732-739.
- Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Ragona R, Mantovani C, Giglioli F, Botticella A, Ciammella P, Iftode C, Buffoni L, Ruffini E, Scagliotti GV. (2012). Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer*, 75(1), 77-81.
- Rieber J, Abbassi-Senger N, Adebahr S, Andratschke N, Blanck O, Duma M, Eble MJ, Ernst I, Flentje M, Gerum S, Hass P, Henkenberens C, Hildebrandt G, Imhoff D, Kahl H, Klass ND, Krempien R, Lohaus F, Lohr F, Petersen C, Schrade E, Streblov J, Uhlmann L, Wittig A, Sterzing F, Guckenberger M. (2017). Influence of Institutional Experience and Technological Advances on Outcome of Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Lung Disease. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 98(3), 511-520.
- Rieber J, Streblov J, Uhlmann L, Flentje M, Duma M, Ernst I, Blanck O, Wittig A, Boda-Heggemann J, Krempien R, Lohaus F, Klass ND, Eble MJ, Imhoff D, Kahl H, Petersen C, Gerum S, Henkenberens C, Adebahr S, Hass P, Schrade E, Wendt TG, Hildebrandt G, Andratschke N, Sterzing F, Guckenberger M. (2016). Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group "stereotactic radiotherapy". *Lung Cancer*, 97, 51-58.
- Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. (2018). The role of external beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma patients with lymph node metastasis: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Management and Research*, Volume 10, 3305-3315.
- RKI. (2016). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Retrieved from [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile).
- Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, Pugh TJ, Kane M, Gaspar LE, Scheffer TE. (2009). Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 27(10), 1579-1584.
- Saegesser F, Besson A, Kafai F. (1970). Pulmonary cold lesions and metastases. In Saegesser F & Pettralar J (Eds.), *Surgical Oncology* (pp. 539-610). Baltimore: Williams & Wilkins.
- 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. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 124(5), 1007-1013.
- Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, Malik R, Mehta N, Yenice KM, Villaflor VM, Stadler WM, Hoffman PC, Cohen EE, Connell PP, Haraf DJ, Vokes EE, Hellman S, Weichselbaum RR. (2012). Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer*, 118(11), 2962-2970.
- Scorsetti M, Comito T, Clerici E, Franzese C, Tozzi A, Iftode C, Di Brina L, Navarra P, Mancosu P, Reggiori G, Fogliata A, Tomatis S, Torzilli G, Cozzi L. (2018). Phase II trial on SBRT for unresectable liver metastases: long-term outcome and prognostic factors of survival after 5 years of follow-up. *Radiation Oncology (London, England)*, 13(1), 234.
- Shrimali RK, Nallathambi C, Saha A, Das A, Prasath S, Mahata A, Arun B, Mallick I, Achari R, Dabkara D, Thambudorai R, Chatterjee S. (2018). Radical radiotherapy or chemoradiotherapy for inoperable, locally advanced, non-small cell lung cancer: Analysis of patient profile, treatment approaches, and outcomes for 213 patients at a tertiary cancer center. *Indian Journal of Cancer*, 55(2), 125-133.
- Smith AW, Mitchell SA, C KDA, Moy C, Riley WT, Wagster MV, E MW. (2016). News from the NIH: Person-centered outcomes measurement: NIH-supported measurement systems to evaluate self-assessed health, functional performance, and symptomatic toxicity. *Translational Behavioral Medicine*, 6(3), 470-474.

- Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. (2012). Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 30(4), 419-425.
- Steeg PS. (2006). Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nature Medicine*, 12(8), 895-904.
- Stera S, Balermipas P, Chan MKH, Huttenlocher S, Wurster S, Keller C, Imhoff D, Rades D, Dunst J, Rodel C, Hildebrandt G, Blanck O. (2018). Breathing-motion-compensated robotic guided stereotactic body radiation therapy : Patterns of failure analysis. *Strahlentherapie und Onkologie*, 194(2), 143-155.
- Strohkamp S, Gemoll T, Habermann JK, Limmer S. (2015). Epidemiologie, Genese und Metastasierung von Lungenmetastasen. In Limmer S (Ed.), *Lungenmetastasen*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Tanadini-Lang S, Rieber J, Filippi AR, Fode MM, Streblov J, Adebahr S, Andratschke N, Blanck O, Boda-Heggemann J, Duma M, Eble MJ, Ernst I, Flentje M, Gerum S, Hass P, Henkenberens C, Hildebrandt G, Imhoff D, Kahl H, Klass ND, Krempien R, Lohaus F, Petersen C, Schrade E, Wendt TG, Wittig A, Hoyer M, Ricardi U, Sterzing F, Guckenberger M. (2017). Nomogram based overall survival prediction in stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic lung disease. *Radiotherapy and Oncology*, 123(2), 182-188.
- Thibault I, Poon I, Yeung L, Eler 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)*, 26(11), 713-719.
- Timmerman R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Ibbott G, Martin E, Abdulrahman R, Swann S, Fowler J, Choy H. (2006). Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: Multicenter clinical trials using Stereotactic Body Radiation Therapy in lung cancer. *Acta Oncologica*, 45(7), 779-786.
- Turk-Adawi K, Grace SL. (2014). Smartphone-based cardiac rehabilitation. *Heart*, 100(22), 1737-1738.
- Valakh V, Gresswell S, Kirichenko A. (2018). Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma with Severe Cirrhosis and Ineligibility for Transplant. *Anticancer Research*, 38(12), 6815-6820.
- Valastyan S, Weinberg RA. (2011). Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 147(2), 275-292.
- van der Velden JM, van der Linden YM, Versteeg AL, Verlaan JJ, Sophie Gerlich A, Pielkenrood BJ, Kasperts N, Verkooijen HM. (2018). Evaluation of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases: a prospective cohort study. *J Radiat Oncol*, 7(4), 325-333.
- Vogel MM, Combs SE, Kessel KA. (2017). mHealth and Application Technology Supporting Clinical Trials: Today's Limitations and Future Perspective of smartRCTs. *Frontiers in Oncology*, 7, 37.
- Volkova E, Li N, Dunford E, Eyles H, Crino M, Michie J, Ni Mhurchu C. (2016). "Smart" RCTs: Development of a Smartphone App for Fully Automated Nutrition-Labeling Intervention Trials. *JMIR Mhealth Uhealth*, 4(1), e23.
- Walther HE. (1937). Untersuchungen über Krebsmetastasen. *Zeitschrift für Krebsforschung*, 46(1), 313-333.
- Wayne N, Ritvo P. (2014). Smartphone-enabled health coach intervention for people with diabetes from a modest socioeconomic strata community: single-arm longitudinal feasibility study. *Journal of Medical Internet Research*, 16(6), e149.
- Weiss L, Gilbert HA. (1978). Patterns of Pulmonary Metastasis - Introduction. In Weiss L & Gilbert HA (Eds.), *Pulmonary Metastasis* (pp. 100-103). The Hague, Boston, London: Martinus Nijhoff Medical Division.

- Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJ, Langendijk JA. (2013). Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiotherapy and Oncology*, 107(3), 409-413.
- Wimmer T, Ortmann O, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Koelbl O, Inwald EC. (2019). Adherence to guidelines and benefit of adjuvant radiotherapy in patients with invasive breast cancer: results from a large population-based cohort study of a cancer registry. *Archives of Gynecology and Obstetrics*.
- Wulf J, Baier K, Mueller G, Flentje MP. (2005). Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiotherapy and Oncology*, 77(1), 83-87.
- Xiong W, Xu Q, Xu Y, Sun C, Li N, Zhou L, Liu Y, Zhou X, Wang Y, Wang J, Bai S, Lu Y, Gong Y. (2014). Stereotactic body radiation therapy for post-pulmonary lobectomy isolated lung metastasis of thoracic tumor: survival and side effects. *BMC Cancer*, 14, 719.
- Yesner R, Carter D. (1982). Pathology of carcinoma of the lung. Changing patterns. *Clinics in Chest Medicine*, 3(2), 257-289.
- Yeung R, Hamm J, Liu M, Schellenberg D. (2017). Institutional analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lymph node metastases. *Radiation Oncology (London, England)*, 12(1), 105.
- Zehentmayr F, Sprenger M, Rettenbacher L, Wass R, Porsch P, Fastner G, Pirich C, Studnicka M, Sedlmayer F. (2019). Survival in early lung cancer patients treated with high dose radiotherapy is independent of pathological confirmation. *Thorac Cancer*.
- Zhang WY, Li HF, Su M, Lin RF, Chen XX, Zhang P, Zou CL. (2016). A Simple Scoring System Predicting the Survival Time of Patients with Bone Metastases after RT. *PloS One*, 11(7), e0159506.
- Zhang Y, Xiao JP, Zhang HZ, Yin WB, Hu YM, Song YX, Zhang K, Liao ZX, Li YX. (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 (Engl.)*, 124(24), 4132-4137.

## ANHANG

### Erfassung von Gesundheitsparametern zur Unterstützung der Nachsorge

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, indem Sie die Antwort ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

1. In den letzten 7 Tagen: Wie stark waren Ihre Schmerzen im schlimmsten Fall?

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

2. In den letzten 7 Tagen: Wie stark waren Ihre Müdigkeit oder Erschöpfung im schlimmsten Fall?

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

3. In den letzten 7 Tagen: Wie stark war Ihre Übelkeit im schlimmsten Fall?

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

4. In den letzten 7 Tagen: Wie stark ausgeprägt waren Ihre Hautverbrennungen nach der Bestrahlung im schlimmsten Fall?

rote, juckende, schuppige oder sich ablösende Haut im Bestrahlungsfeld (ähnlich eines Sonnenbrandes)

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

5. In den letzten 7 Tagen: Hatten Sie eine ungewöhnliche, dunkle Veränderung der Haut? (erhöhte Pigmentierung der Haut)

<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
--------------------------	----------------------------

6. In den letzten 7 Tagen: Wie stark geschwollen waren Ihre Arme oder Beine im schlimmsten Fall?

(auch Ödem genannt)

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

7. In den letzten 7 Tagen: Wie stark hatten Sie eine Taubheit oder ein Kribbeln in Händen oder Füßen im schlimmsten Fall?

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

8. In den letzten 7 Tagen: Wie stark waren Ihre Probleme beim Ausführen von Bewegungen im schlimmsten Fall?

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

**Abbildung 23: Vorderseite des eigens erstellten Fragebogens zur Erhebung des Patient-reported Outcome.**

## Anhang

9. In den letzten 7 Tagen: Wie stark haben Sie unabsichtlich an Gewicht verloren?

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

10. In den letzten 7 Tagen: Wie stark waren Ihre Schwierigkeiten beim Schlucken im schlimmsten Fall?

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

11. In den letzten 7 Tagen: Wie stark war Ihre Kurzatmigkeit im schlimmsten Fall?

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

12. In den letzten 7 Tagen: Wie stark war Ihr Husten im schlimmsten Fall?

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

13. In den letzten 7 Tagen: Wie stark war Ihre Mundtrockenheit im schlimmsten Fall?

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

14. In den letzten 7 Tagen: Wie stark war Ihre Heiserkeit im schlimmsten Fall?

<input type="radio"/> Gar nicht	<input type="radio"/> Ein wenig	<input type="radio"/> Mäßig	<input type="radio"/> Ziemlich	<input type="radio"/> Sehr
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	----------------------------

15. In den letzten 7 Tagen: Welche anderen Beschwerden hatten Sie? Wie stark waren diese im schlimmsten Fall?

<input type="radio"/> Keine	<input type="radio"/> Andere: _____
-----------------------------	--

16. Haben Sie seit dem letzten Besuch bei uns neue Therapien erhalten?

<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja: _____
----------------------------	------------------------------------

17. Wenn ja, welche neuen Therapien haben Sie erhalten?

<input type="radio"/> Bestrahlung	<input type="radio"/> Chemotherapie	<input type="radio"/> Operation	<input type="radio"/> Antikörpertherapie	<input type="radio"/> andere Therapie
-----------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------	--	---------------------------------------

18. Wenn ja, weshalb erhalten Sie eine neue Therapie?

<input type="radio"/> Rezidiv des Tumors	<input type="radio"/> Rezidiv einer bereits bestrahlten Metastase	<input type="radio"/> Neue Erkrankung/Metastase Wo? _____
--	---	--

**Abbildung 24: Rückseite des eigens erstellten Fragebogens zur Erhebung des Patient-reported Outcome.**

**Tabelle 34: Symptomeinteilung anhand der CTCAE-Kriterien Übersicht über die erfassten Nebenwirkungen bei Patienten mit SBRT von Lungenmetastasen. (NCI, 2010)**

Symptome	CTCAE °1	CTCAE °2	CTCAE °3	CTCAE °4
<b>Schmerzen</b>	milder Schmerz	moderater Schmerz; Einschränkung der iATL	schwerer Schmerz, Einschränkung der svATL	-
<b>Fatigue</b>	Fatigue, durch Ruhe erleichtert	Fatigue, durch Ruhe nicht erleichtert; Einschränkung der iATL	Fatigue, durch Ruhe nicht erleichtert; Einschränkung der svATL	-
<b>Nausea</b>	Appetitverlust ohne Änderung der Essgewohnheiten	orale Aufnahme verringert ohne wesentlichen Gewichtsverlust, Dehydratation oder Mangelernährung	unzureichende orale kalorische oder flüssige Aufnahme; Sondenernährung; Totale Parenterale Ernährung (TPE) oder Krankenhauseinweisung angezeigt	-
<b>Radiodermatitis</b>	schwache Rötung oder trockene Hautschuppung	mäßiges bis ausgeprägtes Erythem; ungleichmäßige feuchte Desquamation, überwiegend auf Hautfalten beschränkt; mäßiges Ödem	Feuchte Desquamation außerhalb von Hautfalten, erhöhte Blutungsneigung durch geringes Trauma oder Abschürfung	Hautnekrose oder Ulzeration der gesamten Kutis; Blutungen; Hauttransplantation
<b>Hyperpigmentierung</b>	Hyperpigmentierung <10% der Körperoberfläche; nicht assoziiert mit psychosozialen Auswirkungen	Hyperpigmentierung >10% der Körperoberfläche; assoziiert mit psychosozialen Auswirkungen	-	-
<b>Ödeme</b>	Wassereinlagerung in einem bestimmten Gebiet, keine Behinderung oder funktionelle Beeinträchtigung	moderate Wassereinlagerungen, Intervention angezeigt; Einschränkung der iATL	starke Wassereinlagerungen, Intervention angezeigt; Einschränkung der svATL	-
<b>Strahlennekrose</b>	asymptomatisch oder leichte Symptome; lediglich klinische oder diagnostische	moderate Symptome; Einschränkung der iATL	schwere Symptome; Einschränkung der svATL	lebensbedrohliche Folgen; operative Intervention dringlich angezeigt



	Beobachtung; Intervention nicht angezeigt			
<b>sensorische Störungen</b>	milde sensorische Störung	moderate sensorische Störung; Einschränkung der iATL	schwere sensorische Einschränkung; Limitierung der svATL	
<b>motorische Störungen</b>	milde motorische Störung	moderate motorische Störung; Einschränkung der iATL	schwere sensorische Einschränkung; Limitierung der svATL	
<b>Gewichtsverlust</b>	5 -10% vom Ausgangswert	10-20% vom Ausgangswert	≥20% vom Ausgangswert	-
<b>Lungenfibrose</b>	milde Hypoxämie; radiologische Lungenfibrose in <25% des Lungenvolumens	moderate Hypoxämie; Hinweis auf pulmonale Hypertension; radiologische Lungenfibrose in 25-50%	schwere Hypoxämie; Hinweis auf Rechtsherzversagen; radiologisch Lungenfibrose in >50-75%	lebensbedrohliche Folgen; Intubation zur Atmungsunterstützung angezeigt; radiologisch Lungenfibrose mit >75% Honigwabebildung
<b>Pneumonitis</b>	asymptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Feststellung; keine Intervention angezeigt	symptomatisch; medizinische Intervention angezeigt; Einschränkung der iATL	schwere Symptome; Einschränkung der svATL; Sauerstoff benötigt	lebensbedrohliche Störung der Atmung; Intervention dringend angezeigt (z. B. Tracheotomie oder Intubation)
<b>Dysphagie</b>	symptomatisch, fähig normale Speisen zu essen	symptomatisch und geändertes Essen/Schlucken	schwerwiegend geändertes Essen/Schlucken; Sondenernährung oder TPE oder Krankenhauseinweisung angezeigt	lebensbedrohliche Folgen; operative Intervention dringlich angezeigt
<b>Dyspnoe</b>	Atemnot bei moderater Anstrengung	Atemnot bei minimaler Anstrengung; Einschränkung der iATL	Atemnot in Ruhe; Einschränkung der svATL	lebensbedrohliche Folgen; dringliche Intervention angezeigt
<b>Husten</b>	milde Symptome; rezeptfreie Intervention angezeigt	moderate Symptome, medizinische Intervention angezeigt; Einschränkung der iATL	schwere Symptome; Einschränkung der svATL	-

## Anhang

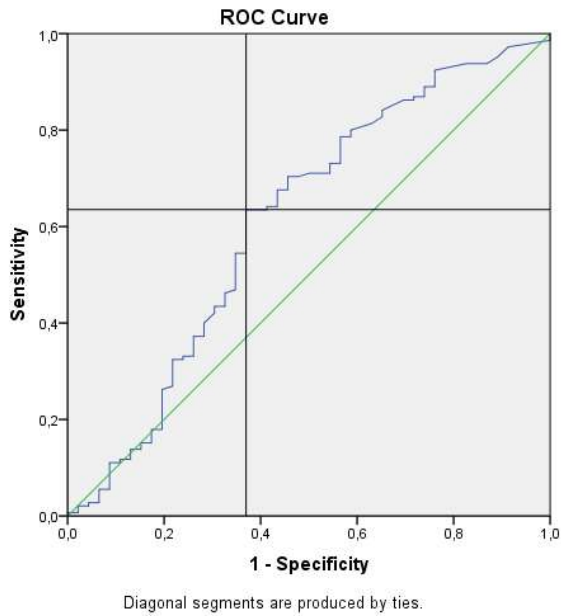
---

<b>Heiserkeit</b>	milde oder intermittierende Stimmveränderung; vollkommen verständlich; verschwindet von selbst	moderate oder anhaltende Stimmveränderungen; mehrere Wiederholungen nötig aber am Telefon verständlich; medizinische Einschätzung angezeigt	schwere Stimmveränderungen einschließlich hauptsächlich geflüsterter Sprache	-
-------------------	--	---	--	---

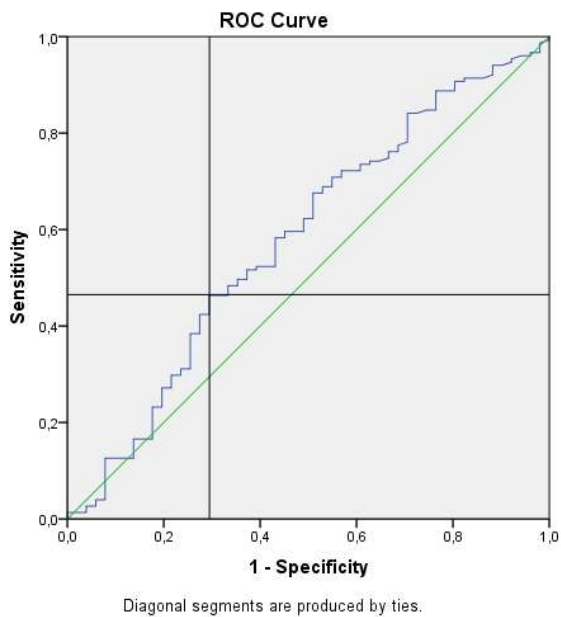
---

ATL: Aktivität des täglichen Lebens; iATL: instrumentelle ATL (Kochen, Einkaufen, Telefonieren, etc.); svATL: selbstversorgende ATL (An- und Ausziehen, Waschen, selbstständiges Essen, Toilettenbenutzung, Medikamenteneinnahme)

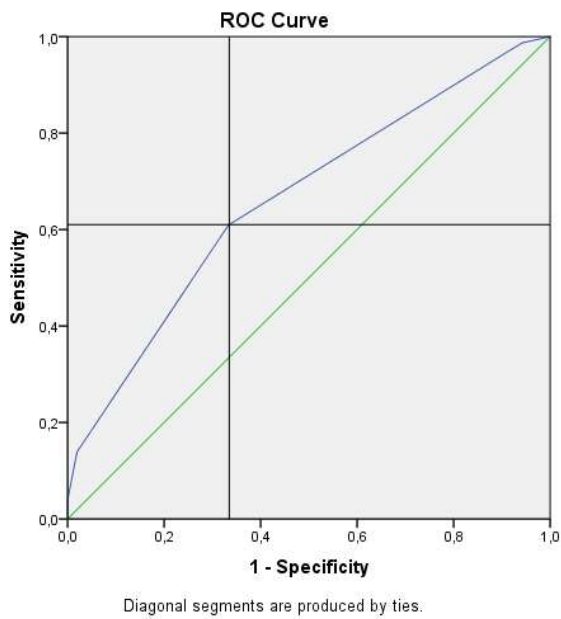
Jedes Symptom wurde anhand der aufgeführten Kriterien klassifiziert. Ein Semikolon (;) bedeutet ‚oder‘ innerhalb einer Gradbeschreibung. Nicht vorhandene Grade sind mit einem Mittestrich (-) gekennzeichnet.



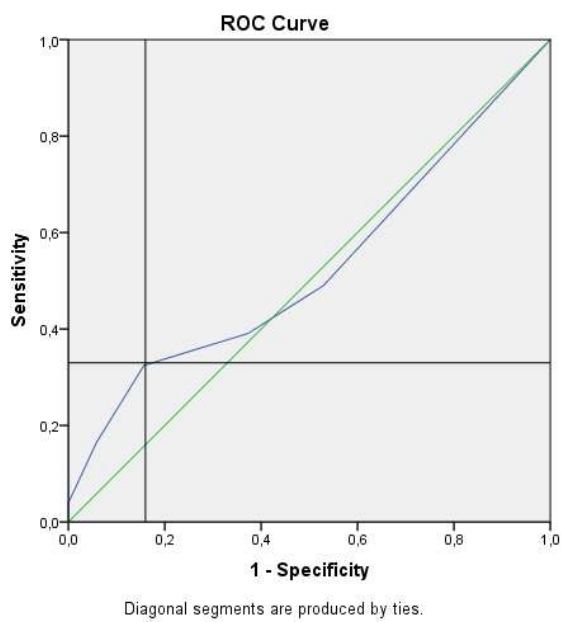
**Abbildung 25: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung beim GTV**  
Schwellenwert von 7,3 ml: 1-Spezifität = 0,37; Sensitivität = 0,635.



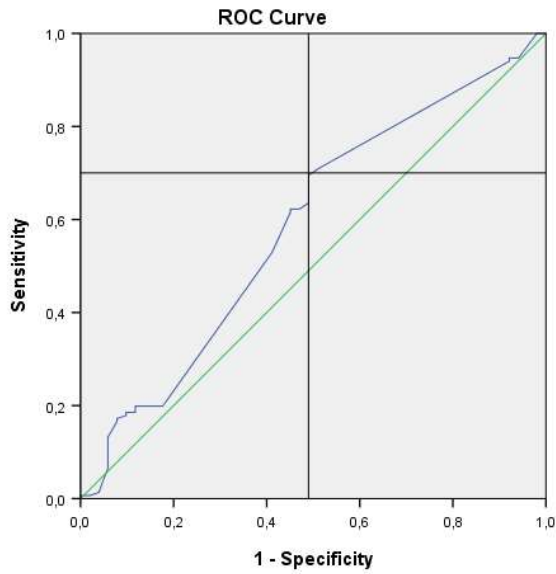
**Abbildung 26: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung beim PTV**  
Schwellenwert von 54,8 ml: 1 - Spezifität = 0,295; Sensitivität = 0,4651.



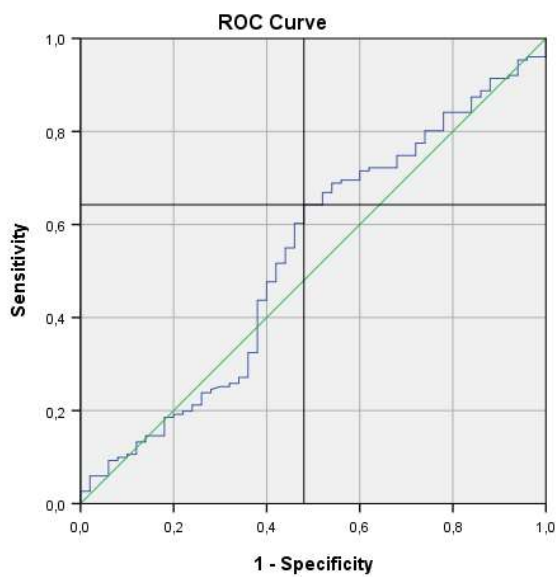
**Abbildung 27: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung beim KPS Schwellenwert von 90: 1 - Spezifität = 0,335; Sensitivität = 0,61.**



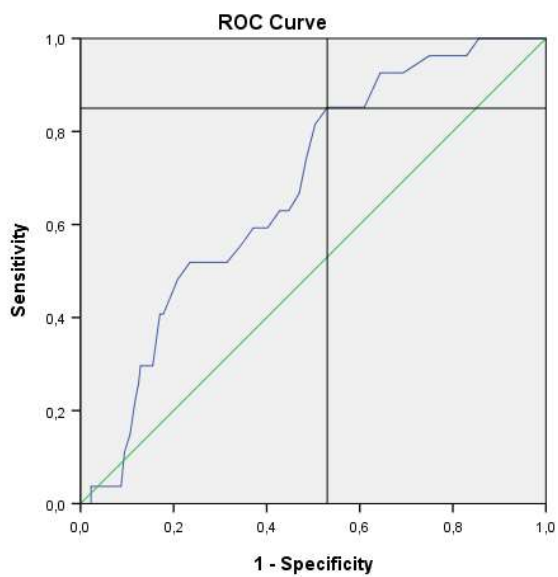
**Abbildung 28: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung für die Anzahl an Lungenmetastasen Schwellenwert von 3: 1-Spezifität = 0,16; Sensitivität = 0,33.**



**Abbildung 29: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung bei der BED10-IsodoseSchwellenwert von 79,7 Gy: 1-Spezifität = 0,51; Sensitivität = 0,709.**



**Abbildung 30: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung bei der BED10-PTVmean Schwellenwert von 118,3 Gy: 1-Spezifität = 0,480; Sensitivität = 0,642.**



Diagonal segments are produced by ties.

**Abbildung 31: ROC-Kurve zur Schwellenwertbestimmung beim Alter Schwellenwert von 72: 1-Spezifität = 0,61; Sensitivität = 0,852.**

## **DANKSAGUNG**

Zu guter Letzt möchte ich mich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen und dem Abschluss der Arbeit beitrugen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Stephanie Combs, die mir dieses Forschungsprojekt überließ. Von ihr erhielt ich Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit und die Einbettung in das akademische Umfeld. Auch ermöglichte sie mir, meine Forschungsergebnisse der Fachöffentlichkeit vorzustellen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Kerstin Eitz bedanken, die mich als Mentorin unterstützte und wesentlich zum Fortschritt des Forschungsprojektes beitrug. Dank ihrer Anmerkungen sowie der Mühe und Zeit, die sie in meine Unterstützung steckte, konnte ich der Arbeit den letzten Schliff verpassen.

Ein großes Dankeschön möchte ich an das gesamte Team der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar für die Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei verschiedenen Fragestellungen aussprechen.

Ein abschließender Dank gilt allen Patienten, die sich zur Teilnahme bereit erklärten. Ohne sie wäre dieses Projekt nicht durchführbar gewesen.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern und Sebastian für die Ermutigung und den Rückhalt während der Arbeit an dieser Dissertation bedanken, sowie Maria und Theresa für das Korrektur lesen.

