

**Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. M. Flentje**

**Die stereotaktische Bestrahlung von Lungenmetastasen am Universitätsklinikum  
Würzburg im Zeitraum von November 1997 bis September 2012**

**Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Henner Huflage**

**aus Minden**

**Würzburg, Oktober 2020**

**Referent:** Prof. Dr. Matthias Guckenberger

**Koreferent:** Prof. Dr. Thorsten Bley

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2022**

**Der Promovend ist Arzt**

1. Einleitung .....	1
1.1 Krebserkrankungen.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Klassifikation und Stadieneinteilung.....	2
1.1.2.1 TNM-Klassifikation .....	3
1.1.2.2 UICC-Stadien .....	3
1.1.3 Paradigma der Palliation bei Metastasierung .....	4
1.2. Lungenmetastasen .....	5
1.2.1 Pathophysiologie .....	5
1.2.2 Prävalenz von Lungenmetastasen.....	8
1.2.2.1 Prävalenz von Lungenmetastasen bei Mamma-Karzinom .....	8
1.2.2.2 Prävalenz von Lungenmetastasen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom .....	9
1.2.2.3 Prävelenz von Lungenmetastasen bei kolorektalen Karzinomen .....	10
1.2.3 Radiologische Diagnostik.....	11
1.2.4 Einfluss auf die Prognose .....	13
1.2.5 Therapieoptionen .....	14
1.2.5.1 Chirurgische Therapie .....	14
1.2.5.2 Systemtherapie .....	15
1.2.5.3. Strahlentherapie .....	16
1.2.6 Abskopaler Effekt.....	17
2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit .....	19
3. Material und Methoden .....	20
3.1 Indikationsstellung .....	20
3.2 Datenerfassung .....	20
3.3 Statistische Datenanalyse .....	21

3.4 Probleme der Datenerfassung .....	22
4. Ergebnisse.....	23
4.1. Patientenkollektiv .....	23
4.1.1 Jahr der Bestrahlung .....	23
4.1.2 Altersverteilung .....	23
4.1.3 Primärtumor.....	24
4.1.4 Histologie .....	25
4.1.5 Anzahl der Bestrahlungen .....	25
4.1.6 Charakteristik der Lungenmetastasen.....	26
4.1.6.1 Anzahl und Verteilung der Metastasen .....	26
4.1.6.2 Anzahl der Metastasen.....	26
4.1.6.3 Lokalisation der Lungenmetastasen .....	27
4.1.6.4 Größe der Lungenmetastasen .....	27
4.1.7 Biopsische Sicherung.....	27
4.1.8 Vorbehandlung der Metastasen .....	27
4.1.8.1 Chemotherapie.....	27
4.1.8.2 Metastasenchirurgie.....	28
4.1.8.3 Metastasenbestrahlung .....	28
4.1.9 Patientenverfassung .....	28
4.1.9.1 Karnofsky-Index.....	28
4.1.9.2 Lungenfunktion .....	29
4.1.10 Bestrahlungstechnik .....	29
4.1.10.1 Immobilisationstechnik .....	29
4.1.10.2 Anzahl der Bestrahlungsfelder .....	29
4.1.10.3 Anzahl der Bestrahlungsfraktionen .....	29
4.1.10.4 Planning Target Volume.....	31

4.1.10.5 Bestrahlungsdosen .....	32
4.1.11 Häufigste Bestrahlungsschemata .....	34
4.1.12 Zeitspanne von Erstdiagnose bis Metastasierung .....	34
4.1.13 Zeitspanne von Metastasierung bis SBRT .....	35
4.1.14 Zeitspanne von SBRT bis Progress der Fernmetastasierung .....	35
4.1.15 Lokale Kontrolle .....	35
4.1.16 Systemische Kontrolle .....	36
4.1.17 Überleben .....	38
4.1.18 Nebenwirkungen .....	39
4.2 Einflüsse auf das Überleben .....	40
4.2.1 Alter .....	40
4.2.2 Geschlecht .....	40
4.2.3 Primärtumor .....	40
4.2.3.1 Diagnose .....	40
4.2.3.2 Histologie .....	41
4.2.4 Metastasierungsstatus .....	41
4.2.4.1 Größe der bestrahlten Herde .....	41
4.2.4.2 Anzahl der Metastasen .....	42
4.2.4.3 Lokalisation der Metastasen .....	43
4.2.4.4 Orte weiterer Metastasen .....	43
4.2.5 Vorbehandlung .....	44
4.2.5.1 Chemotherapie .....	44
4.2.5.2 Metastasen Chirurgie .....	44
4.2.5.3 Metastasenbestrahlung .....	44
4.2.6 Nachbehandlung .....	44
4.2.6.1 Chemotherapie .....	44

4.2.7 Patientenverfassung .....	45
4.2.8 Bestrahlungsdosen .....	45
4.2.8.1 Isodose .....	45
4.2.8.2 Minimum Dosis im PTV .....	46
4.2.8.3 Mittlere Dosis im PTV .....	46
4.2.8.4 Maximum Dosis im PTV .....	46
4.2.8.5 Einzeldosis im PTV Rand.....	46
4.2.9 Planning Target Volume.....	46
4.2.10 Anzahl der Bestrahlungsfraktionen .....	47
4.2.11 Latenzen.....	47
4.2.11.1 Latenz zwischen Erstdiagnose und Metastasierung .....	47
4.2.11.2 Latenz zwischen Metastasierung und SBRT .....	48
4.2.11.3 Latenz zwischen SBRT und systemischem Progress .....	48
4.2.12 Lokale Kontrolle.....	49
4.2.13 Systemische Kontrolle.....	49
4.3 Einfluss auf die systemische Kontrolle .....	50
4.3.1 Alter .....	50
4.3.2 Geschlecht .....	51
4.3.3 Primärtumor.....	51
4.3.3.1 Diagnose .....	51
4.3.3.2 Histologie .....	51
4.3.4 Metastasierungstatus.....	52
4.3.4.1 Größe der bestrahlten Herde.....	52
4.3.4.2 Anzahl der Metastasen.....	52
4.3.4.3 Lokalisation der Metastasen .....	53
4.3.4.4 Orte weiterer Metastasen .....	53

4.3.5 Vorbehandlung .....	54
4.3.5.1 Chemotherapie.....	54
4.3.5.2 Metastasen Chirurgie.....	54
4.3.5.3 Metastasenbestrahlung .....	54
4.3.6 Nachbehandlung .....	54
4.3.6.1 Chemotherapie.....	54
4.3.7 Patientenverfassung .....	55
4.3.8 Bestrahlungsdosen.....	55
4.3.8.1. Isodose .....	55
4.3.8.2 Minimum Dosis im PTV .....	56
4.3.8.3 Mittlere Dosis im PTV .....	56
4.3.8.4 Maximum Dosis im PTV.....	56
4.3.8.5 Einzeldosis im PTV Rand.....	56
4.3.9 Planning Target Volume.....	57
4.3.10 Anzahl der Fraktionen .....	57
4.3.11 Latenzen.....	57
4.3.11.1 Latenz zwischen Erstdiagnose und Metastasierung .....	57
4.3.11.2 Latenz von Metastasierung bis SBRT .....	58
4.3.12 Lokale Kontrolle.....	58
4.4 Einfluss auf die lokale Kontrolle .....	59
4.4.1 Alter .....	59
4.4.2 Geschlecht .....	59
4.4.3 Primärtumor.....	60
4.4.3.1 Diagnose .....	60
4.4.3.2 Histologie .....	60
4.4.4 Metastasierungsstatus .....	60

4.4.4.1 Größe der bestrahlten Herde.....	60
4.4.4.2 Anzahl der Metastasen.....	61
4.4.4.3 Lokalisation der Metastasen .....	62
4.4.4.4 Orte weiterer Metastasen .....	62
4.4.5 Vorbehandlung .....	63
4.4.5.1 Chemotherapie.....	63
4.4.5.1 Metastasenchirurgie.....	63
4.4.5.2 Metastasenbestrahlung .....	64
4.4.6 Nachbehandlung .....	65
4.4.6.1 Chemotherapie.....	65
4.4.7 Patientenverfassung.....	65
4.4.8 Bestrahlungsdosen.....	65
4.4.8.1 Isodose.....	65
4.4.8.2 Minimum Dosis im PTV .....	65
4.4.8.3 Mittlere Dosis im PTV .....	66
4.4.8.4 Maximaldosis im PTV.....	66
4.4.8.5 Einzeldosis im PTV Rand.....	66
4.4.9 Planning Target Volume.....	66
4.4.10 Anzahl der Bestrahlungsfraktionen .....	67
4.4.11 Latenzen.....	67
4.4.11.1 Latenz zwischen Erstdiagnose und Metastasierung .....	67
4.4.11.2 Latenz zwischen Metastasierung und SBRT.....	68
4.5 Einflüsse auf das Auftreten von Nebenwirkungen .....	68
4.6 Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse .....	68
4.6.1 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen mittels Log-Rank-Test .....	68
4.6.2 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests.....	69

5. Diskussion .....	71
6. Zusammenfassung .....	82
7. Tabellenverzeichnis .....	83
8. Abbildungsverzeichnis .....	84
9. Abkürzungsverzeichnis .....	85
10. Literaturverzeichnis .....	86

# 1. Einleitung

## 1.1 Krebserkrankungen

### 1.1.1 Epidemiologie

Im Jahr 2010 kam es laut eines Berichtes des RKI von 2013 in Deutschland zu geschätzt 477.300 neu diagnostizierten Krebserkrankungen. Die Zahl der Todesfälle betrug 218.258; damit ist Krebs eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland und nimmt mit zunehmendem demografischen Wandel eine immer wichtigere Position ein. Die häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen sind Brustkrebs (17,4% der Krebserkrankungen), Lungenkrebs (13,6%) und Darmkrebs (12,5%). Diese führten allein 2010 zu geschätzt 43.603 Todesfällen in Deutschland. Bei den Männern hingegen sind die drei häufigsten Lokalisationen der Neuerkrankungen Lunge (24,9%), Darm (11,4%) und Prostata (10,8%) [1].

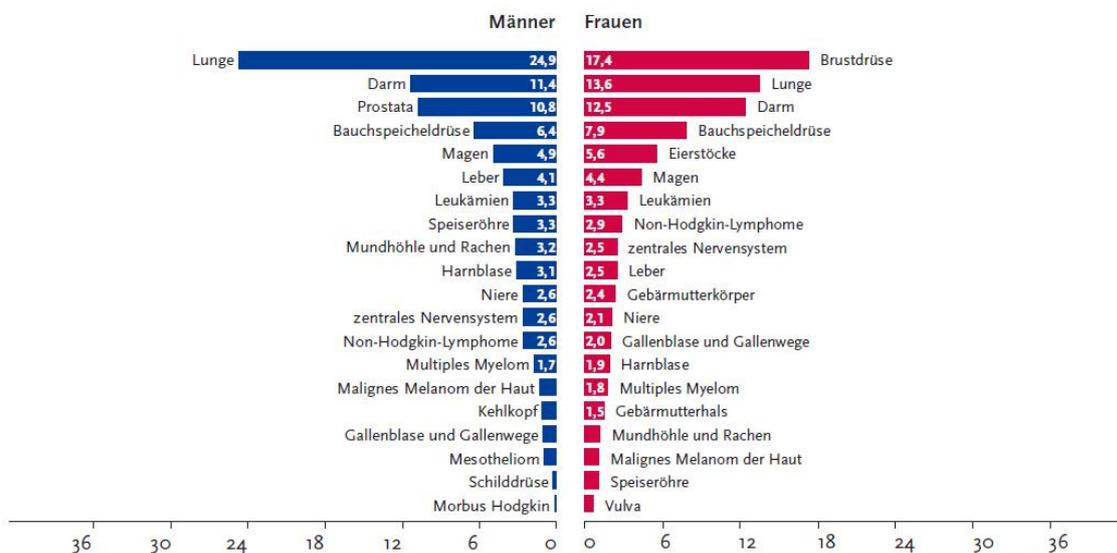


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs), Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut. [1]

Durch diese drei Primärerkrankungen kam es im Jahr 2013 zu geschätzt 55.546 Todesfällen unter Männern. Die alternde Bevölkerung ist dabei ein Grund, dass es zwischen 2000 und 2010 zu einer Zunahme der Krebsneuerkrankungen um 21% bei Frauen und 14% bei Männern kam. Die altersstandardisierten Erkrankungsdaten

ergeben, dass es ohne diesen demografischen Faktor bei Frauen nur zu einer Zunahme von 7% gekommen wäre. Im Zuge dieser demografischen Verschiebung stieg auch das mittlere Erkrankungsalter bei Männern vom Jahr 2000 bis 2010 von 67 auf 69 Jahre an, während es bei Frauen mit 69 Jahren unverändert blieb. Hochgerechnet müssen folglich mit 51% rund die Hälfte aller Männer und 43% der Frauen damit rechnen, in ihrem Leben an Krebs zu erkranken. Die Lokalisation der Primärmanifestation hat dabei großen Einfluss auf das Überleben. Patienten mit der Diagnose Hoden- oder Prostatakrebs erreichen heutzutage 5-Jahres-Überlebensraten von über 90%, während Patienten mit der Diagnose Lungenkrebs in den Jahren 2009-2010 diese nur zu weniger als 20% erreichten. [1]

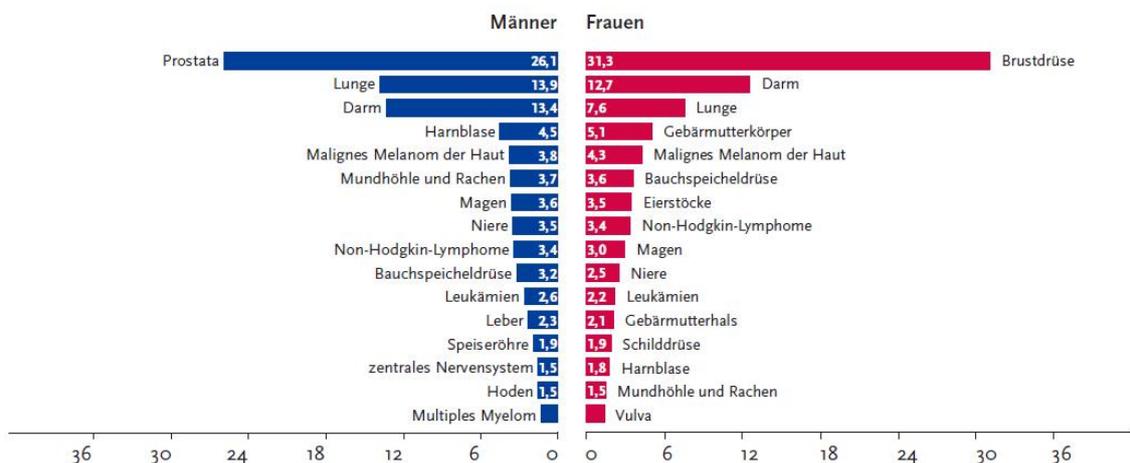


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland, 2010  
Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut. [1]

### 1.1.2 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilungen maligner Tumoren lassen sich aufgrund verschiedener Eigenschaften bilden. Maßgeblich ist dabei meist das Ursprungsgewebe des Tumors; daher unterscheiden sich die Klassifikationen der verschiedenen Tumorentitäten teils erheblich. Des Weiteren fließen andere Eigenschaften wie z.B. histologische Tumorgraduierung, Serummarker und anatomische Ausbreitung des Tumors in die Betrachtung mit ein.

### **1.1.2.1 TNM-Klassifikation**

Eine sehr häufige Stadieneinteilung ist die TNM-Klassifikation. Diese baut auf drei Aspekten der Tumorausbreitung auf: zum einen der anatomischen Ausdehnung des Primärtumors (T), dem Befall regionärer Lymphknoten (N) sowie zum anderen dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Durch Hinzufügen von Ziffern zu den einzelnen Aspekten werden genauere Einteilungen erstellt. Durch zusätzliche Bezeichnungen wie etwa Präfixe und Suffixe ermöglichen es weitere Informationen, wie etwa klinische Stadien oder Rezidive zu verschlüsseln, auch die Angabe eines Sicherheitsfaktors (engl. certainty factor) ist möglich. Die Definition der einzelnen Stadien erfolgt dabei in erster Linie anhand prognostischer Daten [2].

### **1.1.2.2 UICC-Stadien**

Beim UICC-Stadium (Union internationale contre le cancer) handelt es sich um eine Einteilung, bei der teils mehrere TNM-Stadien zu größeren sowie prognostisch und therapeutisch passenden UICC-Stadien zusammengefasst werden. Dies geschieht für die einzelnen Malignome in unterschiedlicher Weise. Das UICC-Stadium ist derzeit einer der wichtigsten prognostischen Marker bei malignen Erkrankungen und damit gleichzeitig Grundlage und Bezugspunkt vieler Studien und Therapien [2]. Patienten, bei denen nachweisbar Fernmetastasen vorliegen, werden dabei unabhängig von anderen gegebenen Faktoren, wie z.B. der Größe des Primarius, der höchsten Stadiengruppe zugeordnet. Als Beispiel dient hier die UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms aus der S3-Leitlinie der CRC Version 1.1 August 2014:

<b>UICC 2010</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1/T2	N0	M0
<b>Stadium II</b>	T3/T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
<b>Stadium III</b>	jedes T	N1/N2	M0
IIIA	T1/T2	N1/N2	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/T4	N1	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	<b>M1</b>
IVA	jedes T	jedes N	<b>M1a</b>
IVB	jedes T	jedes N	<b>M1b</b>

**Tabelle 1: UICC-Klassifikation des CRC**

### **1.1.3 Paradigma der Palliation bei Metastasierung**

Viele Jahrzehnte galt in der Onkologie die Annahme, dass der Zustand einer Metastasierung auf dem Boden eines malignen soliden Tumors das Ende einer Krebserkrankung markiere und ein längerfristiges Überleben in metastasierten Krankheitsstadien nicht möglich sei [3, 4]. 1995 wurde schließlich erstmals ein Zustand beschrieben, der ein Stadium zwischen einem solitären Tumor und der systemischen Erkrankung mit Metastasen markieren sollte. Diese sogenannte Oligometastasierung, benannt nach Hellman und Weichselbaum, wurde in den letzten Jahren zunehmend Thema zahlreicher Studien und Theorien [3, 5]. Das Modell der Oligometastasierung beinhaltet die These, dass die Kontrolle einer geringen Anzahl klinisch detektierbarer Metastasen sowie des Primarius zu einem Überlebensvorteil führe, wohingegen früher angenommen wurde, dass Metastasen nur Symptome einer bereits sehr stark fortgeschrittenen systemischen Erkrankung seien, in deren Zustand ein längeres Überleben nicht möglich sei [6]. Vom Zustand der systemischen Erkrankung ausgehend sei also eine Intervention an den einzelnen Metastasen zwecklos und eine Reduktion der Tumorlast werde nicht zu einem verlängerten Überleben führen, was bedeute, dass in diesem Stadium lediglich eine systematische Therapie nutzbringend sei [6]. Da eine systemische Therapie zwar durchaus lebensverlängernd, in den wenigstens Fällen aber kurativ ist, versterben die meisten Patienten aufgrund einer Progression an der

Erkrankung. Nach vielen Jahren könnte es nun in der Onkologie zu einem Paradigmenwechsel kommen. In zahlreichen Studien wird derzeit der Einfluss von Metastasenbehandlungen durch Chirurgie oder Radiotherapie untersucht und in Studien begleitet. Dies führte zu einem enormen Anstieg der durchgeführten Maßnahmen und Kosten bei bisher nicht zweifelsfrei nachgewiesenem Effekt, was einige Autoren an den aktuellen Theorien zweifeln und sie verstärkt nach randomisierten Studien fordern ließ [4].

## **1.2. Lungenmetastasen**

### **1.2.1 Pathophysiologie**

Die Entstehung von Metastasen ist ein auf vielen Ebenen ablaufender komplexer Prozess, der nach derzeitigem Kenntnisstand in mehreren nacheinander abfolgenden Phasen verläuft und heute als metastatische Kaskade bezeichnet wird. Die Mechanismen der Metastasierung sind bereits seit Langem Gegenstand der Forschung. Bereits 1889 wurde durch Stephen Paget an einer Untersuchung von 735 Frauen mit Brustkrebs die Hypothese aufgestellt, dass es sich bei der Aussaat von Metastasen um ein Prinzip handle, bei dem abgeschwemmte Zellen in einem für deren Aufnahme und Wachstum empfänglichen Organ ansiedeln. Dies ging als „Seed and Soil“-Hypothese in die Geschichte ein [7, 8]. Rund 30 Jahre später stellte James Ewing dieser Sicht die Theorie entgegen, dass sich Metastasen aufgrund anatomischer Gegebenheiten entwickeln, und zwar vorzugsweise im ersten Kapillarbett, das die Tumorzellen passieren [9]. Zwischen 1986 und 1992 veröffentlichte Leonard Weis große Autopsiestudien, in denen der Zusammenhang zwischen Organdurchblutung und Metastasenlokalisierung beim Kolonkarzinom untersucht werden sollte [10, 11]. Er kam dabei zu dem Ergebnis, dass einige Organe im Verhältnis zu ihrer Durchblutung überdurchschnittlich häufig von Metastasen betroffen seien. So war das Knochenmark etwa häufiger befallen als von ihm berechnet, während die gut durchblutete Schilddrüse signifikant seltener von Metastasen betroffen war. Außerdem konnte er einen Zusammenhang zwischen dem Ort der Erstmetastasierung und weiteren Metastasen zeigen. Metastasen in der Lunge waren beispielsweise signifikant häufiger, wenn bereits

Lebermetastasen vorlagen. Generell ließ sich in seiner Studie ein Ablauf der Metastasierung nachweisen, beginnend bei der Leber über die Lungen zu anderen Organen. Rund 85% der Autopsien entsprachen dieser metastatischen Kaskade [11]. Weiss schlussfolgerte, dass die „Seed and Soil“-Hypothese eine komplementäre Rolle zu der von James Ewing konstatierten metastatischen Kaskade, also der Exposition der Gebiete in einer Reihenfolge, die sich aus anatomischen Begebenheiten ableitet, einnimmt. Im Folgenden konnte eine von Tarin et al. im Jahr 1984 durchgeführte Studie über peritonealvenöse Shunts überraschend zeigen, dass Patienten, bei denen es im Krankheitsverlauf zu starkem Aszites kam, der mittels Shunt in die Jugularvene drainiert wurde, nicht vermehrt Metastasen ausbildeten, obwohl es konsekutiv zu einer andauernden Einschwemmung mit stark tumorzellbelastetem Punktat kam [12]. Gemäß heutigen Theorien muss zunächst ein Wachstum in Richtung Basalmembran stattfinden, die eine wichtige Barriere zum Stroma darstellt und eine tragende Rolle bei der Polarität und Signaltransduktion des Gewebes einnimmt [13, 14]. Erst wenn die Basalmembran überwunden ist, kann eine weitere, tiefere Ausbreitung der Zellen erfolgen. Der Verlust von Polarität sowie von anderen Eigenschaften, wie der zur Anheftung vorhandener Tightjunctions und Cadherin-vermittelter Zellkontakte, wird „Vorgang der epithelial-mesenchymalen Transition genannt“. Nach Vollzug dieses Prozesses können die malignen Zellen nun in ihrer Funktion als mesenchymale Zellen migrieren [15, 16]. Den nächsten bedeutsamen Schritt stellt der Einbruch von malignen Zellen in Blut- oder Lymphgefäße dar, die bedingt durch Mediatoren des Primärtumors in ihrer Struktur verändert sind. Signalmoleküle wie VEGF führen u.a. dazu, dass die zur Versorgung des Primärtumors gebildeten Gefäße erweitert sind und Leckagen aufweisen [17]. Die in die Gefäße gelangten Zellen gehen jedoch größtenteils zu Grunde, ohne dass der genaue Mechanismus bekannt ist. Dabei können viele Faktoren eine Rolle spielen, wie z.B. natürliche Killerzellen, mechanische Scherkräfte oder auch Gerinnungsfaktoren [18]. Luzzi et al. konnten in einer Studie 1998 nachweisen, dass lediglich rund 0,02% der von ihnen intraportal injizierten Zellen dabei in der Lage waren, Makrometastasen in der Leber zu bilden [19]. Eine Ansiedelung im Zielgewebe kann gemäß Valastyan und Weinberg auf zwei Möglichkeiten beruhen, zum einen auf einem Filter in der hämodynamischen Abfolge, so dass größere Partikel distal eines Kapillarbetts kaum noch vorhanden sein können, zum anderen auf einer Interaktion zwischen den freien

Tumorzellen und den speziellen Eigenschaften des Zielgewebes wie z.B. Kupfferschen Sternzellen der Leber[13]. Ob es daraufhin erst zu einer Migration durch die Gefäßwand am Zielorgan oder aber erst zu einer Kolonialisierung und anschließend zur Migration kommt, ist dabei noch nicht abschließend geklärt [13, 20]. Angeschwemmte Zellen bzw. Zellen des Primärtumors scheinen in der Lage zu sein, durch Sekretion bestimmter Faktoren die Permeabilität der Gefäßwände beeinflussen und diese damit leichter durchdringen zu können [21–24]. Die Bedingungen am Zielorgan unterscheiden sich meist stark von denen der Primärlokalisierung. Daher gibt es Theorien um die Bildung von prä-metastatischen Nischen, also durch vom Primärtumor emittierte Substanzen, die zu Veränderungen am potenziellen Zielgewebe führen und die Ansiedlung von malignen Zellen sowie die Bildung von Metastasen begünstigen, noch bevor diese das Zielgewebe erreichen [25, 26]. So konnten Kaplan et al. bereits 2005 im Versuch zeigen, dass vom Knochenmark abstammende Vorläuferzellen (BMDC), die VEGFR exprimieren, zusammen mit anderen Liganden an einer solchen Nischenbildung beteiligt sein könnten [27]. Der genaue Mechanismus ist bisher nicht abschließend geklärt, nahe liegt jedoch, dass Tumorzellen eine vielschichtige und komplizierte Reaktion auslösen, um Einfluss auf Gewebe abseits des Primärtumors zu nehmen und so ein Überleben außerhalb des ursprünglichen Zellverbandes zu ermöglichen. Nach Erreichen des Zielorgans ergeben sich für die Zellen nach derzeitigem Kenntnisstand mehrere Möglichkeiten der weiteren Entwicklung. So gehen anscheinend viele Zellen über die Zeit zugrunde, während einige Zellen in eine Art Ruhezustand zu verfallen scheinen. Außerdem besteht auch hier die Möglichkeit, dass eine Proliferation stattfindet [13]. Die Mechanismen, die diese Zellen beeinflussen, die jeweiligen Wege einzuschlagen, sind komplex und derzeit nicht ausreichend erforscht. Es bleibt zusätzlich die Schwierigkeit, dass sich im Ruhezustand befindliche Zellen oder Zellen mit geringer Teilungsraten aktuellen Therapiemöglichkeiten die vornehmlich Zellen mit hoher Teilungsaktivität schaden, weitgehend entziehen [28]. Bereits 1990 und 1997 konnte in Versuchen nachgewiesen werden, dass sich Tumorzellen je nach Zielgewebe, in dem sie auftreten, außerdem unterschiedlich verhalten können, was sich z.B. in unterschiedlichen exprimierten Enzymen widerspiegelt. Dies verdeutlicht, dass es sich dabei um einen auf vielen Ebenen komplexen Vorgang handelt, der auch heute noch nicht vollständig entschlüsselt ist [29, 30]. Auch sind die Faktoren, die dazu führen,

dass die malignen Zellen aus ihrem, unter Umständen Jahre dauernden, Ruhemodus wieder erwachen und zur Teilung angeregt werden, bisher unklar [28, 31, 32]. Naumov et al. konnten 2002 in einer Studie zeigen, dass im Ruhemodus befindliche Zellen aus der Leber nach Injektion in ein anderes Gewebe wieder dazu in der Lage waren, Metastasen zu bilden [33]. Die zahlreichen Einflussfaktoren dieses komplexen Prinzips bleiben daher Mittelpunkt diverser Forschungshypothesen und werden wohl auch in naher Zukunft nicht vollständig zu klären sein.

### **1.2.2 Prävalenz von Lungenmetastasen**

Die Lunge gehört zu den am häufigsten von Metastasen befallenen Organen, gleichzeitig sind Lungenmetastasen die häufigste Form von Raumforderungen in der Lunge. In Autopsiestudien wurden bei 20 - 54% der an extrapulmonalen Malignomen verstorbenen Patienten Lungenmetastasen gefunden. In 15 - 25% waren Lungenmetastasen die einzigen Metastasen des Malignoms [34]. Lungenmetastasen treten abhängig vom Primärtumor in unterschiedlicher Häufigkeit und Verteilung auf. Davidson et al. wiesen 2001 nach, dass besonders häufig Sarkome, Nierenzellkarzinome sowie oropharyngeale Malignome zu einer isolierten Lungenmetastasierung neigen, während Mammakarzinome und kolorektale Tumoren zusätzlich oft in weitere Organe metastasieren. Einer Arbeit von Weiss zufolge liegt die Häufigkeit von Lungenmetastasen von Hodentumoren bei 70 - 80%, bei Melanomen bei 60 - 80%, bei Nierenkarzinomen 50 - 75%, gefolgt von anderen Primärtumoren [35].

#### **1.2.2.1 Prävalenz von Lungenmetastasen bei Mamma-Karzinom**

Im Jahr 2010 erkrankten in Deutschland 70.340 Frauen und 610 Männer an Brustkrebs, damit erkrankt in Deutschland etwa jede achte Frau in ihrem Leben. Das mittlere Erkrankungsalter lag dabei bei 69 Jahren, doch war etwa ein Viertel der erkrankten Frauen jünger als 55 Jahre [1]. Das Mammakarzinom metastasiert dabei häufig. Autopsiestudien mit insgesamt 2147 an Brustkrebs verstorbenen Patienten zeigten, dass in etwa 71% der Fälle, Raumforderungen in der Lunge nachweisbar waren. Ähnlich häufig waren Knochenmetastasen (71%) sowie Absiedelungen in Lymphknoten (67%) und Leber (62%). Die Chance, dass eine Lunge das einzige von Metastasen befallene Organ darstellt, betrug allerdings lediglich 6%. In 39% der Fälle war eine Lunge zusätzlich zu anderen Organen betroffen, in 55% sogar beide Lungen. Waren Lunge,

Leber und Knochen frei von Metastasen, so lag das Risiko für Metastasierung lediglich bei 3%, für zentralnervöse Metastasen bei lediglich 13%. Die Chance der Fernmetastasierung steigt dabei, sobald entweder Lunge, Leber oder Knochen betroffen sind [36]. In einer retrospektiven Analyse von 1581 Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom fanden Diaz-Canton et al. heraus, dass 23% der Patientinnen von einer Metastasierung der Lunge und weiteren Organen betroffen waren. Lediglich 5,6% der Patientinnen wiesen eine isolierte Lungenmetastasierung auf [37]. Die Lunge bildet damit für das Mammakarzinom ein häufiges Zielgebiet für Metastasierung und in Kombination mit der hohen Inzidenz des Mammakarzinoms eine große interdisziplinäre Herausforderung.

#### **1.2.2.2 Prävalenz von Lungenmetastasen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom**

Lungenkrebs gehört in Deutschland zu den häufigsten Lokalisationen für Krebserkrankungen, bei Männern stellte es 2010 die häufigste, bei Frauen die zweithäufigste Tumorlokalisation bei den Krebssterbefällen dar. Im Hinblick auf die Neuerkrankungen liegt Lungenkrebs auf Platz zwei bei Männern und Platz drei bei Frauen. Im Jahr 2010 erkrankten damit 17.030 Frauen und 35.040 Männer neu an Lungenkrebs, 13.627 Frauen und 29.381 Männer starben an der Krankheit. Lungenkrebs gehört dabei zu den prognostisch ungünstigen Erkrankungen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich etwa 21% bei Frauen und 16% bei Männern [1]; liegen bereits Metastasen vor, so sinkt das 5-Jahres-Überleben auf 2% [38]. Der Großteil der Erkrankungen geht dabei auf das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom zurück (NSCLC); lediglich 12-15% der diagnostizierten Karzinome sind kleinzellige Lungenkarzinome [38]. In 39% der Fälle liegt bei Erstdiagnose eines NSCLC bereits ein Stadium IV vor. Bei 12% handelt es sich dabei um solitäre Metastasen, am häufigsten in Gehirn (5%) und Nebennieren (4%), wobei im Verlauf rund 64% der Patienten Hirnmetastasen entwickeln. Die Häufigkeit von synchronen oder metachronen Lungenmetastasen bei NSCLC ist lediglich durch wenige Studien erfasst, die Datenlage mäßig. 6525 Patientendaten mit NSCLC wurden in Japan erfasst und durch Nagai et al. 2007 veröffentlicht. Dabei wurden die intrapulmonalen Metastasen in zwei Gruppen erfasst: In der Gruppe PM1 (pulmonary metastasis) lagen die Läsionen im selben Lappen wie der Primärtumor, in der Gruppe PM2 in einem anderen Lappen. PM1 wurde

gemäß TNM als T4 klassifiziert, PM2 als M1. Die größere Gruppe bildeten die pulmonalen Metastasen im selben Lappen mit 4,8%, während pulmonale Metastasen in einem anderen Lappen lediglich in 1,9% der Fälle auftraten. Es konnte dabei kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden [39]. In einer 2012 von Hanagiri et al. veröffentlichten Studie über Resektionen im Stadium IV stellte die Lunge ebenfalls einen eher seltenen Ort der Metastasierung dar, hinter Knochen, Gehirn, Nebenniere, Lymphknoten und Leber [40]. In einer 2013 veröffentlichten Studie von Griffioen et al. über 61 synchron oligometastasierte NSCLC-Patienten war erneut das Gehirn der häufigste Ort einer Metastasierung (59%), gefolgt von Knochen (18%). Die kontralaterale Lunge hingegen war lediglich in 6,6% der Fälle betroffen [41]. Ruyscher et al. kamen in ihrer Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Dort war das Gehirn ebenfalls die häufigste Metastasenlokalisation, gefolgt von Knochen (17,9%), Nebennieren (10,3%) und schließlich der Lunge (ein Patient, 2,6%) [42]. Die ipsi- oder kontralaterale Lunge gehört damit statistisch eher zu den selteneren Zielorganen einer Metastasierung eines nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms, obgleich aufgrund der hohen Inzidenzen der Erkrankung ein nicht unerheblicher Anteil an Patienten daran leidet.

### **1.2.2.3 Prävalenz von Lungenmetastasen bei kolorektalen Karzinomen**

Im Jahr 2010 erkrankten in Deutschland 33.800 Männer und 28.620 Frauen an Darmkrebs. Das Lebenszeitrisiko an Darmkrebs zu erkranken lag 2010 bei 7% für Männer und 5,7% für Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter betrug 71 Jahre bei Männern und 75 Jahre bei Frauen. In 85% der Fälle handelt es sich dabei um Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome, Tumore neuroendokrinen Ursprungs spielen eine untergeordnete Rolle. Die meisten Tumore waren im Dickdarm gelegen, gefolgt von Rektum und Rektosigmoid. Darmkrebs ist damit bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebsart in Deutschland 2010 [1]. Die Gruppe der kolorektalen Karzinome steht daher seit jeher im Fokus wissenschaftlicher Bemühungen um neue Therapien der Grunderkrankung wie auch der mitauftretenden Komplikationen. Im Jahr 2010 veröffentlichten Mitry et al. eine große über 30 Jahre angelegte französische Bevölkerungsstudie zu Lungenmetastasen mit dem Ziel deren Inzidenz und Behandlung sowie das Überleben erfassen. Es wurden dabei

zwischen 1976 und 2005 7022 kolorektale Adenokarzinome erfasst; die Anzahl der synchronen Metastasen, also der bei Erstdiagnose bereits vorhandenen Metastasen, lag bei 19% (1331). Nur ein kleiner Anteil dieser Metastasen betraf die Lunge (11%, 146), die meisten Patienten mit Lungenmetastasen hatten außerdem Leber- oder andere Metastasen. Bei lediglich 45 Patienten wurden ausschließlich Lungenmetastasen diagnostiziert. Dabei fiel auf, dass das Risiko für synchrone Lungenmetastasen signifikant erhöht war, wenn der Tumor im Rektum oder in der linken Colonflexur lag. Innerhalb der Gruppe mit synchronen Lungenmetastasen konnten lediglich 4 von 146 Patienten kurativ operiert werden. Bei den 4342 Patienten mit metachroner Metastasierung entfielen 4,8% (210) auf die Lunge, 114 davon ausschließlich mit Lungenmetastasen. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Lungenmetastasen lag hierbei bei 24,6 Monaten. Insgesamt präsentierten lediglich 2% der Patienten synchrone Lungenmetastasen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Lungenmetastasen beim kolorektalen Karzinom eine eher seltene Erscheinung sowohl bei Erstdiagnose als auch im Verlauf sind, wobei das kumulative Risiko, binnen 5 Jahren Lungenmetastasen zu entwickeln, bei 5,8% liegt [43]. Im Zuge der hohen weltweiten Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bedeutet dies hingegen, dass bereits dieser geringe Anteil zu beachtlichen Patientenzahlen führt. So ist die Gruppe der kolorektalen Karzinome (CRC) bei Studien über Lungenmetastasen häufig patientenstark [44–47].

### **1.2.3 Radiologische Diagnostik**

In den letzten Jahrzehnten hat der technische Fortschritt in der Radiologie die Diagnostik von Lungenmetastasen deutlich vereinfacht. Bis zur Einführung der Computertomographie stand als Modalität in erster Linie das konventionelle Röntgen zur Verfügung, dessen Auflösung für die zuverlässige Detektion von Lungenrundherden völlig unzureichend war. Sone et al. konnten im Jahr 2000 79% der Lungenrundherde unter 20 mm mittels konventioneller Röntgenaufnahmen nicht erkennen, bei Größen über 20 mm stieg die Chance immerhin auf 50% im Vergleich mit der Computertomographie [48]. Shah et al. zeigten 2003 in einer Studie über nicht diagnostizierte Rundherde, dass gerade im Oberlappen häufig Raumforderungen übersehen wurden, im publizierten Fall handelte es sich dabei um nicht diagnostizierte

Malignome mit einer medianen Größe von 1,9 cm [49]. Im Gegensatz zum konventionellen Röntgenbild bietet die CT eine überlagerungsfreie und in mehreren Schnittebenen rekonstruierbare Darstellungsform. Unter Zuhilfenahme verschiedener Bildverarbeitungen wie der Maximumintensitätsprojektion oder der computergestützten Rundherddetektion lässt sich die Sensitivität weiter steigern und Herde von wenigen Millimetern Größe detektieren. Diederich et al. zeigten 1999, dass mit einer Computertomographie in Spiraltechnik eine Sensitivität von 69% bei Rundherden kleiner als 6mm erreichbar war [50]. Durch den Einsatz von Kontrastmitteln kann die Aussagekraft der Computertomographie weiter erhöht werden. So wiesen Swensen et al. 2000 nach, dass bei einem Dichteanstieg um 15 und mehr Hounsfield-Einheiten mit einer Sensitivität von 98% eine Malignität bei Lungenrundherden diagnostiziert werden kann [51]. Dies führte dazu, dass die Computertomographie heutzutage den Goldstandard in der Diagnostik von Raumforderungen in der Lunge darstellt. Es bleibt abzuwarten, ob die Magnetresonanztomographie, die in den letzten Jahren in der Lungendiagnostik eine untergeordnete Rolle spielte, in Zukunft zu einer Alternative werden kann und damit einen ähnlichen Stellenwert wie derzeit in anderen Organsystemen erreicht. Grundlegende Probleme der MRT sind dabei Suszeptibilitätsartefakte bedingt durch ubiquitäre Luft-Wasser-Grenzflächen, relative Protonenarmut, Bewegungsartefakte des Patienten sowie Bewegungsartefakte bedingt durch Herz- und Atemaktion. Aktuelle Studien sind ein Hinweis darauf, dass es große Fortschritte im Bereich der Lungenbildgebung gibt [52] und in einigen Jahren die MRT durchaus das Potential besitzen könnte, eine qualitativ ebenbürtige und strahlungsarme Alternative zur Computertomographie zu sein. Alper et al. zeigten 2013, dass die MRT mit einer Sensitivität von 75% ein geeignetes Verfahren zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Raumforderungen sein kann [53, 54]. Laut Heye et al. ist die MRT der CT zumindest bei Herden größer 1 cm ebenbürtig, bei Herden unter 6 mm besteht immer noch ein Vorteil auf Seiten der CT [55]. Ein weiterer wichtiger Eckpfeiler in der Diagnostik von Lungenrundherden ist die Positronen-Emissionstomographie, die seit einigen Jahren als Hybridbildgebung in direkter Kombination mit einer Computertomographie verfügbar ist. Die PET erlaubt mittels eines Tracers, wie des Glukoseanalogons  $^{18}\text{F}$ -FDG, eine funktionelle Bildgebung und damit die Darstellung erhöhter Stoffwechselaktivitäten, wie sie in malignen Zellen vorkommt.

Durch Koppelung beider Verfahren ließen sich eine Sensitivität von 97% sowie eine Spezifität von 85% erreichen [56]. Ein Problem der Positronen-Emissions-Tomographie ist derzeit eine begrenzte örtliche Auflösung, so dass eine hohe Sensitivität zur Differenzierung von malignen und benignen Raumforderungen daher nur bei größeren Tumoren gegeben ist [57, 58]. Eine weitere Hybridbildgebung ist die Koppelung von Positronen-Emissions-Tomographie und Magnetresonanztomographie zum PET/MRT. Aktuelle Studien zeigen, dass die Kombination beider Modalitäten in einem Gerät zu einer Erhöhung der Sensitivität gegenüber reiner MRT oder PET führt [59]. Im Hinblick auf unklare Lungenrundherde ist die PET/MRT derzeit der PET/CT noch unterlegen [60]. Stolzmann et al. wiesen 2013 in einer Trimodalität aus PET/CT/MRT nach, dass die Anzahl der mittels MRT gefundenen Rundherde zwar geringer war, jedoch zwischen Lowdose-CT und MRT kein signifikanter Unterschied bestand [61]. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Diagnostik von Lungenrundherden und –metastasen derzeit Domäne der Computertomographie und Hybridbildgebung aus CT und PET ist. Ob sich in Zukunft andere Modalitäten mit gleicher Verfügbarkeit etablieren, bleibt abzuwarten.

#### **1.2.4 Einfluss auf die Prognose**

Lungenmetastasen sind keine eigene Entität, sondern ein fortgeschrittenes Stadium eines malignen Prozesses. Die Tatsache, dass viele verschiedene Primärerkrankungen Lungenmetastasen im Verlauf ausbilden können und jede dieser malignen Erkrankungen gesondert betrachtet werden muss, macht es schwierig, eine pauschale Aussage zur Prognose von Lungenmetastasen zu treffen [35]. Bereits 1997 fanden Pastorino et al. bei einer Studie über 5206 Fälle heraus, dass das Überleben maßgeblich vom Ursprungsgewebe abhängt. Nach erfolgreicher chirurgischer Resektion zeigten Lungenmetastasen eines Keimzelltumors die besten Werte mit 68% 5-Jahres-Überleben und 63% 10-Jahres-Überleben, während Melanome mit 21% und 14% deutlich schlechter abschnitten. Die Anzahl der Lungenmetastasen hatte zudem Einfluss auf das Gesamtüberleben. Unabhängig von der Primärerkrankung überlebten Patienten mit nur einer kurativ operierten Lungemetastase im Median 43 Monate, während es bei vier und mehr Metastasen nur noch 27 Monate waren [62]. Betrachtet man die kolorektalen Karzinome, so fanden Mitry et al. in einer Multi-Center-Studie heraus, dass das 1-, 3-

und 5-Jahres-Überleben bei metachronen Lungenmetastasen bei 50,4%, 13,8% und 4,6% lag. Nach kurativer Resektion lag das 3-Jahres-Überleben immerhin bei 59,2% [43].

## **1.2.5 Therapieoptionen**

### **1.2.5.1 Chirurgische Therapie**

Die Resektion von Lungenmetastasen ist kein neues Verfahren. Bereits in den Dreißigerjahren des letzten Jahrhunderts fanden erste Metastasektomien durch Divis, Edwards und Torek statt [63]. Seitdem gehört die Resektion zu den etablierten Behandlungsmethoden mit teils sogar kurativen Ansätzen. Zahlreiche große Studien belegen die Sicherheit des Eingriffs. Pastorino et al. ermittelten dabei eine perioperative Mortalität von lediglich 1% sowie bezogen auf ein 30-Tages-Intervall eine Gesamtmortalität von 1,3% [62]. Bei einer erfolgreich durchgeführten vollständigen Resektion lebten die Patienten im Median 35 Monate mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 26%, bei inkompletter Resektion sank das mediane Überleben signifikant auf 15 Monate bei einer 10-Jahres-Überlebensrate von lediglich 7% bei 5206 ausgewerteten Fällen [62]. Eine von Younes et al. durchgeführte Studie ergab für komplette Resektionen ähnliche Ergebnisse mit einem medianen Gesamtüberleben von 45 Monaten [64]. Welche Faktoren dabei signifikanten Einfluss auf den langfristigen Erfolg der Resektion haben, ist noch nicht abschließend geklärt, dies könnte u.a. vom Primärtumor abhängig sein. Einigen Studien zufolge sind die Anzahl der Metastasen, der Tumortyp, die vollständige Resektion sowie das krankheitsfreie Intervall signifikant [62, 65]. Im Falle des kolorektalen Karzinoms könnten auch der Serum-CEA-Level und thorakale Lymphknotenmetastasen eine Rolle spielen [66–69]. Die Selektionskriterien für eine Metastasenresektion sind dabei seit mehreren Jahrzehnten unverändert. Im Wesentlichen umfassen sie einen therapier- bzw. kontrollierbaren Primärtumor, die Freiheit von extrapulmonalen Metastasen, eine vollständige Resezierbarkeit aller Lungenmetastasen sowie die funktionelle Operabilität [65, 70]. Dabei scheint es von untergeordneter Rolle zu sein, ob der Eingriff thorakoskopisch als VATS oder als Thorakothomie durchgeführt wird [71, 72], wobei es auch Autoren gibt, die die VATS

als unterlegenes Verfahren ansehen [73]. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass nicht alle Tumorentitäten von einer Resektion profitieren. Planchard et al. konnten 2003 in einer Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil durch eine komplette Resektion gegenüber einer inkompletten Resektion bei Brustkrebspatienten nachweisen [74, 75]. Den Großteil der Studien zu Metastasektomien bilden derzeit retrospektive Fallstudien, randomisierte Studien fehlen bisher, sodass einige Autoren den Nachweis über die Wirksamkeit dieser häufig durchgeführten Eingriffe als noch nicht hinreichend erbracht ansehen [76–78]. Neuere Ergebnisse bleiben abzuwarten, die in Großbritannien gestartete randomisierte Multicenter PulMiCC-Studie wurde auf Grund mangelnder Patientenzahlen abgebrochen.

#### **1.2.5.2 Systemtherapie**

Bei zahlreichen Tumoren ist neben einer Operation auch eine Therapie mit zytostatischen Medikamenten möglich. Aufgrund der verschiedenen Tumorentitäten hängt die Wahl des Chemotherapeutikums in erster Linie vom Primärtumor ab. Die aktuellen S3-Leitlinien des Mammakarzinoms und des kolorektalen Karzinoms empfehlen bei fehlenden Kontraindikationen die Resektion der Metastasen. Die systematische Chemotherapie kommt in der Regel bei nicht mehr resezierbaren Lungenmetastasen oder aber in Folge von anderen Kontraindikationen, die eine Resektion ausschließen, zum Einsatz, woraus sich meist ein palliativer Ansatz ableitet. Dies können im Falle eines kolorektalen Karzinoms beispielsweise nicht resezierbare Lebermetastasen oder im Falle eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms weitere Hirn- oder Nebennierenmetastasen sein. Im Falle des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist das Überleben ohne chirurgische oder radioonkologische Intervention im Bereich von Monaten zu sehen [79], obgleich es durch den Fortschritt der letzten Jahre zu einer stetigen Verlängerung des Überlebens kam, das mittlerweile bei etwa zwei Jahren liegt [80–82]. Vereinzelt wurde dabei über Fälle berichtet, in denen es auch zu einer Remission der pulmonalen Metastasen und folgendem langen Überleben kam [83–86]. Im Falle des NSCLC liegt die mediane Überlebenszeit, sofern keine Radiotherapie durchgeführt werden kann, bei nur 8-12 Monaten [38], die exakte Wahl des Chemotherapeutikums scheint dabei eine untergeordnete Rolle zu spielen, die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 33%, das mediane Überleben bei nur 7,9 Monaten

[87, 88]. Die Häufigkeit von Lungenmetastasen beim NSCLC liegt dabei jedoch hinter der von Hirn- und Knochenmetastasen [89, 90]. Patienten im Stadium IV, die in einer Studie von Reinmuth et al. die Gabe einer systematischen Therapie ablehnten oder in zu schlechter Verfassung waren, überlebten im Median 1,3 Monate, während Patienten, die im Zuge der Behandlung auch eine Chemotherapie bekamen, im Median 8,7 Monate überlebten [91].

### **1.2.5.3. Strahlentherapie**

Der schwedische Neurochirurg Lars Leksell erfand 1951 in Schweden die Radiochirurgie, die ursprünglich eher für funktionelle Krankheiten entwickelt, dann jedoch bald für die intrakranielle Bestrahlung von chirurgisch nicht zugänglichen Tumoren und arteriovenösen Malformationen genutzt wurde [92]. 1968 erfolgte im Sophiahemmet-Krankenhaus in Stockholm der Aufbau der ersten Kobalt 60 Gamma-Einheit und zwischen 1968 und 1982 die Behandlung von 762 Patienten. Einen Durchbruch erfuhr die Technik allerdings erst durch die Möglichkeit der präziseren Lokalisation des Bestrahlungsziels mittels Computertomographie [93]. Im Laufe der Jahre verbreitete sich die Radiochirurgie und bis zum Jahr 2008 wurden damit weltweit mehr als 65000 arteriovenöse Malformationen behandelt [94]. Auch bei intrakraniellen Metastasen belegten Studien die Wirksamkeit der stereotaktischen Bestrahlung [95]. Es folgte der Einsatz an extrakraniellen Tumoren, zuerst bei Lebermetastasen [96], dann auch an anderen Organen, hier ebenfalls mit Erfolg [97]. Grundpfeiler der stereotaktischen Bestrahlung sind dabei u.a. die Immobilisation, um Bewegungen des Patienten während der Applikation zu vermeiden, die exakte Positionierung des Patienten, um die Bestrahlung wie in der Simulation gewünscht durchführen zu können, die Minimierung der Dosis für gesundes Gewebe sowie die millimetergenaue Applikation der berechneten Strahlung [98]. Die Stereotaxie bedeutet dabei, dass festgelegte Koordinaten in einem dreidimensionalen Raum definiert werden können [99]. Es erfolgte die Entwicklung eines Körperrahmens, „stereotactic body frame“, der in Kombination mit einer Vakuummatratze eine genaue Positionierung des Patienten und damit eine exaktere Lokalisation des zu bestrahlenden Zielgebietes ermöglichte. Um eine weitere Präzision zu ermöglichen und die Tumorbeweglichkeit einzuschränken, kommen zusätzlich Abdominalpressen zum Einsatz. Negoro et al.

konnten mit einer solchen Presse die mediane Bewegung eines zu bestrahlenden Lungentumors auf 7,7 mm reduzieren [100]. Ähnliche Ergebnisse ließen sich laut Herfarth et al. bei der Bestrahlung von Lebermetastasen erzielen; hier lag die Zwerchfellbewegung bei 7 mm, während sich das Zielvolumen im Median nur 1,6mm bewegte [101]. Zahlreiche Studien zeigten in den letzten Jahren, dass die stereotaktische Körperbestrahlung eine alternative Behandlungsmöglichkeit für nicht operable Lungentumoren wie das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom darstellt und durch die stereotaktische Navigation hohe Strahlendosen mit vergleichsweise geringer Toxizität appliziert werden können [102–105]. Auch an anderen Organen findet die SBRT Anwendung; dazu gehören u.a. primäre und sekundäre Tumoren der Leber [106–109], nicht resezierbare Pankreasraumforderungen [110, 111], Nebennierenmetastasen [112, 113], Prostatakarzinome [114–116] sowie Metastasen anderer Organe [117]. Mittlerweile wird das Verfahren auch erfolgreich bei zahlreichen Lungenmetastasen verschiedener Primärtumoren eingesetzt. So z.B. fanden Yu et al. bei den häufig im Verlauf von Osteosarkomen auftretenden Lungenmetastasen heraus, dass das Gesamtüberleben von Patienten mit stereotaktisch bestrahlten Lungenmetastasen vergleichbar ist mit dem Überleben von Patienten mit chirurgisch resezierten Metastasen [118]. Inzwischen gibt es zahlreiche Studien über die stereotaktische Bestrahlung von Lungenmetastasen, die nachweisen, dass dies eine sichere Methode ist, um lokale Kontrolle zu erreichen [47, 119, 120]. Umfragen unter Strahlentherapeuten zeigen, dass die stereotaktische Strahlentherapie bei oligometastasierten Patienten schon jetzt eine große Rolle spielt und vornehmlich Herde in Lunge, Leber und Wirbelsäule bestrahlt werden. Nahezu alle befragten Ärzte planen die weitere Nutzung und ein Großteil sogar eine Ausdehnung der SBRT in nächster Zeit [121].

### **1.2.6 Abskopaler Effekt**

Der Begriff „abskopaler“ aus dem Lateinischen „ab scopus“, zu Deutsch etwa „entfernt des Zieles“, beschreibt einen Effekt, der an einem von einer Bestrahlung entfernten Punkt auftritt und mit dieser in Zusammenhang steht [122–124]. Dieser Effekt wurde bereits vor ca. 60 Jahren durch R.H. Mole beschrieben und im Laufe der vergangenen Jahrzehnte mehrfach aufgegriffen, ohne dass eine genauere Erklärung möglich war [124]. Die Tatsache, dass eine lokale Radiotherapie durch verschiedene Arten von

Botenstoffen eine systemische Reaktion auslöst, ist gerade im Hinblick auf die typischen Nebenwirkungen, zu denen u.a. Übelkeit und Schwindel gehören, zunächst wenig überraschend. Durch heutige Fortschritte in der Radiotherapie und pharmazeutischen Forschung, insbesondere durch die Entwicklung von monoklonalen Antikörpern, ist der abkopale Effekt jedoch wieder in den Fokus der Forschung gerückt. Derzeitige Studien beschäftigen sich mit den Abläufen und Funktionsweisen dieser durch eine Bestrahlung ausgelösten systemischen Prozesse. Es wird angenommen, dass durch eine lokale Radiatio ein vielschichtiger immunologischer Prozess ausgelöst wird, der u.a. Zytokine, dendritische Zellen, T-Zellen, Makrophagen sowie zahlreiche Proteine involviert. Dabei sind neben den körpereigenen Abläufen auch die Bedeutung der Bestrahlungsparameter, z.B. die Dosis und Fraktionierung, sowie Medikamente mit immunmodulatorischer Wirkung Gegenstand intensiver Forschung. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass in den letzten Jahren zugelassene neue Medikamente, insbesondere für das metastasierte maligne Melanom, zu einer Verstärkung des Effektes führten und damit überraschende Ergebnisse erzielt wurden. Patienten, die mit dem immunmodulatorischen Wirkstoff Ipilimumab behandelt und zusätzlich aufgrund von Metastasen palliativ bestrahlt wurden, zeigten überraschend positive Verläufe mit zum Teil beachtlichen Remissionen [122, 125, 126]. Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der als Immunmodulator das Oberflächenmolekül CTLA-4 blockiert, ein Protein, das im Immunsystem eine hemmende Funktion hat und dieses somit eigentlich vor überschießenden Reaktionen und damit z.B. vor Autoimmunreaktionen schützt. Eine Blockade dieses „Checkpoints“ führt zu einer Verstärkung der Immunantwort und u.a. zur Bekämpfung von malignen Zellen durch eine verstärkte T-Zellaktivierung. Das Medikament wurde daraufhin 2011 in den USA zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms zugelassen; weitere Substanzen ähnlicher Funktionsweisen folgten [127]. In einer von Grimaldi et al. durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, bei denen der abkopale Effekt durch eine Kombination von Ipilimumab und Radiotherapie ausgelöst werden konnte, im Sinne eines signifikant längeren Überlebens profitierten. Patienten, bei denen der Effekt nicht beobachtet wurde, lebten im Median 13 Monate, bei beobachtbarem abkopalem Effekt verlängerte sich das Überleben signifikant auf 22,4 Monate [128]. Dabei scheint entscheidend, dass durch die Radiotherapie gewisse Voraussetzungen gegeben sind. So

fanden Dewan et al. im Mausmodell heraus, dass eine fraktionierte Bestrahlung dabei von Vorteil ist [129]. Außerdem stellte sich heraus, dass eine alleinige Gabe eines immunmodulierenden Medikaments oder aber eine alleinige Bestrahlung keine Wirkung lieferte. Erst die Kombination beider Therapieformen zeigte an Primär- und Sekundärtumoren die gewünschte Reaktion. In der Studie konnte auch gezeigt werden, dass dieser Effekt eine Abhängigkeit von der Einzeldosis aufweisen könnte. So hatte eine Bestrahlung mit 3x 8 Gy eine signifikant effektivere Wirkung als das getestete 5x 6 Gy-Schema [129]. Weitere Studien müssen den Einfluss und die optimale Abstimmung der jeweiligen Modalitäten aufeinander zeigen.

## **2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit**

Das ursprüngliche Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des abskopalen Effekts. Jedoch stellte sich im Laufe der Datenerfassung heraus, dass keine ausreichende Anzahl an den Kriterien für eine Studie entsprechenden Patienten ermittelt werden konnte. Die Ursache dafür lag in verschiedenen Punkten; u.a. wurden entweder alle Metastasen bestrahlt, durchgehend Chemotherapien durchgeführt oder andere für die dezidierte Auswertung des abskopalen Effekts erforderliche Kriterien nicht erfüllt. Es wurde daraufhin beschlossen, die einzelnen Faktoren und deren Zusammenhang mit dem Therapieerfolg der am Universitätsklinikum Würzburg in der Zeit von September 1997 bis November 2012 stereotaktisch bestrahlten Patienten mit Lungenmetastasen in Gänze zu verfolgen und auszuwerten. Besonderes Interesse galt dabei der Nachsorge der bestrahlten Herde im Hinblick auf die lokale Kontrolle sowie fragliche Prognose. Des Weiteren sollten Faktoren analysiert werden, die Einfluss auf die lokale Kontrolle des Tumors und die systemische Kontrolle bzw. das Gesamtüberleben des Patienten haben. Darüber hinaus eventuell aufgetretene Nebenwirkungen durch die Nachsorge erfasst und ausgewertet werden.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Indikationsstellung**

Eine chirurgische Resektion von Lungenmetastasen kommt nur unter bestimmten Bedingungen in Frage; dazu gehören u.a. die vollständige Resezierbarkeit und die Kontrolle des Primärtumors. Wichtig zu berücksichtigen sind dabei allerdings auch die konstitutionellen Voraussetzungen des Patienten. So wird z.B. mittels einer Bodyplethysmographie bzw. Spirometrie die Einsekundenkapazität (FEV1) ermittelt. Patienten, die unterhalb eines Grenzwertes liegen und demnach Einschränkungen der Lungenfunktion aufweisen, kommen für eine Resektion mitunter nicht in Frage bzw. das Risiko der OP stünde in einem ungünstigen Verhältnis zum potenziellen Nutzen. In der Literatur gängige Angaben sind ca. 30-35% des Soll für eine FEV1 oder aber absolute Angaben von <1 Liter für eine Pneumonektomie bzw. <0,8l für Segmentresektion [38, 130–132]. Hinzu kommt, dass Patienten unter Umständen aus nicht medizinischen Gründen eine Operation ablehnen. Sollte aus einem der o.g. Gründe der Patient für eine chirurgische Therapie nicht in Betracht kommen, kann die Indikation zur Chemotherapie und/oder Strahlentherapie gestellt werden. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden dabei nicht die detaillierten Gründe erfasst, aus denen heraus der Patient für andere Therapieformen nicht in Betracht kam.

#### **3.2 Datenerfassung**

Die Daten der im Zeitraum von 1997 bis 2012 aufgrund von Lungenmetastasen bestrahlten Patienten wurden retrospektiv anhand der konventionellen und digitalen Patientenakten sowie deren Bestrahlungsprotokollen erhoben. Bei auswärtigen Patienten die nur zur stereotaktischen Bestrahlung im Universitätsklinikum Würzburg vorstellig wurden, wurden soweit möglich Arztbriefe, Befunde und Fragebögen postalisch bei behandelnden Ärzten und Kliniken angefordert und eingepflegt. Die hausinterne Dokumentation als auch die Datenerfassung durch Zuweiser erfolgte im Rahmen der klinischen Patientennachsorge und richtete sich nach den zu diesem Zeitpunkt geltenden klinischen Standards. Es wurden hierbei keine zusätzlichen Informationen, Befragungen oder Bildgebung der Patienten durchgeführt. Dieser Prozess war analog zur klinischen Routine und mit keinerlei Belastung für die Patienten

verbunden. Das Erheben der Daten erfolgte somit im Rahmen einer internen Qualitätssicherung und regulären Nachsorge was zum Zeitpunkt der Studie keines Ethikvotums bedurfte. Die Erfassung der Daten im Rahmen einer Multicenterstudie wurde durch ein Ethikvotum der Universität Heidelberg (S-280/2014) gebilligt. Die ausgewerteten Computertomographien lagen digital im PACS, auf CD oder auch auf Film vor. Zum Zeitpunkt der abschließenden Datenerfassung waren von 102 bestrahlten Patienten 71 verstorben. Erfasst wurden dabei Geburtsdatum, Geschlecht, die Primärdiagnose mit Histologie, etwaige Vorbehandlungen wie Chemotherapie, Operationen und vorausgegangene Bestrahlungen sowie deren Tumorresponse. Des Weiteren wurden der zum Therapiezeitpunkt bestehende Metastasierungsstatus mit Anzahl und Lokalisation und zur Objektivierung des Gesundheitsstatus der Karnofskyindex und die Lungenfunktion (FEV1 relativ und absolut) sowie etwaige durch die Lungenmetastasen aufgetretenen Symptome erfasst und ob die Lungenmetastase bioptisch gesichert wurde. Hinsichtlich der stereotaktischen Bestrahlung wurden technische Parameter wie Immobilisationstechnik, Anzahl der Bestrahlungsfractionen, verordnete Einzeldosis am PTV-Rand, die verordnete Isodosis, das Gross, Clinical und Planned Target Volumen und die geplante minimale, mittlere und maximale Dosis im PTV erhoben. Das Outcome der Patienten (lokale Kontrolle, systemische Kontrolle, Überleben), Art der Bildgebung, mit der der Therapieerfolg kontrolliert wurde (PET-CT, CT usw.), sowie etwaige aufgetretene Nebenwirkungen und deren Behandlungsbedürftigkeit dokumentiert.

### **3.3 Statistische Datenanalyse**

Die Daten wurden tabellarisch mit Microsoft Excel erhoben, die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 24. Zum Einsatz kamen neben Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Log Rank-Test u.a. auch der Mann-Whitney-U-Test sowie Cox-Regressionsanalysen zur Bestimmung des Hazard Ratios. Auf Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk getestet. In Bezug auf das Überleben der Patienten, die systemische Kontrolle sowie die lokale Kontrolle wurden die einzelnen Einflussfaktoren mittels Kaplan-Meier und Log-Rank-Test verglichen. Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeiten im Kaplan-Meier-Test bzw. Log-Rank-Test wurden metrische Daten anhand ihres Medians in zwei Gruppen geteilt.

Mittels MWU-Test wurden zudem die Mediane der einzelnen Gruppen auf Abweichungen getestet.

### **3.4 Probleme der Datenerfassung**

Im Gegensatz zum systemischen Progress oder zum Überleben, das mittels konkreter Sterbedaten oder des Ausscheidens aus der Nachsorge bei Abschluss der Datenakquise eintritt, sind die Daten zur lokalen Kontrolle nur bedingt retrospektiv zu erheben. Probleme fanden sich dabei in der Dokumentation. Bei der Recherche alter Befunde und Arztbriefe stieß man auf die Problematik der nicht ausreichend detaillierten Befundung durch die nachuntersuchenden Ärzte und Befunder der Computertomographien. Die teils pragmatisch beschriebenen Befunde ließen dabei Spielraum für Interpretation. Oft wurde nicht konkret Bezug zum vormals behandelten Herd genommen, sondern die Gesamtbilanz mittels Formulierungen wie „Insgesamt Progress der Lungenmetastasierung“ gezogen, die zu pauschal waren und keine Auskunft gaben ob nun der zuvor bestrahlte Herd einen Progress aufwies oder ob es zu einer weiteren und davon unabhängigen Metastasenbildung in derselben Lunge kam. In nicht allen Fällen konnten vorliegende Befunde anhand der Computertomographien überprüft werden. Die hier erfassten Daten skizzieren daher im Zweifelsfall einen lokalen Progress, d.h., unter Umständen wurde eine gewisse Dunkelziffer als nicht lokal kontrolliert erfasst, obwohl dies formal eher ein neuer Rundherd in derselben Lunge war, was bedingt durch die Dokumentation retrospektiv unglücklicherweise letztlich nicht mehr zu differenzieren war. Die tatsächlich erzielte lokale Kontrolle dürfte demnach höher ausfallen, als sie hier beziffert werden konnte. Des Weiteren wurde neben der in 23 Fällen beschriebenen „progressive disease“ teils mit Überschneidung noch in weiteren 10 Fällen ein Lokalrezidiv postuliert. Zur Auswertung der lokalen Kontrolle wurden sowohl Patienten mit „progressive disease“ als auch die Patienten mit Lokalrezidiv zusammen als „nicht lokal kontrolliert“ gewertet. Anhand der teils ungenau formulierten Befunde und Arztbriefe lässt sich demnach nicht mehr schlüssig nachvollziehen, ob es sich dabei um ein durchgehendes Wachstum des bestrahlten Herdes, um ein echtes Rezidiv nach zuvor gutem Bestrahlungserfolg oder gar um neue und zuvor nicht beschriebene Metastasen handelte.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

#### 4.1.1 Jahr der Bestrahlung

Erfasst wurden alle Patienten, die im Zeitraum von November 1997 bis September 2012 am Universitätsklinikum Würzburg aufgrund von Lungenmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden. Behandelt wurden in diesem Zeitraum 102 Patienten, davon 58 Männer und 44 Frauen.

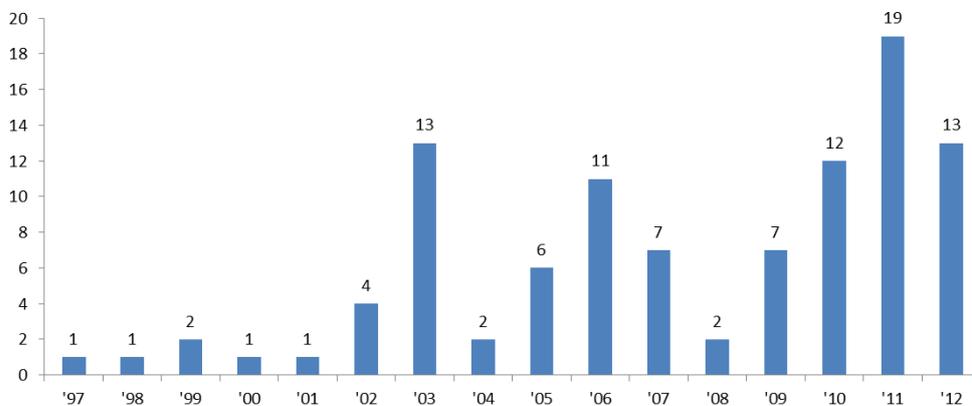


Abbildung 3: Anzahl an Bestrahlungen zwischen 1997 und 2012

#### 4.1.2 Altersverteilung

Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung zwischen 17 und 88 Jahren. Der Median betrug 62,5, der Mittelwert 61,4 mit einer Standardabweichung von 12,6 Jahren. Frauen waren im Durchschnitt 59 Jahre alt, im Median 59,5 Jahre [34-75], Männer im Durchschnitt 63,2 Jahre, im Median 66,5 Jahre [17-88]. Die Altersverteilung stellte sich wie folgt dar:

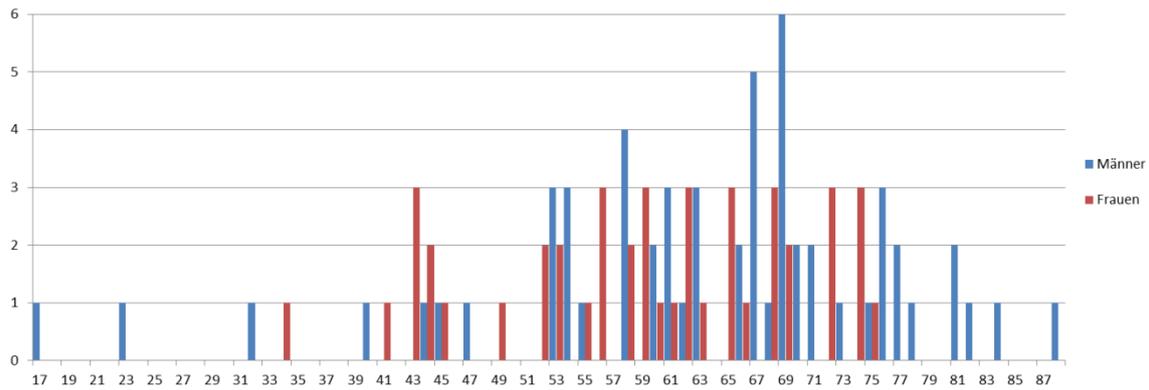


Abbildung 4: Alters- und Geschlechterverteilung der bestrahlten Patienten

Die Altersverteilung wurde auf Normalverteilung der Daten geprüft, diese lag nicht vor (SW  $p=0,005$  und KS  $p=0,042$ ).

#### 4.1.3 Primärtumor

Die behandelten Lungenmetastasen hatten unterschiedliche Primärtumorentitäten. Die größten Gruppen stellten mit  $n=25$  (24,5%) die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome sowie mit  $n=20$  (19,6%) die Gruppe der kolorektalen Karzinome, gefolgt von  $n=9$  (8,8%) Mammakarzinomen. Kleinere Gruppen waren HNO-Tumoren, mit  $n=7$  (6,9%), Nierenkarzinome  $n=6$  (5,9%), Ösophagus  $n=5$  (4,9%), nicht anaplastische Schilddrüsenkarzinome  $n=5$  (4,9%) und gynäkologische Tumoren (u.a. Cervix- und Endometrium-CA)  $n=4$  (3,9%). Die sich aus vielen verschiedenen Primärerkrankungen zusammensetzende Gruppe der restlichen Tumoren umfasste 14 (13,7%) Patienten, diese beinhaltete alle den o.g. Gruppen nicht zuzuordnenden Primärerkrankungen wie z.B. Ewing-Sarkom, Urothelkarzinom, HCC, CUP und andere.

Die geschlechterspezifische Verteilung der Primärerkrankungen stellte sich wie folgt dar:

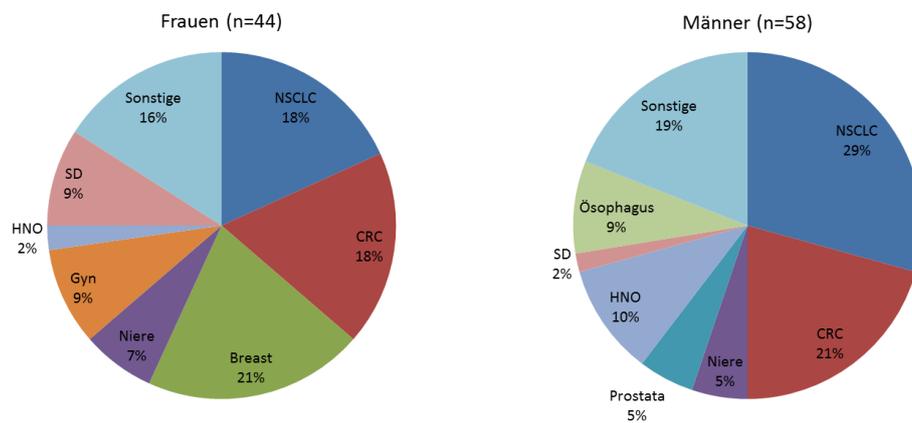


Abbildung 5: Primärtumorverteilung der bestrahlten Patienten

#### 4.1.4 Histologie

Bei 45 (44,1%) Patienten handelte es sich histologisch um ein Adenokarzinom, in 15 (4,9%) Fällen um einen epithelialen Tumor. In 13 Fällen konnte der Tumor keiner der beiden Entitäten zugeordnet werden, in 29 Fällen war keine Histologie zu ermitteln.

#### 4.1.5 Anzahl der Bestrahlungen

Insgesamt wurden 102 Patienten bestrahlt, 73 davon lediglich einmal, während 23 Patienten aufgrund einer weiteren Lungenmetastase zweimal bestrahlt wurden. Vier Patienten unterzogen sich jeweils drei Bestrahlungen und jeweils ein Patient unterzog sich fünf bzw. sogar sieben Bestrahlungen aufgrund unterschiedlicher Lungenmetastasen. Von den insgesamt 29 Patienten, die mehrfach bestrahlt wurden, erfolgte dies in 8 Fällen aufgrund von im Verlauf gebildeter Metastasen. 21 Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung bereits mehrere Metastasen, die zeitnah ebenfalls bestrahlt wurden. Insgesamt wurden 143 Lungenmetastasen an 102 Patienten stereotaktisch bestrahlt.

## 4.1.6 Charakteristik der Lungenmetastasen

### 4.1.6.1 Anzahl und Verteilung der Metastasen

23 Patienten hatten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns nur eine solitäre Lungenmetastase ohne weitere betroffene Organe, 27 Patienten besaßen zusätzlich noch weitere extrapulmonale Herde. 27 Patienten wiesen weitere Lungenmetastasen auf, bei 25 Patienten war der detaillierte Metastasierungsstatus unbekannt. Die genaue Aufteilung ergibt sich aus nachfolgender Abbildung:

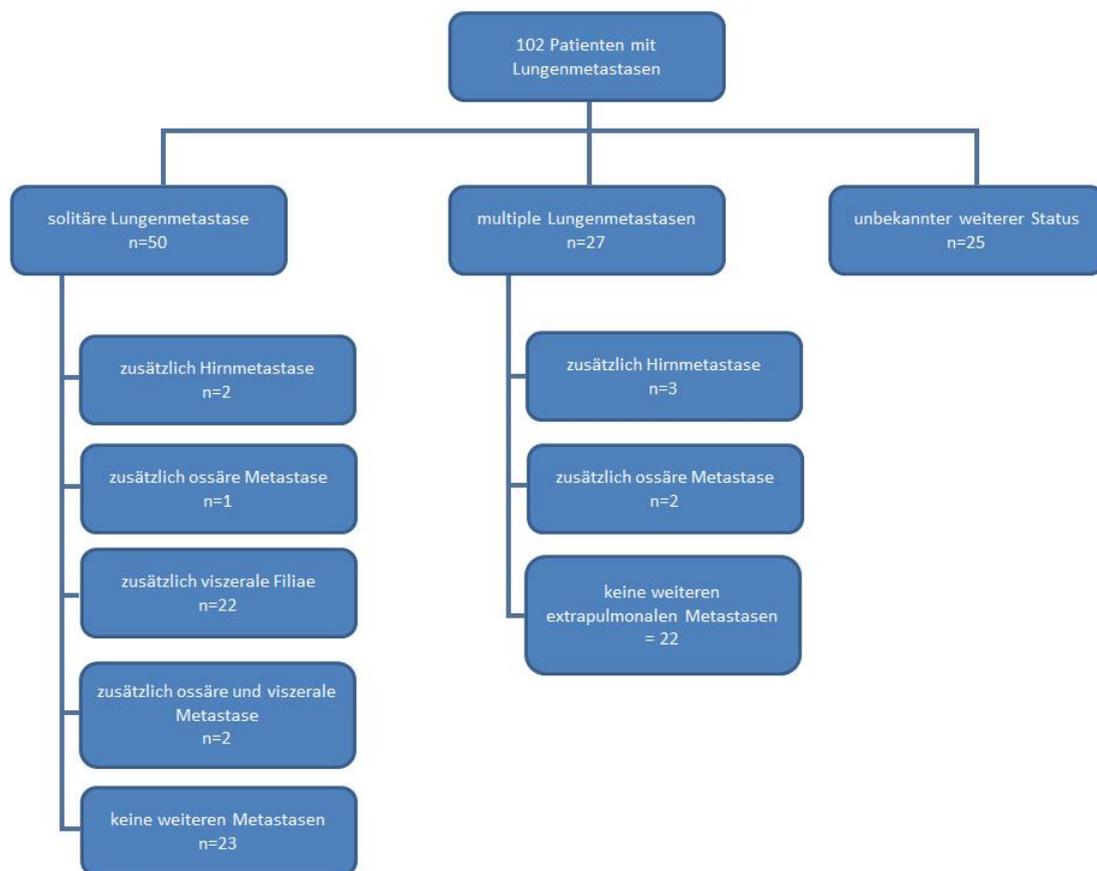


Abbildung 6: Anzahl und Verteilung der Metastasen

### 4.1.6.2 Anzahl der Metastasen

Erfasst wurde, soweit möglich, die gesamte Anzahl an Metastasen, unabhängig von der intra- oder extrapulmonalen Lage. Die Patienten wurden damit in vier verschiedene Gruppen eingeteilt. 31 Patienten hatten lediglich eine Metastase, 29 Patienten zwei oder

drei Metastasen, sechs Patienten vier oder fünf Metastasen. Bei lediglich drei Patienten zeigten sich mehr als fünf Metastasen. Bei 33 Patienten konnte die Gesamtanzahl nicht bestimmt werden.

#### **4.1.6.3 Lokalisation der Lungenmetastasen**

Es wurden die Lokalisation nach Lungenlappen sowie die Nähe zum zentralen Bronchus ( $<2,5\text{cm}$ ) und die Nähe zum Mediastinum ( $<2,5\text{cm}$ ) erfasst. Dabei befanden sich 72 Metastasen in der linken Lunge, 68 in der rechten, in 3 Fällen konnte die Seite retrospektiv nicht ermittelt werden. 72 Metastasen befanden sich im Oberlappen (38 links, 34 rechts), vier Metastasen im Mittellappen und 56 Metastasen im Unterlappen (29 links, 27 rechts). In 37 Fällen wurde der Tumor als zentral und damit näher als 2,5cm am Bronchus klassifiziert, bei 92 Metastasen war die Entfernung größer als 2,5 cm, in 11 Fällen wurden hierzu keine Daten erhoben. In 54 Fällen lag der Tumor innerhalb von 2,5cm Nähe zum Mediastinum, während dies bei 75 Metastasen nicht der Fall war, bei 11 Metastasen konnte keine diesbezüglich Angabe erfasst werden.

#### **4.1.6.4 Größe der Lungenmetastasen**

In 133 Fällen konnte der maximale Durchmesser der Metastase anhand der zur Bestrahlungsplanung angefertigten Computertomographie retrospektiv ermittelt werden. Dieser betrug im Mittel 2 cm und im Median 1,725 cm. Die größte Metastase maß 6,7cm, die kleinste 0,4cm. Gemäß Shapiro-Wilk ( $p=<0,001$ ) und Kolmogorov-Smirnov ( $p=<0,001$ ) liegt demnach keine Normalverteilung der Metastasengröße vor.

#### **4.1.7 Bioptische Sicherung**

Eine bioptische Sicherung des metastasenverdächtigen Rundherdes erfolgte bei 11 der 143 bestrahlten Tumoren.

#### **4.1.8 Vorbehandlung der Metastasen**

##### **4.1.8.1 Chemotherapie**

Erfasst wurden dabei alle Chemotherapien, die die Patienten bis 6 Monate vor Bestrahlungsbeginn erhalten hatten, und, sofern möglich, das eingesetzte Protokoll und

der Behandlungserfolg. Bei 35 Patienten (34,3%) erfolgte eine Chemotherapie binnen 6 Monaten vor Bestrahlungsbeginn. In den meisten Fällen blieb der Erfolg unbekannt, in 10 Fällen kam es zu einem Progress mehrerer Herde, in lediglich 2 Fällen war ein Ansprechen aller Herde dokumentiert. Bei 20 Patienten konnte retrospektiv nicht eruiert werden, ob eine Chemotherapie durchgeführt wurde.

#### **4.1.8.2 Metastasen Chirurgie**

Bei 39 von 102 Patienten wurden vor der stereotaktischen Bestrahlung bereits Metastasen chirurgisch reseziert. Im Durchschnitt vergingen zwischen Resektion und einer Bestrahlung 745 Tage, im Median 424. Die kürzeste Zeitspanne zwischen Resektion einer Metastase und stereotaktischer Bestrahlung betrug 22 Tage, die längste 5755. Dabei wurden alle chirurgischen Eingriffe, auch bei extrathorakalen Manifestationen, erfasst. Die Verteilung der Dauer zwischen chirurgischer Resektion und Bestrahlung unterliegt dabei nicht der Normalverteilung gemäß Shapiro-Wilk ( $p < 0,001$ ) und Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0,001$ ).

#### **4.1.8.3 Metastasenbestrahlung**

Bei 24 von 102 Patienten wurden bereits zuvor thorakale oder extrathorakale Metastasen bestrahlt. Im Durchschnitt lagen zwischen vorheriger Bestrahlung und der stereotaktischen Bestrahlung von Lungenmetastasen rund 17 Monate, im Median rund 14,6 Monate. Die kürzeste Spanne betrug einen Tag. In einem Fall konnte respektiv kein Datum erfasst werden. Es lag keine Normalverteilung der Latenz zwischen vorangegangener Bestrahlung und Bestrahlung der Lungenmetastasen vor. (Shapiro-Wilk  $p = 0,001$ , Kolmogorov-Smirnov  $p = 0,045$ ). In 11 Fällen führte eine frühere Bestrahlung von Metastasen daraufhin zu einer zusätzlichen Lungenbelastung.

### **4.1.9 Patientenverfassung**

#### **4.1.9.1 Karnofsky-Index**

Sofern möglich, erfolgte die Erfassung eines dem Bestrahlungszeitpunkt nahen Karnofsky-Index, bei 52 Patienten war dies aufgrund mangelnder Dokumentation retrospektiv nicht mehr möglich. Bei 50 Patienten wurde ein Index erfasst, dieser lag im

Median bei 90. Schlechtester Indexwert war 60, bester Wert 100. Die Verteilung wurde auf Normalverteilung getestet, diese lag nicht vor (SW  $p < 0,001$  und KS  $p < 0,001$ ).

#### **4.1.9.2 Lungenfunktion**

Beim Versuch einer retrospektiven Auswertung der Lungenfunktion konnten in lediglich 11 Fällen ausreichend Daten erhoben werden. Dabei wurden die forcierte Einsekundenkapazität in Litern, sowie der prozentuale Wert im Verhältnis zum errechneten Normwert erfasst. Die Spannweite reichte von 114% der FEV1 im besten bis zu 35,9% im schlechtesten Fall. Der Mittelwert lag bei 76,25% (Median 82,29%) bzw. 1,99 Litern (Median 2,09 l).

#### **4.1.10 Bestrahlungstechnik**

##### **4.1.10.1 Immobilisationstechnik**

An der Strahlenklinik der Uniklinik Würzburg kommt seit 2006 das BodyFix-System zum Einsatz, zuvor kam der Bodyframe zum Einsatz. Insgesamt wurden 28 Patienten mittels Bodyframe bestrahlt, 95 Patienten mittels BodyFix. Bei zwei Patienten konnte retrospektiv keine Fixierungsmethode erfasst werden.

##### **4.1.10.2 Anzahl der Bestrahlungsfelder**

Bei 118 von 143 Bestrahlungen konnte retrospektiv die Anzahl der Bestrahlungsfelder ausgewertet werden. Diese lag im Mittel bei 7,8 und im Median bei 7. Die kleinste Anzahl an Bestrahlungsfeldern war 3, die größte 13. Eine Normalverteilung der Anzahl an Bestrahlungsfeldern lag nicht vor (SW  $p = 0,001$  und KS  $p < 0,001$ ).

##### **4.1.10.3 Anzahl der Bestrahlungsfraktionen**

Im Durchschnitt wurden die bestrahlten Herde in 2,3 Fraktionen bestrahlt (Median 1), die größte Zahl der Fraktionen war 8, die Mindestanzahl eine einzelne Fraktion. Lediglich 10 Bestrahlungen wurden mit 4 oder mehr Fraktionen durchgeführt. Am häufigsten (73 Bestrahlungen) erfolgte die Bestrahlung als einzelne Fraktion, in 57 Fällen gab es drei Fraktionen, in acht Fällen wurden acht Fraktionen appliziert. Andere

Fraktionieren waren dementsprechend selten. Die Verteilungshäufigkeit der einzelnen Bestrahlungsfraction geht aus folgender Abbildung hervor:

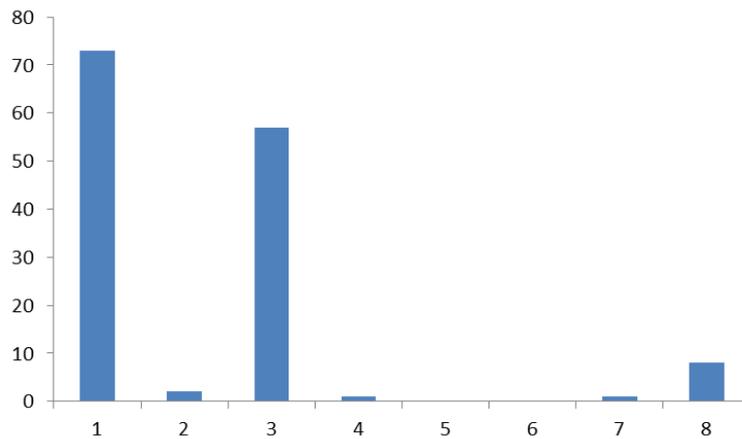


Abbildung 7: Verteilung der Fraktionsanzahl

#### 4.1.10.4 Planning Target Volume

Bei 139 Bestrahlungen konnten durch die Bestrahlungsprotokolle retrospektiv die geplanten Zielvolumina (PTV) ausgelesen werden. Die Volumenangabe erfolgt in Millilitern. Das größte bestrahlte Volumen lag bei 232ml, während das kleinste Volumen 4,2ml betrug. Im Durchschnitt umfasste das Bestrahlungsvolumen 37,3ml (Median 21,2ml). Die Häufigkeitsverteilung der Volumina ist in folgender Abbildung dargestellt. Zusätzlich wurde eine Prüfung auf Normalverteilung durchgeführt, diese lag nicht vor (SW  $p=0,001$  und KS  $p=<0,001$ ).

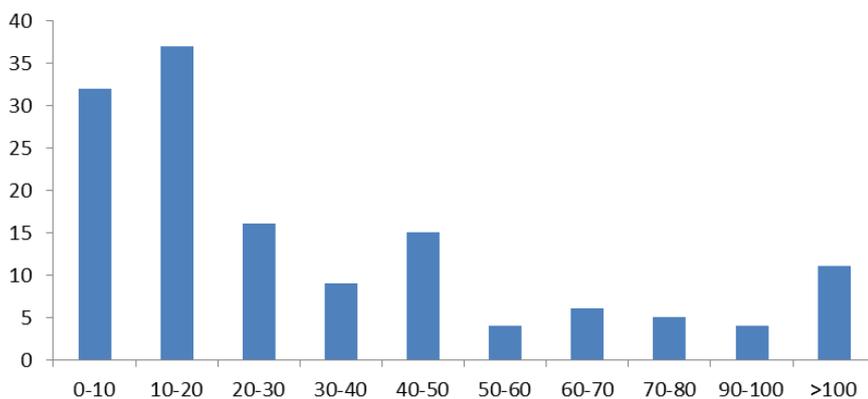


Abbildung 8: Verteilung des PTV (in ml)

#### 4.1.10.5 Bestrahlungsdosen

##### 4.1.10.5.1 Isodose

Die angewendete Isodose konnte bei 135 Bestrahlungen anhand der Protokolle ermittelt werden. Sie betrug im Mittel 73,7%, im Median 75%. Minimum und Maximum betragen 65% und 100%. Eine Normalverteilung der Isodose lag nicht vor (SW  $p < 0,001$  und KS  $p < 0,001$ ).

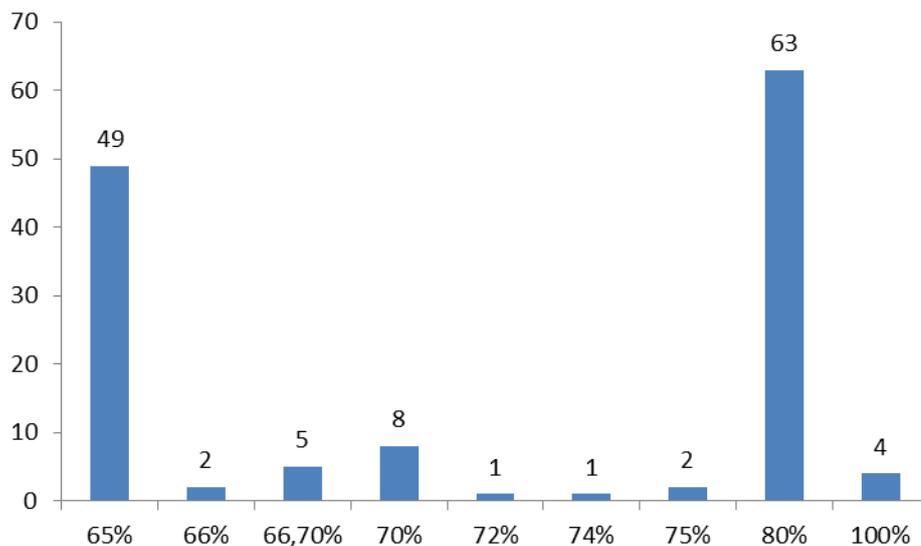


Abbildung 10: Verteilung der Isodosen

##### 4.1.10.5.2 Minimum Dosis im PTV

Bei 104 von 143 Bestrahlungen konnte retrospektiv die minimale Dosis im Planning Target Volume ausgewertet werden. Diese lag im Mittel bei 32 Gy und im Median bei 30,50 Gy. Die kleinste applizierte Dosis war 12 Gy, die größte 100 Gy. Eine Normalverteilung lag nicht vor (SW  $p < 0,001$  und KS  $p < 0,001$ ). Als BED (biological effective dose) entspricht dies im Minimum 16,8 Gy bzw. 703,1 Gy im Maximum, im Median 75,9 Gy.

##### 4.1.10.5.3 Mittlere Dosis im PTV

Bei mittlere Dosis im PTV konnte retrospektiv bei 104 von 143 Bestrahlungen ausgewertet werden. Diese lag im Mittel bei 44,7 Gy und im Median bei 46,2 Gy. Die

kleinste mittlere applizierte Dosis war 26,6 Gy, die größte 142,5 Gy. Eine Normalverteilung der Dosiswerte lag nicht vor (SW  $p < 0,001$  und KS  $p < 0,001$ ).

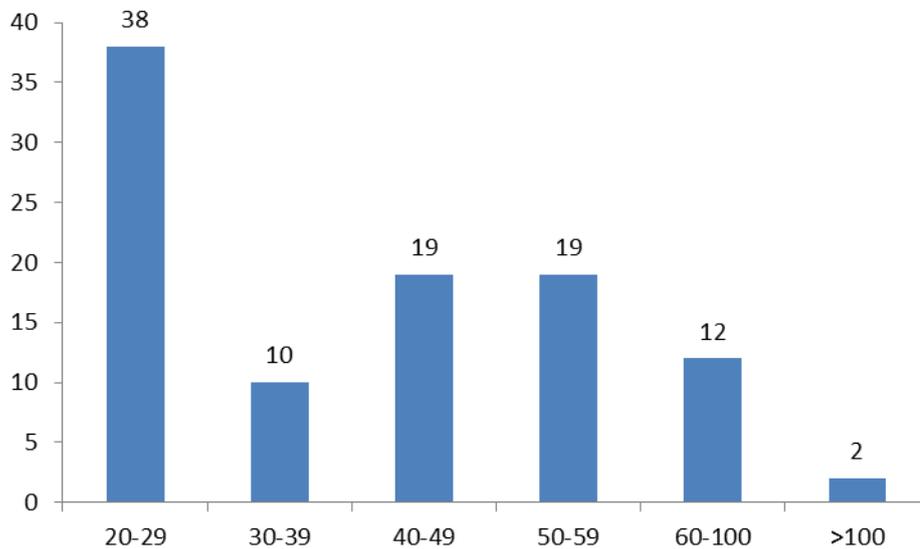


Abbildung 11: Verteilung der mittleren Dosis im PTV in Gy

#### 4.1.10.5.4 Maximum Dosis im PTV

Bei 104 von 143 Bestrahlungen konnte retrospektiv die maximale Dosis im Planning Target Volume ausgewertet werden. Diese lag im Mittel bei 52,7 Gy und im Median bei 58 Gy. Die kleinste maximal applizierte Dosis war 32 Gy, die größte 175 Gy. Es lag demnach keine Normalverteilung vor (SW  $p < 0,001$  und KS  $p < 0,001$ ). Als BED entspricht dies im Minimum 108,7 Gy bzw. 1274,47 Gy im Maximum, im Median 165,3 Gy.

#### 4.1.10.5.5 Einzeldosis am PTV Rand

Bei 141 von 143 Bestrahlungen konnte retrospektiv die Einzeldosis am Rand des Planning Target Volume ausgewertet werden. Diese lag im Mittel bei 19,06 Gy und im Median bei 23 Gy. Die kleinste Einzeldosis war 6 Gy, die größte 32,5 Gy (SW  $p < 0,001$  und KS  $p < 0,001$ ).

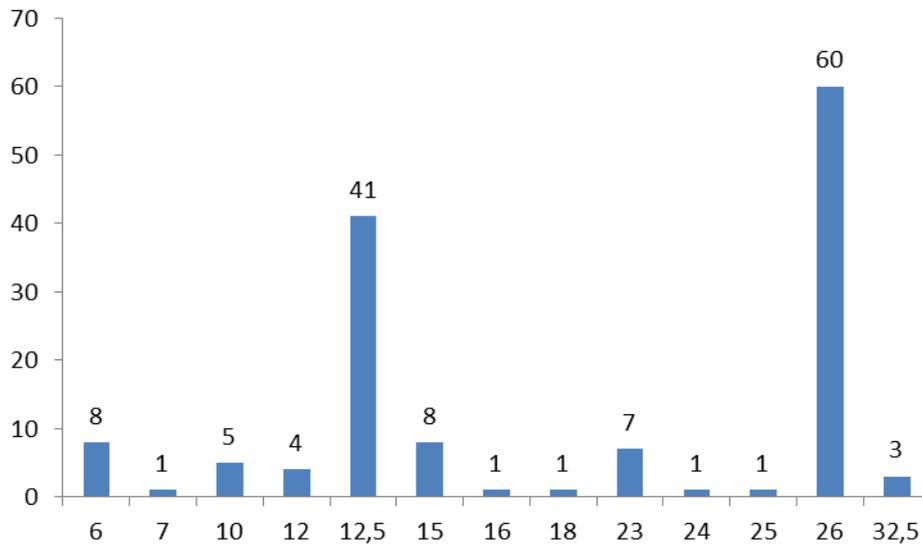


Abbildung 12: Verteilung der Einzeldosen am Rand des PTV in Gy

#### 4.1.11 Häufigste Bestrahlungsschemata

Anzahl	Fractionen	Verordnete Einzeldosis am PTV-Rand
60	1	26
38	3	12,5
8	3	15
8	8	6
7	1	23
5	3	10
4	3	12
3	1	32,5
9	<i>verschiedene</i>	<i>verschiedene</i>

Tabelle 2: Häufigste Bestrahlungsschemata

#### 4.1.12 Zeitspanne von Erstdiagnose bis Metastasierung

Sofern möglich, sollte die Zeitspanne erfasst werden, die zwischen der Erstdiagnose der Primärerkrankung und dem ersten Auftreten von Fernmetastasen vergeht. Bei 74 Patienten gelang diese retrospektive Erfassung. Im Durchschnitt lag diese Latenz bei ca. 47 Monaten, im Median bei ca. 27 Monaten. Die kürzeste Spanne umfasste 44 Tagen, die längste rund 24 Jahre bei einem Nierenzellkarzinom. Bei 27 Patienten handelte es

sich um eine synchrone Metastasierung, es waren also bereits zum Termin der Erstdiagnose Fernmetastasen vorhanden. Bei einem Patienten waren die benötigten Daten nicht dokumentiert. Bei der Latenz zwischen Erstdiagnose und erster Fernmetastasierung lag keine Normalverteilung vor (SW  $p < 0,001$  und KS  $p < 0,001$ ).

#### **4.1.13 Zeitspanne von Metastasierung bis SBRT**

Die Latenz zwischen dem Auftreten erster Fernmetastasen und der Bestrahlung von Lungenmetastasen lag im Mittel bei ca. 19,3 Monaten, im Median bei rund 11 Monaten. Die längste Latenz betrug im Falle eines synchron metastasierten kolorektalen Karzinoms knapp 7 Jahre. Die geringste Latenz lag bei einem ebenfalls synchron metastasierten Patienten, der unmittelbar nach Diagnosestellung im selben Monat bestrahlt wurde. Eine Normalverteilung der Daten konnte nicht festgestellt werden (SW  $p < 0,001$  und KS  $p < 0,001$ ).

#### **4.1.14 Zeitspanne von SBRT bis Progress der Fernmetastasierung**

Erfasst wurde die Zeitspanne zwischen stereotaktischer Bestrahlung der Lungenmetastasen und feststellbarem systemischen Progress des Patienten. Bei 56 von 102 Patienten kam es nach stereotaktischer Bestrahlung von Lungenmetastasen zu einem dokumentierten und nachvollziehbaren Progress der Erkrankung intra- oder extrapulmonal. Bei einem Patienten konnten keine detaillierten Angaben eingeholt werden. Im Durchschnitt dauerte es ca. 7,9 Monate bis zum systemischen Progress, im Median etwa 5,4 Monate. Das kürzeste Intervall belief sich dabei auf 15 Tage, das längste auf 38,5 Monate. Zusätzlich durchgeführte Tests auf Normalverteilung schließen diese aus (SW  $p < 0,001$  und KS  $p < 0,001$ ).

#### **4.1.15 Lokale Kontrolle**

Erfasst wurden das Ansprechen des bestrahlten Herdes sowie das Datum des besten Ergebnisses. Es waren insgesamt nach Bestrahlung 90 Herde lokal kontrolliert, 24 wiesen einen unbekanntem Status auf und 29 werden als nicht kontrolliert eingestuft. Die lokale Kontrolle beträgt demnach 75,6% über die gesamte Dauer der Nachsorge. Bei den als „local failure“ eingestuften Herden beträgt die Zeit von der Bestrahlung bis zur Response im Median 3,8 Monate und im Durchschnitt 7,8 Monate. Bei 20 Herden trat der lokale Progress binnen eines Jahres nach Bestrahlung auf, die lokale Kontrolle für

das erste Jahr betrug damit bei den auswertbaren Herden 83,19%. Im zweiten Jahr verloren sechs Herde den Status der lokalen Kontrolle, der Zweijahreswert betrug demnach 78%. Im dritten Jahr kamen weitere zwei Patienten mit lokalem Progress hinzu, dies ergibt einen Dreijahreswert von 76,47%. Der letzte Patient, der einen dokumentierten lokalen Progress/ ein Lokalrezidiv erlitt, zeigte diesen etwa 3 Jahre und 2 Monate nach Bestrahlung. Die nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Lokalrezidive im Verlauf der Nachsorge.

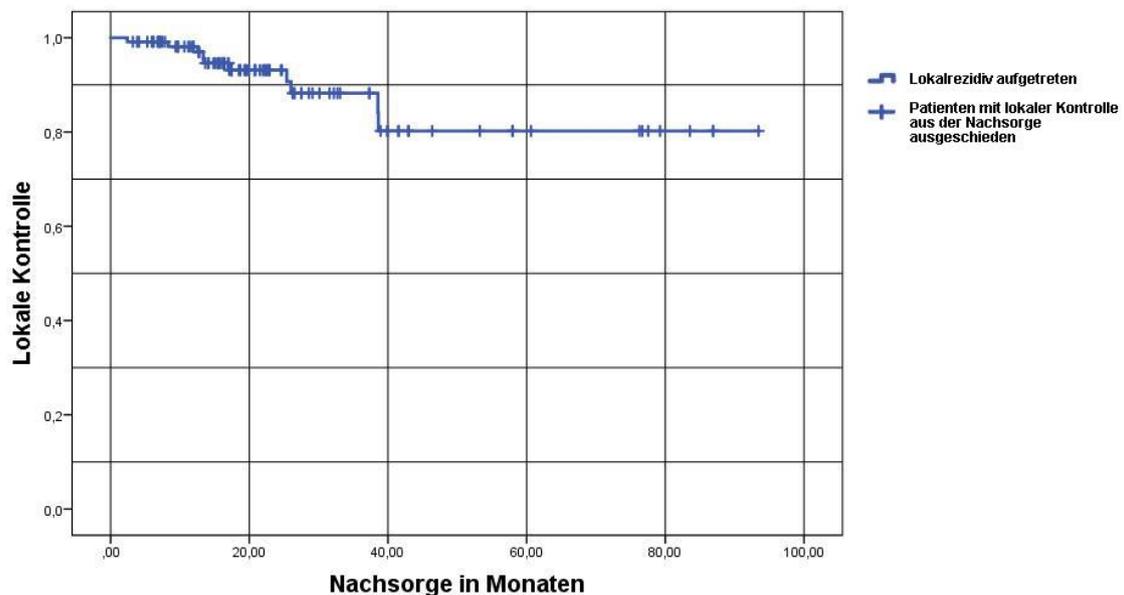


Abbildung 9: Lokale Kontrolle

#### 4.1.16 Systemische Kontrolle

Die systemische Kontrolle umfasst die Zeitspanne zwischen dem Datum der stereotaktischen Bestrahlung und dem nächsten systemischen Auftreten eines Progresses bzw. neuer Fernmetastasen. Bei insgesamt 55 Patienten kam es während der Nachbeobachtung zu einem dokumentierten systemischen Progress, bei einem Patienten konnte diesem Ereignis retrospektiv kein Datum mehr zugeordnet werden. Die mediane systemische Kontrolle lag im Kollektiv bei ca. 24,3 Wochen, im Durchschnitt bei etwa 35 Wochen. Das Intervall unterliegt damit einer enormen Spannweite, das kürzeste Intervall lag bei etwas über zwei Wochen, das längste bei rund 167 Wochen. Die

folgende Kaplan-Meier-Grafik stellt die systemischen Progresse im zeitlichen Verlauf dar:

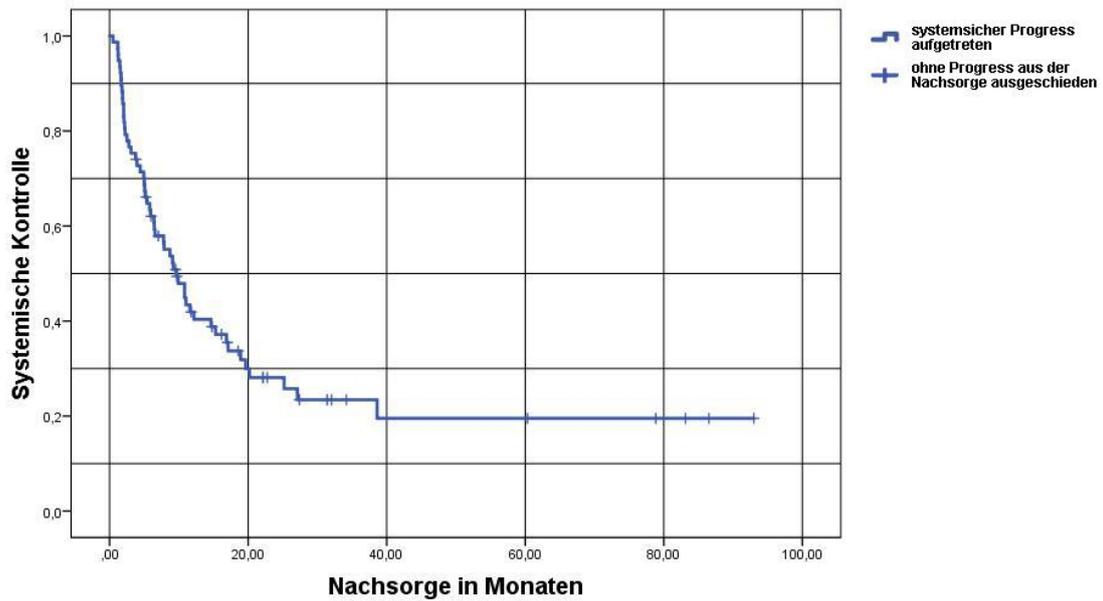


Abbildung 10: Systemische Kontrolle

Der folgende Boxplot stellt die Verteilung der Latenz grafisch dar, zusätzlich wurde auf Normalverteilung getestet, diese lag nicht vor (SW  $p < 0,001$  und KS  $p < 0,001$ ):

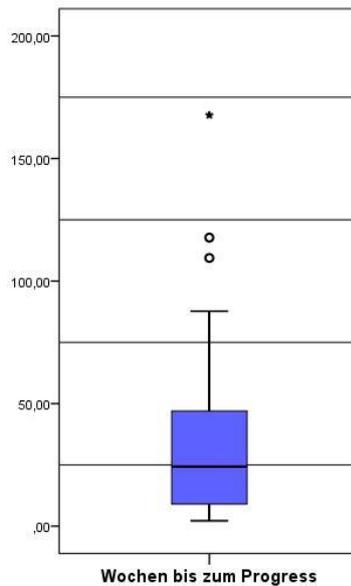


Abbildung 11: Latenz zw. SBRT und syst. Progress Boxplot

#### 4.1.17 Überleben

Grundlage zur Berechnung waren die Termine der stereotaktischen Bestrahlung sowie, falls bekannt, das exakte Todesdatum des Patienten. Bei noch lebenden Patienten wurde der letzte Termin der Vorstellung oder aber die letzte einholbare Information bei Hausärzten und anderen Kliniken als Berechnungsgrundlage genommen. Bei Abschluss der Datenerfassung waren 71 von 102 bestrahlten Patienten verstorben. Im Durchschnitt lag die Überlebensdauer nach stereotaktischer Bestrahlung 24 und im Median 17,3 Monate für die Patienten, die während der Nachsorge verstorben sind. Die Spanne reichte dabei von 47 Tagen bis hin zu über 10 Jahre. Nach einem Jahr lebten noch 68 Patienten (66,7%), nach 2 Jahren noch 32 Patienten (31,4%), nach 3 Jahren noch 18 (17,64%), das 5-Jahres-Überleben betrug mit 10 Patienten 9,8%. Bei Patienten, die lebend aus der Nachsorge ausgeschieden, geschah dies im Median nach 21 Monaten. Die nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve zeigt das Überleben der bestrahlten 102 Patienten.

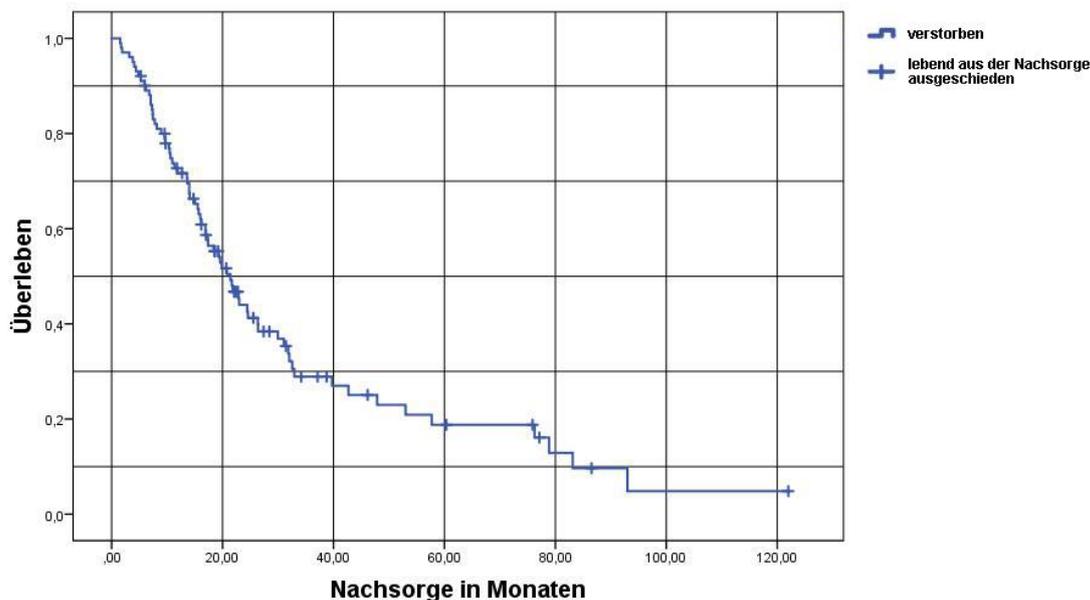


Abbildung 12: Überleben nach SBRT

Die Daten waren gemäß Shapiro-Wilk und Kolmogorov-Smirnov-Tests nicht normalverteilt ( $p < 0,001$ ). Der nachfolgende Boxplot zeigt die Verteilung des Überlebens. Bemerkenswert sind die zahlreichen positiven Ausreißer und Extremwerte:

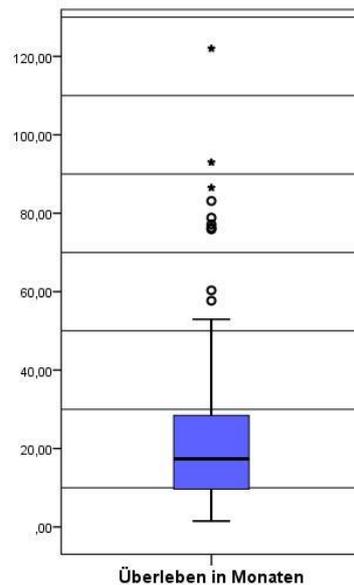


Abbildung 13: Überleben nach SBRT - Boxplot

#### 4.1.18 Nebenwirkungen

Bei den 102 bestrahlten Patienten wurden Daten zu Nebenwirkungen und deren zeitlichem Auftreten nach der Bestrahlung erfasst. 6 Patienten litten nach der Bestrahlung an einer radiologischen Pneumonitis (CTCAE Grad I), weitere 5 Patienten erhielten im Verlauf Kortikoide (CTCAE Grad II) und in einem Fall kam es zu einer Sauerstoffpflichtigkeit (CTCAE Grad III). Bei einem Patienten mit metastasierten NSCLC kam es auf dem Boden einer Strahlenpneumonitis und infektassoziierter COPD zu einem Spontanpneumothorax, der Patient verstarb schließlich an einer respiratorischen Insuffizienz 116 Tage nach Bestrahlungsbeginn (CTCAE Grad V). Im Durchschnitt traten die Komplikationen etwa 4,4 Monate, im Median nach etwa 5 Monaten nach Bestrahlungsbeginn auf. Das längste Intervall betrug 231 Tage, im kürzesten kam es am Tag der Bestrahlung zu einer Kortikoidpflichtigkeit. Von weiteren Bestrahlungen wurde in diesem Fall aufgrund einer Lobärpneumonie abgesehen, es blieb bei einer applizierten Fraktion. Geringere Nebenwirkungen traten bei zwei Patienten auf, bei einem Patienten kam es zu Reizhusten, bei dem anderen zu einem Pleuraerguss rechts.

## **4.2 Einflüsse auf das Überleben**

### **4.2.1 Alter**

Es wurde untersucht, ob das Alter der Patienten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der Bestrahlung nimmt, wobei die Patienten anhand des Medians und der Quartilen miteinander verglichen wurden. Die Analyse zeigte, dass Patienten ober- oder unterhalb des Medians von 62,5 Jahren keinen Unterschied im Überleben aufwiesen ( $p=0,712$ ). Auch der Vergleich des ersten Quartils, das Patienten jünger als 54 Jahre umfasst, mit dem vierten Quartil, das Patienten älter als 69 Jahre einschließt, zeigte keine Signifikanz im Hinblick auf das Überleben ( $p=0,958$ ). Ein zusätzlich durchgeführter Mann-Whitney-U-Test verdeutlichte, dass sich das mediane Alter der Verstorbenen nicht signifikant ( $p=0,45$ ) vom Alter der Patienten unterschied, die lebend aus der Nachsorge ausschieden. Darüber hinaus konnte auch kein Unterschied im Median zwischen der Gruppe der Patienten, die binnen des ersten Jahres nach SBRT verstarben, und den übrigen Patienten festgestellt werden ( $p=0,309$ ).

### **4.2.2 Geschlecht**

Das Kollektiv wurde auch in Bezug auf das Geschlecht analysiert. Die Berechnung ergab, dass es in Bezug auf einen Überlebensvorteil bzw. -nachteil keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen gab ( $p=0,356$ ).

### **4.2.3 Primärtumor**

#### **4.2.3.1 Diagnose**

Es erfolgte die Untersuchung der verschiedenen Faktoren und deren Einfluss auf das Überleben der Patienten. Dazu teilte man die Patienten in Gruppen gemäß ihrer Primärerkrankung ein und verglich sie mit dem restlichen Kollektiv. Zur Berechnung wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit Log-Rank-Test herangezogen. Es zeigte sich, dass für keine Primärerkrankung eine Signifikanz vorlag. Die einzelnen p-Werte sind in folgender Tabelle dargestellt. Demnach hat die Primärerkrankung in diesem

bestrahlten Kollektiv keinen Einfluss auf das Überleben nach einer Bestrahlung von Lungenmetastasen.

<b>Primärtumor</b>	<b>p-Wert</b>
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	0,813
Kolorektales Karzinom (CRC)	0,205
Mammakarzinom	0,594
Nierenzellkarzinom	0,957
Schilddrüsenkarzinom	0,587
Prostatakarzinom	0,734
HNO-Tumoren	0,128
andere Tumoren	0,552

**Tabelle 3: Einfluss der Primärtumorart auf das Überleben**

#### **4.2.3.2 Histologie**

Die beiden am häufigsten vorkommenden histologischen Untergruppen wurden miteinander verglichen, die Gruppe der Patienten mit Adenokarzinom mit der Gruppe der Patienten mit epitheliale Karzinom. Die Analyse zeigte, dass keine der histologischen Untergruppen einen Überlebensvorteil hat ( $p=0,06$ ).

#### **4.2.4 Metastasierungsstatus**

##### **4.2.4.1 Größe der bestrahlten Herde**

Die mediane Größe der bestrahlten Metastasen lag bei 1,725cm. Die Patienten wurden entsprechend in zwei Gruppen, größer bzw. kleiner als der mediane Durchmesser, eingeteilt und mittels Log-Rank-Test verglichen. Dabei konnte für keine der beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ermittelt werden ( $p=0,162$ ). Analog dazu wurde für die beiden größten einzelnen Gruppen der Art des Primärtumors dieser Zusammenhang untersucht. Für die größte Gruppe, Patienten mit NSCLC ( $n=22$ ), konnte kein Zusammenhang ermittelt werden ( $p=0,405$ ), während für die zweitgrößte Gruppe ( $n=20$ ), die der Patienten mit kolorektalem Karzinom, ein Zusammenhang ermittelt werden konnte ( $p=0,01$ ). Dies dürfte der Tatsache geschuldet sein, dass aus der

Gruppe der CRCs kein Patient mit einem den Median überschreitenden Metastasendurchmesser verstorben ist. Alle 7 Patienten, die insgesamt an 11 Metastasen, die kleiner als der Median des Gesamtkollektivs waren, bestrahlt wurden, sind lebend aus der Nachsorge ausgeschieden. Zusätzlich wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Allerdings zeigte sich für keine Gruppe von Patienten, weder generell noch für Patienten, die binnen ein, zwei oder drei Jahren nach SBRT verstorben sind, eine signifikante Abweichung im Tumorzellen (p=0,381, p=0,334 und p=0,320).

#### 4.2.4.2 Anzahl der Metastasen

Die nach der Anzahl der insgesamt intra- und extrapulmonal vorhandenen Metastasen gruppierten Patienten wurden untereinander verglichen. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die zum Zeitpunkt der Bestrahlung lediglich eine Metastase hatten, und den Patienten, die zwei und mehr Metastasen besaßen (p=0,095). Auch zwischen den Gruppen der Patienten, die mehr bzw. weniger als vier Metastasen zeigten, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p=0,136). Vergleicht man hingegen die Gruppe der Patienten mit lediglich einer Metastase mit der Gruppe der Patienten, die vier und mehr Metastasen aufwiesen so lag ein signifikanter Unterschied vor (p=0,027). Nachfolgende Abbildung zeigt als Kaplan-Meier-Kurve den Unterschied im Überleben der beiden Gruppen:

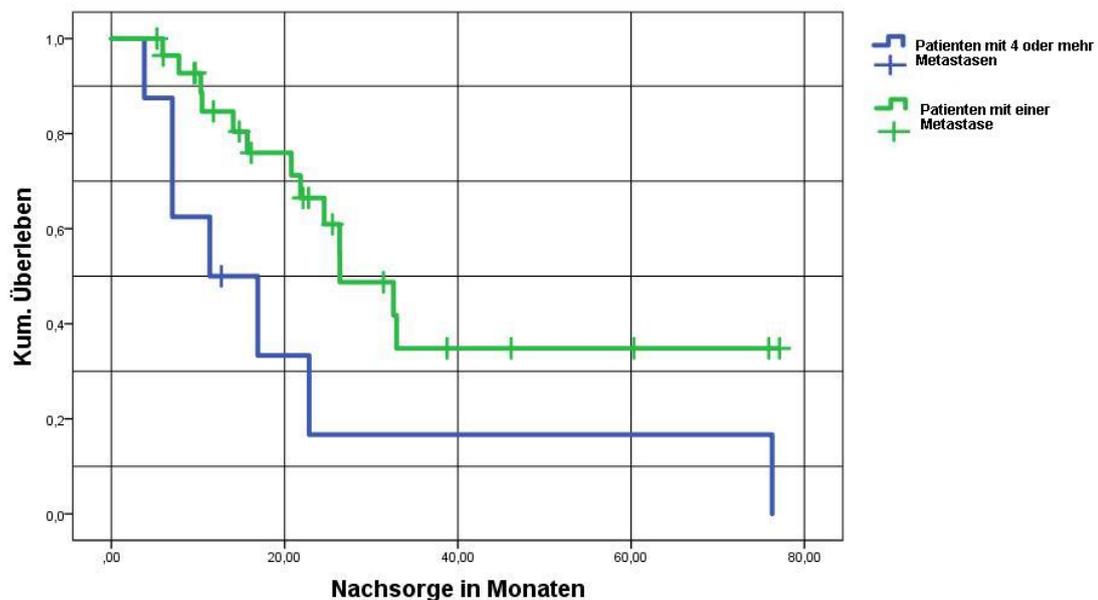


Abbildung 14: Einfluss der Metastasenanzahl auf das Überleben

#### **4.2.4.3 Lokalisation der Metastasen**

Es wurde untersucht, ob die Lokalisation der Metastase einen Einfluss auf das Überleben hat. Dabei stellte sich heraus, dass die Seite keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nimmt. Patienten mit Lungenmetastasen in der linken Lunge überlebten dabei nicht länger als Patienten mit Metastasen in der rechten Lunge ( $p=0,138$ ). Ungeachtet der Seite wurde außerdem die Lokalisation in den einzelnen Lungenlappen untersucht; auch dabei konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben festgestellt werden ( $p=0,576$ ). Des Weiteren erfolgte die Erfassung der Lage zum nächstgelegenen Hauptbronchus, wobei unterschieden wurde, ob die Lungenmetastase in der zuvor festgelegten Nähe von 2,5cm zum Bronchus lag oder distaler. Es zeigte sich, dass auch die Bronchusnähe keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat ( $p=0,573$ ). Ebenfalls untersucht wurde, ob eine Nähe zum Mediastinum das Überleben beeinflusst. Hierbei wurde die kürzeste Distanz zum Mediastinum gemessen. Lag der Herd binnen 2,5cm zum Mediastinum, wurde dieser als zentral mediastinal erfasst. Auch diese Eigenschaft stellte jedoch in der Analyse keinen signifikanten Unterschied im Überleben dar ( $p=0,501$ ).

#### **4.2.4.4 Orte weiterer Metastasen**

Die Patienten wurden gemäß weiterer Metastasierungsorte kategorisiert und mit dem restlichen Kollektiv verglichen. Die Analyse ergab, dass Patienten, die zusätzlich zur bestrahlten Lungenmetastase weitere viszerale Filiae aufwiesen, davon keinen Nachteil in Bezug auf das Gesamtüberleben hatten ( $p=0,338$ ). Ebenso verhielt es sich mit Patienten mit Hirnfiliae; auch diese Gruppe hatte keinen Nachteil im Vergleich mit dem restlichen Kollektiv ( $p=0,273$ ). Patienten, die neben der bestrahlten Lungenmetastase noch weitere Lungenmetastasen hatten, trugen auch dadurch keinen Nachteil davon ( $p=0,641$ ), sie lebten nicht signifikant kürzer als das restliche Kollektiv ohne weitere pulmonale Metastasierung.

## **4.2.5 Vorbehandlung**

### **4.2.5.1 Chemotherapie**

Es wurde untersucht, ob eine binnen sechs Monaten vor einer Bestrahlung applizierte Chemotherapie einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. In der Analyse zeigte sich, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen bestand ( $p=0,905$ ). Patienten, die vor der Bestrahlung eine Chemotherapie erhielten, lebten demnach nicht länger oder kürzer als Patienten, die diese nicht erhielten.

### **4.2.5.2 Metastasen Chirurgie**

Als weiterer Aspekt wurde der Einfluss einer chirurgischen Resektion auf das Überleben untersucht. Erfasst wurde dabei jegliche Resektion von Metastasen, unabhängig davon, ob diese intra- oder extrapulmonal lokalisiert waren. In der Analyse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen werden ( $p=0,233$ ).

### **4.2.5.3 Metastasenbestrahlung**

24 Patienten erhielten zuvor bereits eine Bestrahlung von Metastasen. Ungeachtet der intra- oder extrapulmonalen Lage wurde untersucht, ob eine vorherige Bestrahlung Einfluss auf das Überleben nach stereotaktischer Bestrahlung von Lungenmetastasen hat. Es zeigte sich dabei in der Analyse, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab ( $p=0,107$ ).

## **4.2.6 Nachbehandlung**

### **4.2.6.1 Chemotherapie**

Die Patienten, die nach erfolgter Bestrahlung eine Chemotherapie erhielten, wurden im Hinblick auf das Überleben mit den Patienten verglichen, die diese nicht erhielten. Der Log-Rank-Test ergab, dass das Kollektiv mit zusätzlicher Chemotherapie nach SBRT keinen Überlebensvorteil hatte ( $p=0,460$ ).

#### **4.2.7 Patientenverfassung**

Analysiert wurde der Einfluss des vor der Bestrahlung erfassten Karnofsky-Index auf das Überleben der Patienten. Dafür wurden mehrere Gruppen gebildet und miteinander verglichen. Patienten, die einen Karnofsky-Index von 100 hatten, lebten nicht länger als Patienten mit einem Indexwert von 90 oder weniger ( $p=0,278$ ). Ebenfalls als nicht signifikant stellte sich der Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit einem Karnofsky-Index von 80 und weniger im Vergleich mit Patienten mit einem Index von 90 und 100 Punkten dar ( $p=0,368$ ). Auf eine Analyse der Lungenfunktion in Bezug auf das Überleben wurde aufgrund mangelnder Daten verzichtet, da diese lediglich bei 12 Patienten vorlagen.

#### **4.2.8 Bestrahlungsdosen**

##### **4.2.8.1 Isodose**

Um den Einfluss der Isodose auf das Überleben zu analysieren, wurden die Patienten anhand der medianen Isodose von 70% in zwei Gruppen eingeteilt und einer Kaplan-Meier-Berechnung zugeführt. Die Analyse zeigte, dass Patienten, die mit einer Isodose von 70% und höher bestrahlt wurden, dadurch keinen signifikanten Überlebensvorteil hatten ( $p=0,778$ ). Zusätzlich wurden die beiden größten Einzelgruppen mit dem restlichen Kollektiv verglichen, dies war die Gruppe der mittels 65% Isodose bestrahlten, die 38 Patienten beinhaltete, sowie die Gruppe der Patienten, die mit 80% Isodose bestrahlt wurden und 40 Patienten umfasste. Es zeigte sich, dass weder die Gruppe der 65% Isodose ( $p=0,908$ ), noch die Gruppe mit der höheren 80% Isodose ( $p=0,251$ ) einen Überlebensvorteil gegenüber dem restlichen Kollektiv besaß. Zusätzlich wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, der allerdings zeigte, dass Patienten, die im Laufe der Nachsorge verstorben sind, mit einer im Median höheren Isodosis bestrahlt wurden als Patienten, die nicht verstorben sind. Der Unterschied im Median war signifikant ( $p=0,002$ ).

#### **4.2.8.2 Minimum Dosis im PTV**

Die anhand des Medians von 75,9 Gy (BED) gebildeten beiden Gruppen wurden auf ihren Einfluss auf das Überleben getestet. Die Analyse mittels Log-Rank-Test zeigte, dass eine über dem Median liegende minimale Dosis im PTV zu keinem signifikanten Überlebensvorteil führte ( $p=0,794$ ). Auch ein zusätzlich durchgeführter MWU-Test zeigte keine signifikante Abweichung im Median zwischen den einzelnen Patientengruppen ( $p=0,367 - 0,883$ ).

#### **4.2.8.3 Mittlere Dosis im PTV**

Der Median für die mittlere Bestrahlungsdosis im PTV lag bei 48,35 Gy, anhand dessen das Kollektiv in zwei Gruppen eingeteilt wurde. Es ergab sich dabei kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen ( $p=0,944$ ). Ebenfalls keine Signifikanz zeigte der durchgeführte MWU-Test für den Vergleich der Mediane zwischen Patienten, die während der Nachsorge verstarben, und dem übrigen Kollektiv ( $p=0,445$ ).

#### **4.2.8.4 Maximum Dosis im PTV**

Der Median der applizierten maximalen Dosis im PTV, anhand dessen die Patienten verglichen wurde, lag bei 58 Gy (BED 168Gy). Auch für diesen Faktor konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben errechnet werden ( $p=0,995$ ). Der zusätzlich durchgeführte MWU-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den medianen Maximumdosen der verstorbenen Patienten und den Patienten des restlichen Kollektivs ( $p=0,508 - 0,763$ ).

#### **4.2.8.5 Einzeldosis im PTV Rand**

Die mediane Einzeldosis, die am Rand des Planning Target Volume appliziert wurde, betrug 15 Gy. Das Kollektiv wurde entsprechend in zwei Gruppen eingeteilt wurde. Es ergab sich kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen, weder im Log-Rank-Test ( $p=0,959$ ) noch im MWU-Test ( $p=0,394$ ).

#### **4.2.9 Planning Target Volume**

Die mediane Größe des Planning Target Volume betrug im Kollektiv 30 Milliliter. Die Analysen für diesen Faktor mittels Log-Rank-Test zeigten, dass ein PTV ober- oder unterhalb des Medians keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben darstellte

( $p=0,111$ ). Eine zusätzlich durchgeführte Untersuchung mittels MWU-Test zeigte, dass Patienten, die binnen der ersten drei Jahre nach Bestrahlung verstarben, ein höheres medianes PTV hatten als das übrige Kollektiv. Der Unterschied im Median zwischen den beiden verglichenen Kollektiven stellte sich als signifikant heraus ( $p=0,023$ ). Ein Unterschied zwischen den Patienten, die insgesamt lebend aus der Nachsorge ausschieden, zu Patienten, die zeitpunktunabhängig während der Nachsorge verstarben, stellte sich nicht dar.

#### **4.2.10 Anzahl der Bestrahlungsfractionen**

Patienten, die ihre Bestrahlungen in mehr als drei Fraktionen erhielten, hatten gemäß Log-Rank-Test keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten, die in weniger als 3 Fraktionen bestrahlt wurden ( $p=0,546$ ). Zusätzlich wurden die größten Gruppen miteinander verglichen. Patienten, die mit nur einer Fraktion bestrahlt wurden, hatten demnach keinen signifikanten Unterschied gegenüber der Gruppe mit drei Fraktionen ( $p=0,645$ ) sowie gegenüber dem restlichen Kollektiv ( $p=0,767$ ). Ein durchgeführter MWU-Test zeigte ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Medianen der einzelnen Patientengruppen ( $p=0,147$ ).

#### **4.2.11 Latenzen**

##### **4.2.11.1 Latenz zwischen Erstdiagnose und Metastasierung**

Erfasst wurde die Zeit, die zwischen der Erstdiagnose der Primärerkrankung und dem ersten dokumentierten Auftreten von intra- oder extrapulmonalen Metastasen vergangen war. Zuerst erfolgte die Unterscheidung der Patienten nach metachronen bzw. synchronen Metastasen unterschieden. Patienten, die schon bei der Erstdiagnose Metastasen aufwiesen, wurden als synchron metastasierte Patienten erfasst. Die Analyse ergab diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit für eine der beiden Gruppen ( $p=0,34$ ). Die Gruppe der metachron metastasierten Patienten wurde anhand des Medians in zwei Untergruppen aufgeteilt und diese wurden miteinander verglichen. Hier zeigte sich ebenfalls kein Überlebensvorteil für eine der Untergruppe ( $p=0,473$ ). Auch ein Vergleich des ersten und vierten Quartils erbrachte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,563$ ). Zusätzlich wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, dabei wurde die Gruppe der Patienten, die binnen eines Jahres nach

Bestrahlung verstarben, mit dem restlichen Kollektiv verglichen. Der Test ergab, dass sich die mediane Zeit zwischen Primärdiagnose und Fernmetastasierung signifikant unterschied ( $p=0,044$ ). Patienten, die im ersten Jahr verstarben, hatten also einen geringeren zeitlichen Abstand zwischen Erstdiagnose und ersten Metastasen als Patienten, die nicht während des ersten Jahres verstarben; dieser Unterschied im Median stellte sich als signifikant heraus. Der gleiche Test wurde zwischen der Gruppe der Patienten, die binnen der ersten zwei Jahre verstarben, im Vergleich mit dem übrigen Kollektiv durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine Signifikanz ( $p=0,003$ ). Ein Vergleich zwischen der Gruppe, die innerhalb der ersten drei Jahre nach Bestrahlung verstarb, mit dem übrigen Kollektiv zeigte keine Signifikanz mehr. Patienten, die im ersten oder Jahre nach Bestrahlung verstarben, hatten demnach eine im Median geringere Latenz zwischen Erstdiagnose und Fernmetastasierung. Vergleicht man die Gruppe der Patienten, die zeitpunktunabhängig im Laufe der Nachsorge starben, mit Patienten, die lebend aus der Nachsorge ausschieden, fand sich kein signifikanter Unterschied in der medianen Latenz.

#### **4.2.11.2 Latenz zwischen Metastasierung und SBRT**

Der Vergleich der anhand ihrer Position im Verhältnis zum Median gebildeten Gruppen erbrachte, dass eine längere Latenz zwischen dem Auftreten erster Fernmetastasen und Lungenmetastasen, die stereotaktisch bestrahlt wurden, keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit darstellte ( $p=0,133$ ). Auch ein durchgeführter MWU-Test zeigte bei den verglichenen Kollektiven keine Abweichung im Median. Patienten, die während der Nachsorge verstarben, zeigten keine signifikante Abweichung in der medianen Latenz ( $p=0,405$ ).

#### **4.2.11.3 Latenz zwischen SBRT und systemischem Progress**

Untersucht wurde, ob die Zeitspanne zwischen der stereotaktischen Bestrahlung und dem systemischen Progress der Erkrankung (FFDP) einen Einfluss auf das Überleben hat. Dabei wurde als Berechnungsgrundlage die Zeitspanne von SBRT bis zum systemischen Progress bzw. Ausscheiden verwendet. Die Analyse ergab, dass Patienten, bei denen es länger als die mediane Anzahl von 164 Tage dauerte, bis sie nach SBRT einen Progress entwickelten, nach diesem Progress nicht signifikant länger lebten als Patienten, für die dies nicht zutraf ( $p=0,774$ ).

#### 4.2.12 Lokale Kontrolle

Es wurde untersucht, ob das Erreichen einer lokalen Kontrolle einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat bzw. ob das Überleben eingeschränkt ist, falls ein lokaler Progress auftritt. Dazu wurden die Patienten anhand ihres Status zur lokalen Kontrolle einer Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Test zugeführt. Das Ergebnis zeigte, dass keine Signifikanz bestand ( $p=0,563$ ). Patienten der Gruppen mit lokaler Kontrolle hatten demnach kein signifikant abweichendes Überleben. Nachfolgende Abbildung zeigt den Vergleich der beiden Gruppen in einer Kaplan-Meier-Grafik:

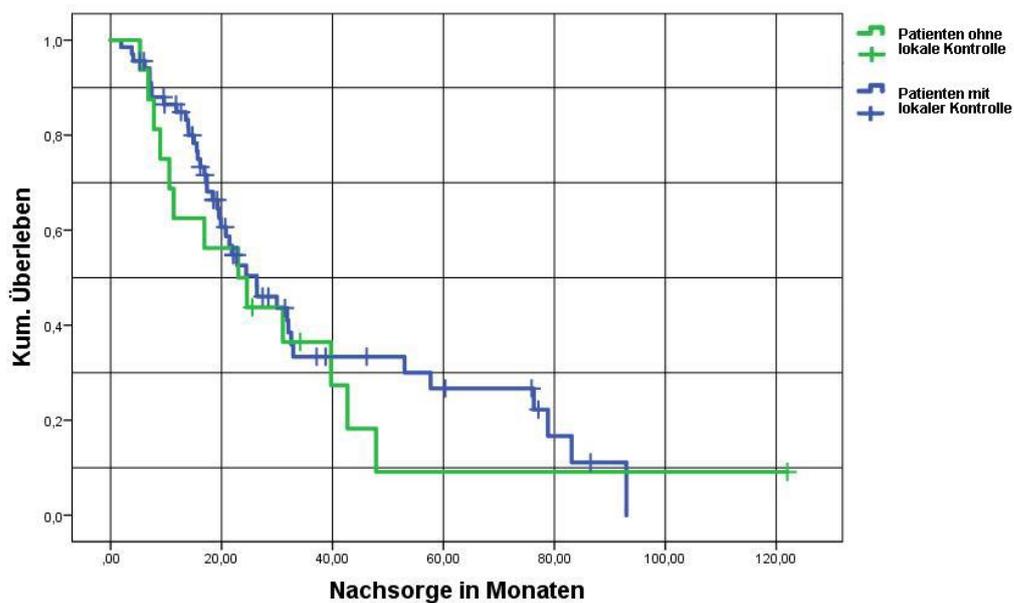


Abbildung 15: Einfluss der lokalen Kontrolle auf das Überleben

#### 4.2.13 Systemische Kontrolle

Untersucht wurde ebenfalls, ob das Erreichen einer systemischen Kontrolle einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Die Patienten wurden anhand der, ob während der Nachsorge ein systemischer Progress auftrat, sortiert und einer Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Test zugeführt. Das Ergebnis zeigte, dass eine hohe Signifikanz bestand ( $p<0,001$ ). Im Falle einer systemischen Kontrolle wurden 73,9% zensuriert, im Falle eines systemischen Progresses lediglich 19,6%, die damit lebend aus

der Nachsorge ausschieden. Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve stellt sich wie folgt dar:

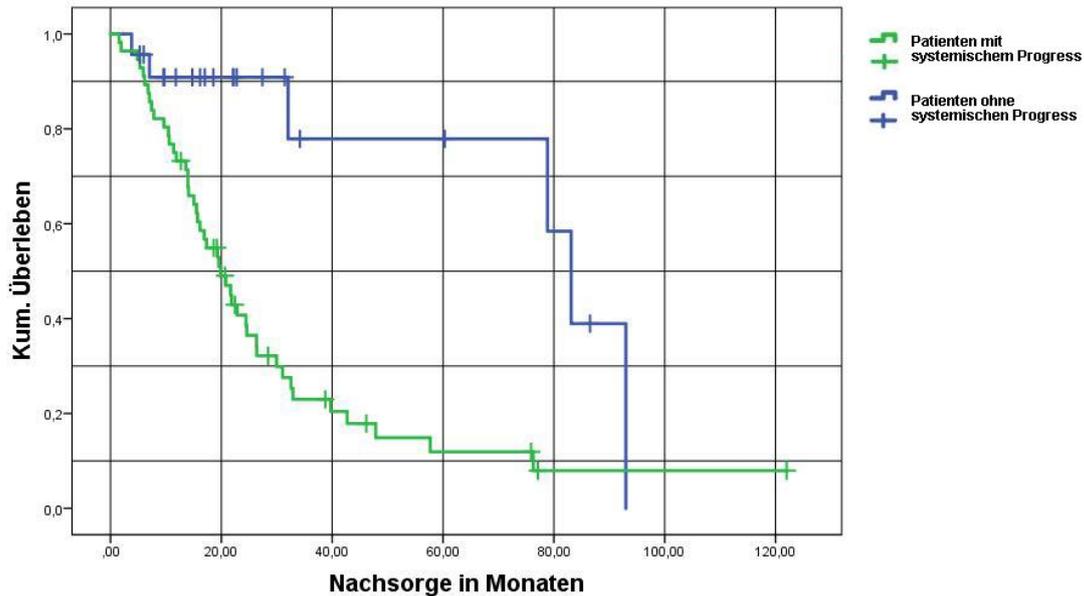


Abbildung 16: Einfluss der systemischen Kontrolle auf das Überleben

### 4.3 Einfluss auf die systemische Kontrolle

#### 4.3.1 Alter

Die Patienten wurden mittels des medianen Alters von 62,5 Jahren in zwei Gruppen unterteilt und im Hinblick auf die systemische Kontrolle verglichen. Es stellte sich heraus, dass ein Alter ober- oder unterhalb des Medians keinen signifikanten Einfluss darstellte ( $p=0,538$ ). Des Weiteren wurde das erste Quartil, das ein Alter bis 54 Jahre einschließt, mit dem vierten Quartil, das die Altersstufe über 69 Jahre umfasst, verglichen. Auch hier stellte sich kein signifikanter Unterschied dar ( $p=0.825$ ). Ebenfalls kein signifikanter Unterschied bestand im MWU-Test zwischen den Medianen der Patienten, die irgendwann einen systemischen Progress erlitten hatten, und dem übrigen Kollektiv ohne Progress ( $p=0,45$ ). Auch fand sich kein Unterschied hinsichtlich des Alters der Patienten, die einen Progress im ersten Jahr nach SBRT

erlitten im Vergleich mit Patienten, die unabhängig vom Zeitpunkt einen systemischen Progress erlitten ( $p=0,959$ ).

### 4.3.2 Geschlecht

Das Kollektiv wurde anhand des Geschlechts getrennt und auf Signifikanz getestet. Die Analyse ergab, dass weder das weibliche noch das männliche Geschlecht einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf die systemische Kontrolle darstellte ( $p=0,404$ ).

### 4.3.3 Primärtumor

#### 4.3.3.1 Diagnose

Es wurde untersucht, ob die Art der Primärerkrankung einen Einfluss auf die systemische Kontrolle hatte. Die einzelnen Entitäten wurden hierfür mit dem übrigen Kollektiv verglichen. Es stellte sich heraus, dass kein Primärtumor einen signifikanten Vor- oder Nachteil in Bezug auf die systemische Progression hatte. Die errechneten p-Werte sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

<b>Primärtumor</b>	<b>p-Wert</b>
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	0,462
Kolorektales Karzinom (CRC)	0,917
Mammakarzinom	0,484
Nierenzellkarzinom	0,364
Schilddrüsenkarzinom	0,397
Prostatakarzinom	0,802
HNO-Tumoren	0,292
andere Tumoren	0,886

Tabelle 4: Einfluss der Primärtumorart auf die systemische Kontrolle

#### 4.3.3.2 Histologie

Die Patienten wurden anhand der Histologie ihrer Primärerkrankungen gruppiert und im Hinblick auf die systemische Kontrolle verglichen, wobei sich herausstellte, dass die Histologie keinen signifikanten Einfluss zeigt. Weder für Adenokarzinome noch für

Karzinome epithelialen Ursprungs konnte ein signifikanter Unterschied erfasst werden ( $p=0,475$ ).

#### **4.3.4 Metastasierungsstatus**

##### **4.3.4.1 Größe der bestrahlten Herde**

Das Kollektiv wurde anhand des Medians der größten messbaren Metastasenausdehnung in zwei Gruppen geteilt. Es zeigte sich, dass die Größe des Herdes demnach keinen signifikanten Einfluss auf die systemische Kontrolle hatte ( $p=0,573$ ). Ebenso bestand kein Unterschied zwischen den medianen Tumorgrößen der Patienten, die einen Progress erlitten, und der Patienten, die keinen Progress erlitten ( $p=0,918$ ). Auch ein Vergleich innerhalb der Patienten mit Progress, konnte keinen signifikanten Unterschied nachweisen ( $p=0,652$ ).

##### **4.3.4.2 Anzahl der Metastasen**

Untersucht wurde, ob die Anzahl der Metastasen einen nachweisbaren Einfluss auf die systemische Kontrolle nahm. Die Analyse ergab, dass Patienten, die zum Bestrahlungszeitpunkt nur eine solitäre Lungenmetastase hatten, keine signifikant bessere systemische Kontrolle hatten als das gesamte übrige Kollektiv ( $p=0,567$ ). Vergleicht man die Gruppe der Patienten, die lediglich eine solitäre Lungenmetastase hatten, mit der Gruppe der Patienten mit vier und mehr Metastasen, so ergab sich ein Vorteil hinsichtlich der systemischen Kontrolle. Bei Patienten mit vier und mehr Metastasen kam es demnach eher zu einem Progress ( $p=0,049$ ). Die nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Analyse der beiden Gruppen mit einer solitären Metastase im Vergleich zur Gruppe mit vier und mehr Metastasen.

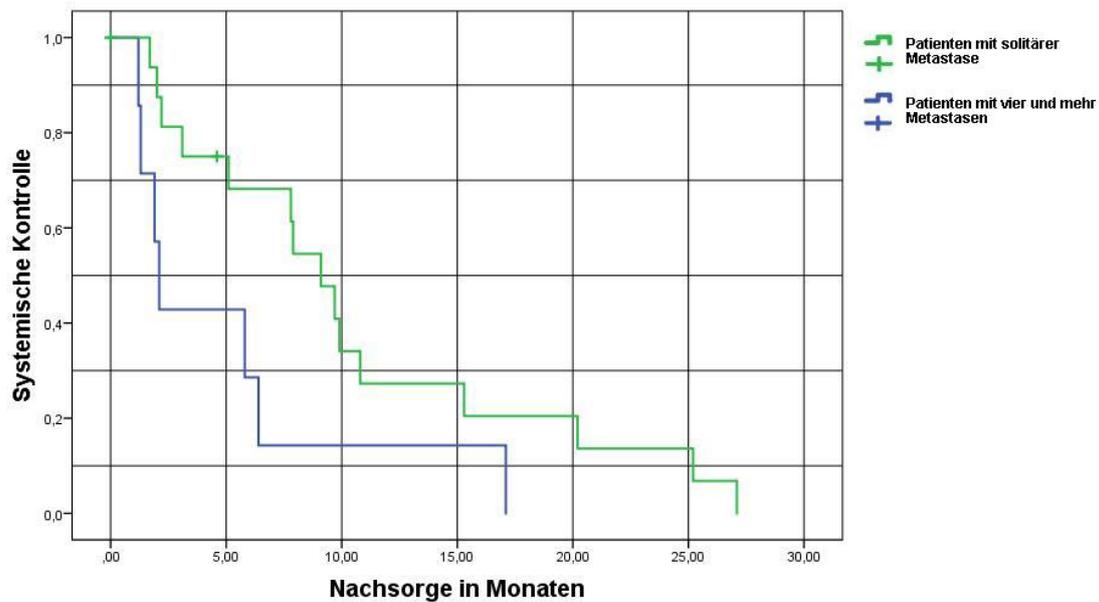


Abbildung 17: Einfluss der Metastasenanzahl auf die systemische Kontrolle

#### 4.3.4.3 Lokalisation der Metastasen

Analysiert wurde, ob die Lokalisation des bestrahlten Herdes einen Einfluss auf die systemische Kontrolle hatte. Es stellte sich dabei heraus, dass Patienten mit Metastasen in der rechten Lunge keine statistisch signifikante bessere systemische Kontrolle aufwiesen als Patienten mit Metastasen in der linken Lunge. Auch ein Vergleich der einzelnen Lappen erbrachte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,505$ ). Ebenfalls überprüft wurden der Einfluss der Nähe zum Hauptbronchus wie auch der Einfluss der Nähe zum Mediastinum. In beiden Fällen wurde kein signifikanter Einfluss gefunden ( $p=0,979$  sowie  $p=0,416$ ).

#### 4.3.4.4 Orte weiterer Metastasen

Die Patienten wurden anhand der Lokalisation weiterer Metastasen gruppiert und im Hinblick auf die systemische Kontrolle mit dem restlichen Kollektiv verglichen. Die Analyse ergab, dass Patienten, die zusätzlich zu der bestrahlten intrapulmonalen Metastase an Hirnfiliae litten, dadurch keinen Nachteil in Bezug auf die systemische Kontrolle hatten ( $p=0,688$ ). Kein Nachteil ergab sich auch für die Patienten, die zusätzlich zur bestrahlten Lungenmetastase weitere viszerale Filiae besaßen ( $p=0,976$ ),

auch eine weitere Lungenmetastasierung barg keine signifikante Verkürzung der systemischen Kontrolle ( $p=0,542$ ).

#### **4.3.5 Vorbehandlung**

##### **4.3.5.1 Chemotherapie**

Eine binnen sechs Monaten vor Bestrahlung applizierte Chemotherapie hatte gemäß Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines systemischen Progresses ( $p=0,799$ ).

##### **4.3.5.2 Metastasen Chirurgie**

Patienten, die bereits vor einer stereotaktischen Bestrahlung aufgrund von intra- oder extrapulmonalen Metastasen chirurgisch behandelt worden waren, zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich eines systemischen Progresses ( $p=0,809$ ) im Vergleich zum übrigen Kollektiv.

##### **4.3.5.3 Metastasenbestrahlung**

Patienten, die intra- oder extrapulmonal bereits an Metastasen bestrahlt wurden, hatten ebenfalls keinen nachweisbaren Vor- oder Nachteil in Bezug auf die systemische Kontrolle ( $p=0,751$ ).

#### **4.3.6 Nachbehandlung**

##### **4.3.6.1 Chemotherapie**

Patienten, die nach einer stereotaktischen Bestrahlung aufgrund ihrer metastasierten Grunderkrankung eine Chemotherapie erhielten, zeigten der Analyse zufolge keinen signifikanten Unterschied in der systemischen Kontrolle ( $p=0,282$ ), verglichen mit Patienten, bei denen dies nicht der Fall war.

### **4.3.7 Patientenverfassung**

Die Patienten wurden gemäß ihrem Karnofsky-Index in Gruppen eingeteilt und einem Vergleich in Bezug auf die systemische Kontrolle zugeführt. Dabei wurden u.a. die Patienten ohne Einschränkungen, mit einem Index von 100, mit dem restlichen Kollektiv verglichen. Die Analyse ergab, dass ein von 100 abweichender Karnofsky-Index keinen Einfluss auf die systemische Kontrolle zu haben schien ( $p=0,984$ ). Ebenfalls wurden Patienten mit einem Index von 80 und weniger mit dem restlichen Kollektiv verglichen, auch hier zeigte sich kein signifikanter Einfluss ( $p=0,969$ ).

### **4.3.8 Bestrahlungsdosen**

#### **4.3.8.1. Isodose**

Die Patienten wurden wie zuvor in Gruppen gemäß der medianen Isodose von 70% eingeteilt und mit dem restlichen Kollektiv verglichen; es zeigte sich dabei kein Einfluss auf die systemische Kontrolle ( $p=0,109$ ). Außerdem wurden die beiden größten Einzelgruppen mit dem restlichen Kollektiv verglichen. Für die Gruppe der Patienten, die mit einer Isodose von 80% bestrahlt wurden, ergab die Log-Rank-Analyse, dass es zu einem Unterschied hinsichtlich der systemischen Kontrolle kam ( $p=0,045$ ). Patienten, die demnach mit der hohen 80% Isodose bestrahlt wurden, erlitten eher einen systemischen Progress als das restliche Kollektiv. Die durchgeführte COX-Regression ergab eine HR von 1,757 bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 1,004 bis 3,072. Des Weiteren wurde die Gruppe der mit 60% Isodose bestrahlten Patienten mit dem restlichen Kollektiv verglichen. Der Vergleich ergab, dass die mit der geringen Isodose bestrahlten Patienten später einen systemischen Progress erleiden als das übrige Kollektiv ( $p=0,03$ ). Die durchgeführte COX-Regression ergab eine HR von 0,511 bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,276 bis 0,946. Ein zum Vergleich der Mediane durchgeführter MWU-Test zeigte jedoch, dass die mediane Isodose der Patienten, die einen Progress erlitten, sich nicht signifikant von der Isodose der Patienten unterschied, die keinen Progress erlitten ( $p=0,097$ ). Auch Patienten mit Progress im ersten Jahr, zeigten keinen signifikant unterschiedlichen Median zu den Patienten, die einen Progress zu einem späteren Zeitpunkt erlitten ( $p=0,534$ ).

#### **4.3.8.2 Minimum Dosis im PTV**

Zur Analyse des Einflusses der minimalen Dosis im PTV wurde die Gruppe anhand der medianen BED von 75,9 Gy in zwei Teile geteilt. Die Berechnung mittels Log-Rank zeigte, dass die Patienten, die mit einer Dosis oberhalb des Medians bestrahlt wurden, keinen Vorteil in Bezug auf das Intervall bis zum systemischen Progress hatten ( $p=0,212$ ). Der durchgeführte MWU-Test zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der medianen minimalen biologisch effektiven Dosis der Patienten, die einen Progress erlitten, und Patienten, die ohne Progress aus der Nachsorge ausschieden ( $p=0,233 - 0,446$ ).

#### **4.3.8.3 Mittlere Dosis im PTV**

Die Analyse der mittleren Dosis im PTV zeigte, dass ein Wert oberhalb des Medians von 48,35 Gy keinen signifikanten Einfluss auf das Intervall bis zum systemischen Progress zu haben schien ( $p=0,212$ ). Auch ein Vergleich des ersten mit dem vierten Quartil konnte keine Signifikanz erbringen. Des Weiteren zeigte der MWU-Test keine signifikant unterschiedlichen Mediane ( $p=0,285$ ).

#### **4.3.8.4 Maximum Dosis im PTV**

Im Falle der Maximaldosis im PTV konnte kein signifikanter Unterschied der mittels Median geteilten Gruppen in Bezug auf das Intervall bis zum systemischen Progress ermittelt werden ( $p=0,241$ ). Auch der Vergleich des ersten und vierten Quartils erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Des Weiteren erbrachte der MWU-Test keinen signifikanten Unterschied im Median zwischen Patienten mit und ohne Progress ( $p=0,404 - 0,645$ ).

#### **4.3.8.5 Einzeldosis im PTV Rand**

Der Einfluss der Einzeldosis am Rand des Planning Target Volume wurde mittels Gruppenbildung anhand des Medians sowie vier Quartilen bestimmt. In beiden Fällen konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Intervall bis zum systemischen Progress ermittelt werden ( $p=0,094$  und  $p=0,08$ ). Der zusätzlich durchgeführte MWU-Test konnte ebenfalls keine Signifikanz zwischen den medianen Einzeldosen der Patienten mit und ohne Progress erbringen ( $p=0,331$ ).

#### **4.3.9 Planning Target Volume**

Die Patienten wurden anhand des Planning Target Volume in Gruppen eingeteilt und diese miteinander verglichen. Der mittels des Medians von 30,05 ml durchgeführte Vergleich erbrachte keinen Unterschied in Bezug auf das Intervall bis zum systemischen Progress ( $p=0,488$ ). Auch der Vergleich des ersten Quartils, das Volumen bis 12 ml umfasste, mit dem vierten Quartil, das Volumen über 60,78 ml einschloss, ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,086$ ). Patienten, die während der Nachsorge einen Progress erlitten, hatten zudem keinen signifikant unterschiedlichen Median des Planning Target Volumes gemäß MWU-Test ( $p=0,996$ ).

#### **4.3.10 Anzahl der Fraktionen**

Ausgehend von der Anzahl der Fraktionen erfolgte die Einteilung der Patienten in Untergruppen. Eine größere Anzahl an Fraktionen hatte jedoch keinen Einfluss auf das Intervall bis zum systemischen Progress ( $p=0,113$ ). Zusätzlich wurden die beiden größten Gruppen einzeln verglichen. Dabei zeigte sich, dass für Patienten mit nur einer Fraktion kein signifikanter Unterschied gegenüber Patienten mit drei Fraktionen bestand ( $p=0,192$ ), ebenso wenig gegenüber allen anderen Fraktionsanzahlen ( $p=0,168$ ). Hinsichtlich des systemischen Progresses konnte zudem ein durchgeführter MWU-Test keine signifikant unterschiedlichen Mediane zwischen den einzelnen Gruppen zeigen ( $p=0,097$ ).

#### **4.3.11 Latenzen**

##### **4.3.11.1 Latenz zwischen Erstdiagnose und Metastasierung**

Es stellte sich heraus, dass Patienten, die bei der Erstdiagnose eine synchrone Metastasierung aufwiesen, keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Intervall bis zum systemischen Progress aufwiesen, verglichen mit metachron metastasierten Patienten ( $p=0,931$ ). Diese wurden anhand des Medians in zwei Gruppen eingeteilt. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,599$ ). Mittels MWU-Test wurden die mediane Latenz von Patienten mit und Patienten ohne Progress verglichen. Der Vergleich zeigte keine Signifikanz ( $p=0,25$ ). Auch zwischen Patienten, die einen systemischen Progress innerhalb des ersten Jahres erlitten, und dem restlichen Kollektiv ( $p=0,803$ ) ergab sich kein Unterschied.

#### **4.3.11.2 Latenz von Metastasierung bis SBRT**

Die mediane Zeitspanne zwischen erster Fernmetastasierung und stereotaktischer Bestrahlung von Lungenmetastasen betrug etwa 48 Wochen. Davon ausgehend wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die Analyse ergab, dass ein längeres oder kürzeres Intervall keinen signifikanten Einfluss auf das Intervall bis zum systemischen Progress hatte ( $p=0,229$ ). Zusätzlich wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, der zeigte, dass Patienten, die binnen eines Jahres nach Bestrahlung einen systemischen Progress aufwiesen, eine im Median geringere Latenz zwischen der Ausbildung erster Metastasen und der Durchführung der Bestrahlung hatten als das übrige Kollektiv. Der Unterschied im Median zwischen den beiden untersuchten Kollektiven stellte sich als signifikant heraus ( $p<0,001$ ). Vergleicht man hingegen das Kollektiv der Patienten, die irgendwann im Laufe der Nachsorge einen systemischen Progress erlitten, mit den Patienten, die keinen Progress aufwiesen, findet sich kein signifikanter Unterschied im Median der Latenz ( $p=0,817$ ).

#### **4.3.12 Lokale Kontrolle**

Es wurde untersucht, ob die lokale Kontrolle des bestrahlten Herdes einen Einfluss auf das Intervall bis zum systemischen Progress hatte. Die Patienten, bei denen während der Nachbeobachtung keine lokale Kontrolle erreicht wurde, wurden zu einer Gruppe zusammengefasst und mit dem restlichen Kollektiv verglichen. Die Ergebnisse belegen, dass ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der systemischen Kontrolle vorlag ( $p=0,018$ ). Während im Falle eines lokalen Progresses lediglich ein Patient (7,7%) ohne systemischen Progress aus der Nachsorge ausschied, schieden in der Gruppe der lokalen Kontrolle 22 Patienten (37,9%) ohne systemischen Progress aus der Nachsorge aus bzw. wurden zensiert. Nachfolgende Kaplan-Meier-Grafik zeigt den Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich des Endpunktes der systemischen Kontrolle.

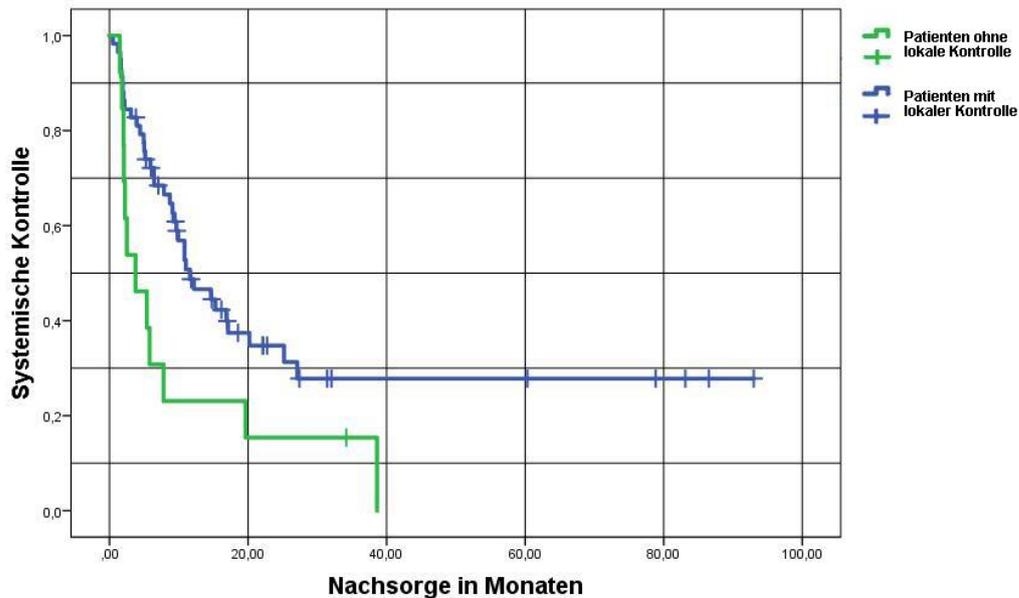


Abbildung 18: Einfluss der lokalen Kontrolle auf die systemische Kontrolle

## 4.4 Einfluss auf die lokale Kontrolle

### 4.4.1 Alter

Anhand des medianen Patientenalters wurden die bestrahlten Herde in zwei Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen. Der Log-Rank-Test ergab, dass ein Alter über oder unter dem Median keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle hatte ( $p=0,076$ ). Ein Vergleich der Quartile konnte aufgrund einer zu geringen Zahl an lokalen Progressen nicht durchgeführt werden. Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test zeigte hingegen, dass Patienten, die im ersten Jahr nach der Bestrahlung einen lokalen Progress erlitten, ein im Median höheres Alter aufwiesen als das gesamte übrige Kollektiv (Patienten ohne Progress eingeschlossen). Der Unterschied im Median stellte sich als signifikant heraus ( $p=0,017$ ). Auch der Unterschied zwischen Patienten der Gruppe, die im ersten Jahr einen lokalen Progress aufwiesen, und den Patienten, die einen lokalen Progress zu einem späteren Zeitpunkt erlitten, war signifikant ( $p=0,003$ ).

### 4.4.2 Geschlecht

Für das Geschlecht der Patienten konnte ebenfalls kein Einfluss auf die lokale Kontrolle ermittelt werden, der Log-Rank-Test ergab keine Signifikanz in Bezug auf die lokale Kontrolle ( $p=0,079$ ).

### **4.4.3 Primärtumor**

#### **4.4.3.1 Diagnose**

Für die Primärtumorart wurde im Falle der nicht erreichten lokalen Kontrolle keine Berechnung durchgeführt, da bei nur 29 Patienten, die sich auf 8 Tumorgruppen verteilten, keine ausreichend große Stichprobe zum Vergleich vorlag. So ereigneten sich in der Gruppe der HNO-Tumoren, der Gruppe mit der größten Anzahl an lokalen Progressen, zwar sechs Progressen, jedoch lediglich an zwei verschiedenen Patienten. Die ansonsten patientenstarken Gruppen der kolorektalen Tumoren und des NSCLC umfassten immerhin sechs Progressen an fünf Patienten bzw. zwei Progressen an zwei Patienten, eine aussagekräftige Analyse scheint jedoch mit einem derart kleinen Kollektiv nicht sinnvoll.

#### **4.4.3.2 Histologie**

Die Analyse ergab, dass die Histologie des Primärtumors keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines lokalen Progresses hatte. Weder bei histologischer Einstufung als Adenokarzinom noch bei Einteilung als epithelialer Tumor zeigte sich bezüglich der lokalen Kontrolle ein Unterschied ( $p=0,982$ ).

### **4.4.4 Metastasierungsstatus**

#### **4.4.4.1 Größe der bestrahlten Herde**

Die anhand der medianen Größe der bestrahlten Herde unterteilten Gruppen wurden miteinander verglichen, dabei konnte kein Unterschied in der lokalen Kontrolle festgestellt werden ( $p=0,470$ ). Aufgrund mangelnder Fallzahlen wurde davon abgesehen, die einzelnen Quartile, speziell das erste und vierte, miteinander zu vergleichen. Ein durchgeführter MWU-Test zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den medianen Tumorgrößen der Patienten mit lokalem Progress und den Tumorgrößen der Patienten ohne lokalen Progress ( $p=0,062$ ).

#### 4.4.4.2 Anzahl der Metastasen

Anhand der Anzahl an Metastasen wurden die Patienten in verschiedene Gruppen einsortiert und mit dem übrigen Kollektiv verglichen. War der bestrahlte Herd zum Zeitpunkt der Bestrahlung der einzige Herd, so ergab sich ein Vorteil in der lokalen Kontrolle gegenüber dem restlichen Kollektiv ( $p=0,012$ ). Die Signifikanz ergibt sich wohl aus der Tatsache, dass lediglich 3 Herde ohne lokale Kontrolle in der Gruppe der solitären Metastasen zu finden waren, bzw. 91,2% der Gruppe zensiert, d.h. ohne lokalen Progress aus der Nachsorge ausschieden. Eine zusätzlich durchgeführte Cox-Regression ergab eine Hazard-Ratio von 0,245 mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,74 bis 0,811 für die Gruppe mit singulärer Lungenmetastase. Nachfolgende Kaplan-Meier-Schätzung zeigt die lokale Kontrolle der Gruppen mit solitärer Metastase im Vergleich zum übrigen Kollektiv.

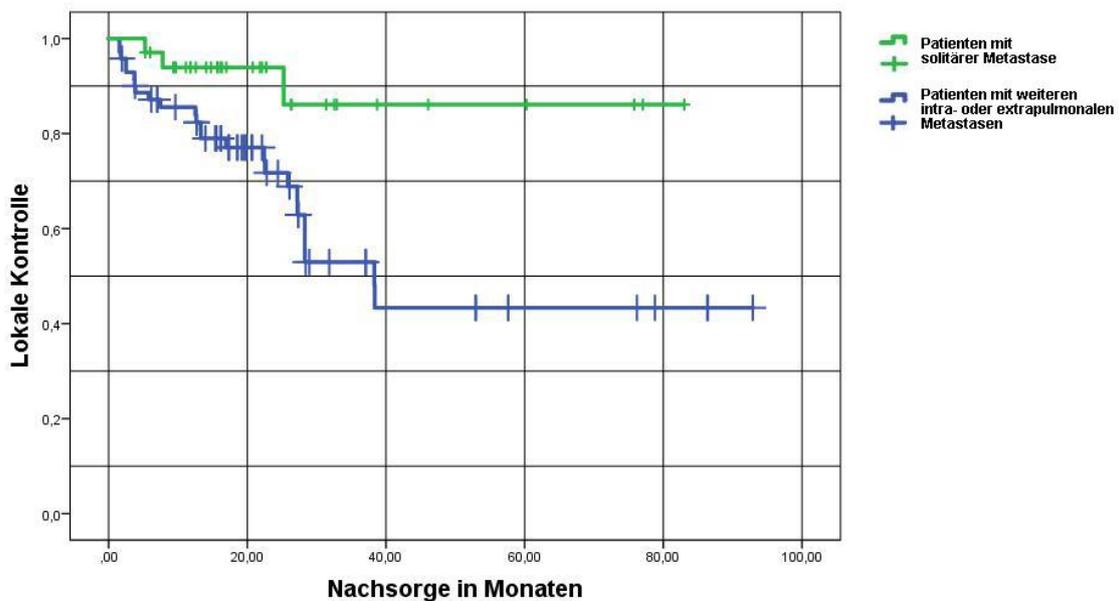


Abbildung 19: Einfluss der Metastasenanzahl auf die lokale Kontrolle

Eine zusätzlich durchgeführte Cox-Regression führte zu dem Ergebnis, dass Patienten, die lediglich eine solitäre Metastase besaßen, eine Hazard-Ratio von 0,245 gegenüber Patienten mit mehr als einer Metastase hatten. Das Risiko für Patienten mit mehreren Metastasen, innerhalb der überwachten Zeitspanne einen lokalen Progress zu erleiden,

war also gegenüber Patienten mit mehreren Metastasen um ca. das Vierfache erhöht. Das 95%ige Konfidenzintervall betrug 0,074 bis 0,811.

#### **4.4.4.3 Lokalisation der Metastasen**

Die einzelnen bestrahlten Herde wurden bezüglich ihrer Lokalisation im Hinblick auf die lokale Kontrolle verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass eine Lokalisation auf der einen Seite bei der lokalen Kontrolle keinen Vorteil gegenüber der anderen Seite bot ( $p=0,301$ ). Auch die Lokalisation in einem bestimmten Lungenlappen stellte keinen signifikanten Unterschied dar ( $p=0,619$ ). Des Weiteren wurde die Nähe zum nächstgelegenen Bronchus sowie zum Mediastinum untersucht. In beiden Fällen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,945$  und  $p=0,520$ ).

#### **4.4.4.4 Orte weiterer Metastasen**

Es wurden die Herde, die auf Patienten mit weiteren Lungenfiliae entfielen, mit dem restlichen Kollektiv verglichen. Der Log-Rank-Test ergab dabei eine Signifikanz, Patienten mit weiteren Lungenmetastasen erlitten demnach eher einen lokalen Progress als Patienten ohne weitere Lungenmetastasen ( $p=0,038$ ). Für Patienten, die zusätzlich weitere viszerale Metastasen hatten, traf dies hingegen nicht zu, bei ihnen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum restlichen Kollektiv ( $p=0,975$ ).

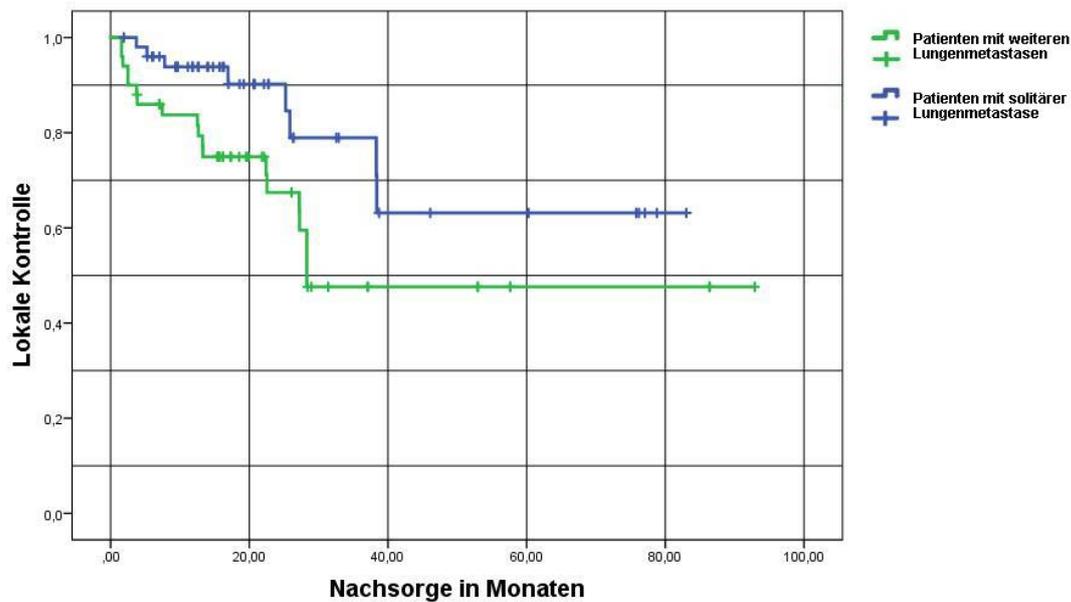


Abbildung 20: Einfluss weiterer Lungenmetastasen auf die lokale Kontrolle

Eine zusätzliche Cox-Regressionsanalyse führte zu dem Ergebnis, dass Patienten mit weiteren Lungenmetastasen eine Hazard-Ratio von 2,33 haben, das 95%ige Konfidenzintervall beträgt dabei 1,02 bis 5,34.

#### 4.4.5 Vorbehandlung

##### 4.4.5.1 Chemotherapie

Patienten, die vor einer Bestrahlung eine Chemotherapie erhielten, hatten gemäß Log-Rank-Test keine signifikant bessere lokale Kontrolle im Vergleich zum restlichen Kollektiv, welches diese nicht bekam ( $p=0,711$ ).

##### 4.4.5.1 Metastasen Chirurgie

Verglichen wurden Herde, die auf Patienten entfielen, welche vorher aufgrund intra- oder extrapulmonaler Metastasen chirurgisch reseziert worden waren, mit dem restlichen Kollektiv. Dabei entfielen neun Herde mit lokalem Progress auf die Gruppe der chirurgisch resezierten Gruppe und 18 Herde auf die nicht resezierte Gruppe. Bei der chirurgisch resezierten Gruppe schieden 43 Patienten ohne Progress aus der Nachsorge aus, während es bei der Gruppe der nicht resezierten Fälle 33 Patienten

waren. Der Log-Rank-Test ergab, dass die Patienten der Chirurgie-Gruppe eine signifikant bessere lokale Kontrolle hatten als die Gruppe der nicht resezierten Patienten ( $p=0,044$ ). Zusätzlich wurde eine Cox-Regression durchgeführt, die aber ohne Signifikanz blieb ( $p=0,051$ ). Nachfolgende Kaplan-Meier-Grafik zeigt die lokale Kontrolle der beiden Gruppen über die Dauer der Nachsorge:

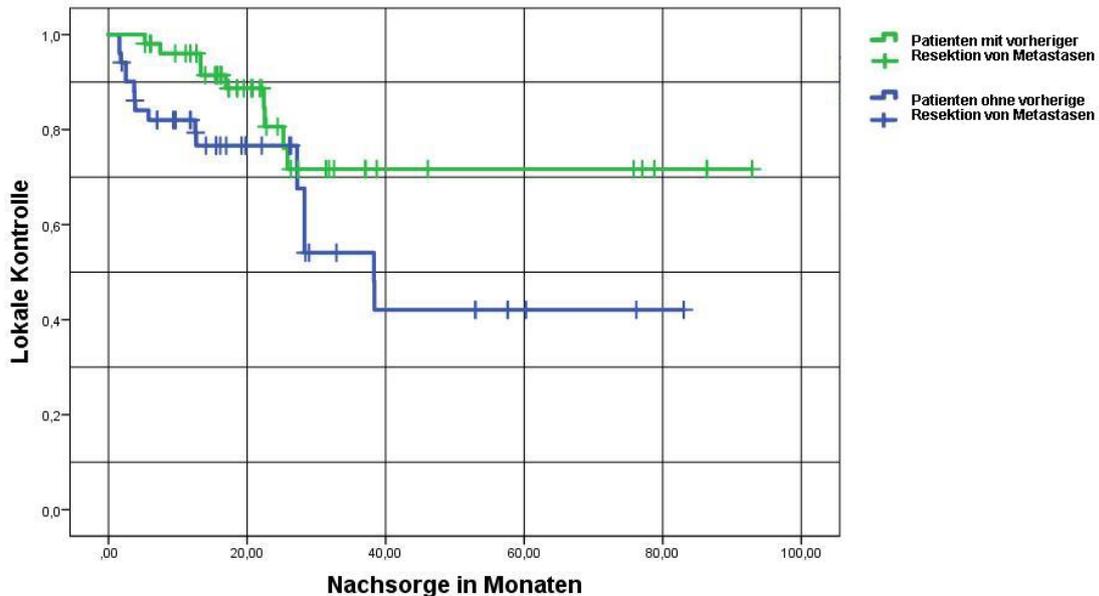


Abbildung 21: Einfluss vorheriger Metastasenchirurgie auf die lokale Kontrolle

#### 4.4.5.2 Metastasenbestrahlung

Es erfolgte ein Vergleich der Patienten, die vorher intra- oder extrapulmonal aufgrund von Metastasen bestrahlt worden waren mit dem restlichen Kollektiv bzw. mit Patienten, die diese Therapie nicht erhielten. Die Analyse ergab, dass die Gruppe der zuvor bestrahlten Patienten keine signifikant schlechtere lokale Kontrolle hatte ( $p=0,841$ ).

#### **4.4.6 Nachbehandlung**

##### **4.4.6.1 Chemotherapie**

Patienten, die nach stereotaktischer Bestrahlung eine Chemotherapie erhielten, entwickelten keine schlechtere lokale Kontrolle als Patienten, die keine Chemotherapie erhielten ( $p=0,538$ ).

##### **4.4.7 Patientenverfassung**

Die Patienten wurde aufgrund ihres Karnofsky-Index in Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen; die Analyse ergab, dass Patienten mit einem Index von 90 und schlechter im Vergleich zu Patienten mit einem Indexwert von 100 Punkten keinen Nachteil in Bezug auf eine lokale Kontrolle hatten ( $p=0,717$ ). Auch ein Vergleich der Patienten mit einem Index von 80 und weniger mit dem restlichen Kollektiv erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der lokalen Kontrolle ( $p=0,649$ ).

#### **4.4.8 Bestrahlungsdosen**

##### **4.4.8.1 Isodose**

Die Patienten wurden anhand der medianen Isodose in zwei Gruppen aufgeteilt und diese mittels Log-Rank-Test verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle ( $p=0,500$ ). Des Weiteren wurden die beiden größten Gruppen, also Herde, die mit einer Isodose von 80% oder einer Isodose von 65% bestrahlt wurden, mit dem restlichen Kollektiv verglichen. Die Analyse ergab, dass weder Patienten, die mit einer Isodose von 80%, noch Patienten, die mit einer Isodose von 65% bestrahlt wurden, einen signifikanten Vorteil in Bezug auf die lokale Kontrolle hatten ( $p=0,746$  und  $p=0,730$ ). Auch der zusätzlich durchgeführte MWU-Test zeigte keine signifikanten Abweichungen in den Medianen der Isodosen zwischen den Patienten mit und den Patienten ohne lokalen Progress ( $p=0,815$ ).

##### **4.4.8.2 Minimum Dosis im PTV**

Die bestrahlten Herde wurden gemäß der medianen im PTV applizierten Minimaldosis von 75,9 BED Gy in zwei Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen. Der Log-Rank-Test ergab, dass eine höhere Minimaldosis keinen Vorteil in Bezug auf die lokale

Kontrolle hatte ( $p=0,408$ ). Ein durchgeführter Mann-Whitney-U-Test zeigte ebenfalls, dass die Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Bestrahlung einen lokalen Progress aufwiesen, keine im Median niedrigere Minimaldosis erhielten als das gesamte restliche Kollektiv. Ein Vergleich zwischen Patienten, die innerhalb des ersten Jahres einen Progress erlitten, mit den Patienten, die diesen später erlitten, zeigte ebenfalls keine Signifikanz.

#### **4.4.8.3 Mittlere Dosis im PTV**

Auch die mittlere im PTV applizierte Dosis wurde mittels des Medians von 46,21 Gy geteilt, um das Kollektiv anhand dessen in den unterteilten Gruppen zu vergleichen. Die Auswertung ergab, dass auch eine höhere mittlere Dosis im PTV keinen signifikanten Vorteil im Hinblick auf die lokale Kontrolle erzielte ( $p=0,557$ ). Auch der MWU-Test konnte keine Signifikanz zwischen den einzelnen untersuchten Gruppen feststellen, weder beim zeitunabhängigen lokalen Progress ( $p=0,241$ ) noch bei Patienten, die einen Progress im ersten Jahr aufwiesen ( $p=0,194$ ).

#### **4.4.8.4 Maximaldosis im PTV**

Eine über den Median von 165,3 Gy BED hinausgehende maximale Dosis erzielte in der Analyse keinen signifikanten Vorteil in der lokalen Kontrolle ( $p=0,646$ ). Der MWU-Test bestätigte dieses Ergebnis und zeigte auch keine signifikanten Unterschiede in den medianen Dosen der einzelnen Gruppen ( $p=0,38 - 0,944$ ).

#### **4.4.8.5 Einzeldosis im PTV Rand**

Ausgehend von der medianen Einzeldosis im Kollektiv von 24 Gy wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die Analyse ergab, dass eine Einzeldosis oberhalb des Medians keinen Vorteil in Bezug auf die lokale Kontrolle hatte ( $p=0,954$ ). Dies bestätigte sich im MWU-Test, der ebenfalls keine unterschiedlichen Mediane feststellen konnte ( $p=0,905$ ).

#### **4.4.9 Planning Target Volume**

Die Herde wurden anhand des ermittelten Medians des Planning Target Volume geteilt und analysiert. Ein höheres PTV führte nicht zu einer signifikant schlechteren lokalen Kontrolle ( $p=0,157$ ) und der zusätzlich durchgeführte MWU-Test zeigte, dass Patienten,

die einen lokalen Progress erlitten, kein signifikant abweichendes PTV hatten gegenüber Patienten ohne Progress ( $p=0,093$ ).

#### **4.4.10 Anzahl der Bestrahlungsfractionen**

73 Herde wurden in einer einzelnen Sitzung bestrahlt, zwei Herde in 2 Fraktionen, 57 in drei Fraktionen, 10 Herde in vier oder mehr Fraktionen. Es erfolgte ein Vergleich der Patienten, die in einer einzelnen Fraktion bestrahlt wurden, mit Patienten, die in zwei oder mehr Fraktionen bestrahlt wurden. Dabei konnte in Bezug auf die lokale Kontrolle kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,954$ ). Im MWU-Test wurden darüber hinaus keine signifikant abweichenden Mediane der Fraktionsanzahl zwischen Patienten mit und Patienten ohne lokalen Progress festgestellt ( $p=0,658$ ).

#### **4.4.11 Latenzen**

##### **4.4.11.1 Latenz zwischen Erstdiagnose und Metastasierung**

Die Patienten bzw. bestrahlten Herde wurden zum einen hinsichtlich einer synchronen bzw. metachronen Metastasierung miteinander verglichen, zum anderen wurde bei metachron metastasierten Patienten der Einfluss der Zeit zwischen Erstdiagnose und erster Fernmetastasierung in Bezug auf die lokale Kontrolle verglichen. Die metachron metastasierten Patienten wurden dazu mittels Median in zwei Gruppen geteilt und diese mittels Log-Rank-Test verglichen. Die Analyse zeigte, dass synchron metastasierte Patienten keinen signifikanten Nachteil in Bezug auf die Ausbildung eines lokalen Progresses gegenüber metachron metastasierten Patienten hatten ( $p=0,587$ ). Die Auswertung zeigte zudem, dass die Latenz zwischen Erstdiagnose und ersten Fernmetastasen bei metachronen Metastasen keinen Einfluss auf die Ausbildung lokaler Progresse zu haben scheint ( $p=0,08$ ). Die durchgeführten MWU-Tests bestätigten dies, sie zeigten keine signifikanten Differenzen zwischen den medianen Latenzen von Patienten mit und Patienten ohne lokalen Progress ( $p=0,698$ ), ebenso wenig zwischen Patienten, die einen Progress innerhalb des ersten Jahres erlitten, und dem restlichen Kollektiv ( $p=0,673$ ).

#### **4.4.11.2 Latenz zwischen Metastasierung und SBRT**

Ebenfalls analysiert wurde der Einfluss der Latenz zwischen erster Metastasierung und stereotaktischer Bestrahlung von Lungenmetastasen. Der Median der Latenz lag bei etwa 12,7 Monaten, der Log-Rank-Test ergab, dass eine höhere oder niedrigere Latenz keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle der daraufhin bestrahlten Lungenmetastasen hatte ( $p=0,29$ ). Ein durchgeführter Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass Patienten, die im Verlauf des ersten Jahres nach SBRT einen lokalen Progress aufwiesen, eine im Median kürzere Latenz zwischen ersten Metastasen und der stereotaktischen Bestrahlung von Lungenmetastasen hatten, als Patienten, die einen lokalen Progress später als ein Jahr nach Bestrahlung erlitten. Der Unterschied zwischen den Medianen der beiden Gruppen erwies sich als signifikant ( $p=0,007$ ).

#### **4.5 Einflüsse auf das Auftreten von Nebenwirkungen**

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde untersucht, ob für die Gruppe der Patienten mit oder ohne entwickelte Nebenwirkung die Mediane der einzelnen Faktoren signifikant unterschiedlich waren. Dabei ergab die Analyse, dass in keinem untersuchten Faktor die Mediane der Gruppe mit Nebenwirkungen sich signifikant von den Medianen der Gruppe ohne Nebenwirkung unterschieden. Eine Aufstellung der einzelnen untersuchten Faktoren auf die Ausbildung einer Nebenwirkung findet sich in Tabelle Nr. 5 im folgenden Abschnitt.

#### **4.6 Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse**

##### **4.6.1 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen mittels Log-Rank-Test**

Bei den hier durchgeführten Tests wurde geprüft, ob ein Einfluss auf die Endpunkte bzw. auf die Latenz bis zum Eintritt des Endpunkts bestand. Dabei wurden metrische Daten wie z.B. die mittlere Dosis im PTV mittels Median geteilt und als dichotomer Datensatz dahingehend analysiert. Die Angabe „NS“ steht für „nicht signifikant“; in diesem Fall wurden mehrere Rechnungen durchgeführt; z.B. wurden die verschiedenen Quartile gegeneinander geprüft, jedoch kam es bei keiner Rechnung zu einer Signifikanz. Errechnete Signifikanzen wurden farblich unterlegt.

	Systemische		
	Überleben	Kontrolle	Lokale Kontrolle
Alter	NS	NS	0,076
Geschlecht	0,356	0,404	0,079
Diagnose	NS	NS	-
Histologie	0,060	0,475	0,982
Größe der Metastasen	0,162	0,573	0,470
Anzahl der Metastasen	0,027	0,049	0,012
Lokalisation der Metastasen	NS	NS	NS
Orte weiterer Metastasen	NS	NS	0,038
Chemotherapie vor SBRT	0,905	0,799	0,711
Chirurgie vor SBRT	0,233	0,809	0,044
Bestrahlung vor SBRT	0,107	0,751	0,841
Chemotherapie nach SBRT	0,460	0,282	0,538
Karnofsky-Index	NS	NS	NS
Isodose	NS	0,045	NS
Minimale Dosis im PTV (BED)	0,794	0,212	0,408
Maximale Dosis im PTV (BED)	0,995	0,241	0,646
Einzeldosis im PTV Rand	0,959	0,094	0,954
Planned Target Volume	0,111	0,488	0,157
Anzahl d. Bestrahlungsfractionen	0,546	0,113	0,954
Latenz zw. Primärdiagnose und Metastasierung	NS	NS	NS
Latenz zw. Metastasierung und SBRT	0,133	0,229	0,290
Latenz zw. SBRT und syst. Progress	0,774		
Lokale Kontrolle	0,563	0,018	
Systemische Kontrolle	<0,001		

Tabelle 5: Ergebnisse der Log-Rank-Tests

#### 4.6.2 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests

Beim MWU-Test (vgl. Tabelle 6) wurden, im Gegensatz zum Log-Rank-Test bei Kaplan-Meier-Analysen, metrische Daten direkt als Faktoren eingepflegt, während die Endpunkte als dichotome Daten vorlagen. Dabei wurden sowohl generelle Endpunkte als Vergleich genommen wie auch zeitliche Eingrenzungen der Endpunkte. Signifikante Werte sind farblich unterlegt.

Tabelle 6: Ergebnisse des MWU-Tests

Größe der Metastase	0,517	0,171	0,21	0,173	0,408	0,891	0,697	0,748	0,712	0,108	0,596	0,382	0,389
Alter	0,45	0,309	0,599	0,424	0,45	0,959	0,473	0,72	0,635	0,257	0,003	0,017	0,424
Isodose	0,002	0,645	0,349	0,353	0,097	0,534	0,334	0,45	0,471	0,815	0,566	0,703	0,961
Minimale Dosis im PTV (BED)	0,883	0,367	0,402	0,513	0,343	0,615	0,446	0,356	0,233	0,714	0,124	0,245	0,584
Maximale Dosis im PTV (BED)	0,763	0,508	0,535	0,679	0,851	0,851	0,404	0,645	0,439	0,38	0,288	0,944	0,791
Einzelkosis im PTV Rand	0,394	0,905	0,468	0,655	0,331	0,42	0,476	0,273	0,191	0,905	0,4	0,583	0,243
PTV	0,079	0,165	0,182	0,023	0,996	0,744	0,721	0,98	0,875	0,093	0,3	0,345	0,341
Anzahl d. Bestrahlungsfractionen	0,147	0,821	0,167	0,692	0,097	0,272	0,546	0,299	0,276	0,658	0,615	0,566	0,352
Latenz zw. Primärdiagnose und Metastasierung	0,263	0,044	0,003	0,113	0,25	0,803	0,919	0,502	0,384	0,698	0,78	0,673	0,148
Latenz zw. Metastasierung und SBRT	0,158	0,405	0,077	0,88	0,817	0,152	<0,001	<0,001	<0,001	0,087	0,007	0,742	0,665
Nebenwirkung aufgetreten													
Lokaler Progress im ersten Jahr vs. Restliches Kollektiv													
Lokaler Progress im ersten Jahr vs. Restliche Lokale Progresse													
Lokaler Progress vs. Restliches Kollektiv													
Systemischer Progress in ersten 3 Jahren vs. Restliches Kollektiv													
Systemischer Progress in ersten 2 Jahren vs. Restliches Kollektiv													
Systemischer Progress im ersten Jahr vs. Restliches Kollektiv													
Systemischer Progress vs. Restliches Kollektiv													
Tod in erstendrei Jahren vs. Restliches Kollektiv													
Tod in ersten zwei Jahren vs. Restliches Kollektiv													
Tod im ersten Jahr vs. Restliches Kollektiv													
Tod vs Restliches Kollektiv													

## 5. Diskussion

In Anbetracht der zunehmenden Alterung der Gesellschaft und der damit einhergehenden ansteigenden Inzidenzen von Krebserkrankungen - das Robert Koch-Institut geht in diesem Zusammenhang von einem Anstieg der Neuerkrankungen um ca. 20% zwischen 2010 und 2030 aus - wird wohl auch die Häufigkeit von metastasierten Stadien ansteigen, sofern es nicht zu bahnbrechenden Erfolgen in der Erforschung neuer Therapiemöglichkeiten kommt [1]. Derzeit ist die chirurgische Resektion der Goldstandard in der Therapie von Lungenmetastasen und bietet Überlebenswahrscheinlichkeiten, die von anderen therapeutischen Möglichkeiten aktuell nicht erreicht werden [77]. In einer Studie mit 5206 Patienten verzeichnen Pastorino et al. 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 36% und sogar 26% nach 10 Jahren (Median 35 Monate) bei vollständiger Resektion der Lungenmetastasen [62]. Studien über die stereotaktische Bestrahlung hingegen geben mediane Überlebenszeitspannen von 19 Monaten [120] bzw. 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 47,8% an [119], wobei die Zeitspannen der Nachbeobachtungen geringer sind.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob und welche Faktoren gegebenenfalls Einfluss auf die für die Patienten wesentlichen Endpunkte, die lokale Kontrolle, die systemische Kontrolle und das Überleben, haben könnten. Die in der Zeit von 1997 bis 2012 am Institut für Strahlentherapie der Universitätsklinik Würzburg bestrahlten 102 Patienten wurden dahingehend untersucht und die Ergebnisse dieser Erhebung mit anderen Studien im internationalen Vergleich betrachtet. Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, die Einflüsse und Ergebnisse der stereotaktischen Bestrahlung zu objektivieren, und zusätzliches Datenmaterial für zukünftige Studien liefern. Zum Vergleich sind 41 in den Jahren 2006 bis 2015 zur stereotaktischen Bestrahlung veröffentlichte Studien herangezogen worden. Diese umfassen sowohl die Bestrahlung von Lungenmetastasen unterschiedlichster Primärerkrankungen als auch teilweise primärer Lungentumoren. Im Folgenden werden die publizierten Studien bzgl. der einzelnen Aspekte mit den Daten dieser Erhebung verglichen und evaluiert. Mit 102 bestrahlten Patienten gehört das Kollektiv der Universitätsklinik Würzburg zu den größten auf diesem Gebiet durchgeführten Single-Center-Studien. Größere Kollektive

wurden z.B. durch Milano (121 Patienten) [133], McCammon (141 Patienten) [134] und Yamoto (229 Patienten) [135] untersucht; allerdings umfassten alle diese Studien u.a. Patienten, die an Leber- und Hirnmetastasen oder gar Primärtumoren der Lunge bestrahlt wurden. Es sind nur wenige Studien in dieser Größe veröffentlicht worden, die lediglich Patienten einschlossen, die an Lungenmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden, u.a. durch Wang (95 Patienten) [44], Binkley (77 Patienten) [136], Filippi (67 Patienten) [137], Navarra (76 Patienten) [138], Ricardi (61 Patienten) [45], Aoki (66 Patienten) [46] sowie einige kleinere Studien mit weniger als 50 Patienten. Doch selbst die Studien, in denen ausschließlich Lungenmetastasen bestrahlt wurden, lassen sich teils nur eingeschränkt vergleichen. Zahlreiche Studien erfassen z.B. ausschließlich Sarkome als Primärerkrankungen, während wiederum andere lediglich die kolorektalen Karzinome beinhalten, wobei es selbst innerhalb dieser eng gefassten Gruppe der Primärerkrankung zu Unterschieden kommen kann. Letztlich bietet keine Studie ein exakt vergleichbares Patientenkollektiv, da sich sämtliche Studien, die mehrere Primärerkrankungen zusammenfassen, letztlich immer in dieser Zusammensetzung unterscheiden.

Betrachtet man das mediane Überleben der Patienten in den einzelnen Studien, so ergeben sich dementsprechend große Unterschiede. Die längste mediane Überlebenszeit beobachteten Ricardi et al. [45] mit 42,8 Monaten bei einem Kollektiv, das sich zu 73,7% aus Patienten mit lediglich einem singulären Lungenrundherd zusammensetzte. Ein medianes Überleben von lediglich 19 Monaten beobachteten Rusthoven et al. [120] in ihrem relativ kleinen Kollektiv von 38 Patienten, allerdings mit einer deutlich anderen Verteilung von Primärerkrankungen als in dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv. Zahlreiche Studien geben ein medianes Überleben von etwa 20 Monaten an [138–141]. Die Patienten des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs starben im Median 17,3 Monate nach Bestrahlung. Patienten, die lebend aus der Nachsorge ausschieden, taten dies im Median nach 21 Monaten. Ebenfalls stark unterscheidet sich in den einzelnen Studien die angegebenen Überlebenswahrscheinlichkeiten. Das Einjahresüberleben schwankt in den betrachteten Studien zwischen 62% [142] und 97% [143]; in dem hier untersuchten Kollektiv beträgt dieser Wert 66,7% und liegt damit eher im unteren Bereich der Spannweite. Die Zweijahresüberlebensrate beträgt in den Vergleichsstudien zwischen 33% [144] und 96,2% [145], wobei die extrem guten Werte

der letztgenannten Studie mit 96,2% Überleben der Tatsache geschuldet sein dürften, dass es sich dabei ausschließlich um Lungenmetastasen von Sarkomen handelte. Studien mit einem gemischten Kollektiv aus verschiedenen Primärtumoren erreichen im besten Falle 2-Jahres-Werte von 84,3% [47], 73% [138] und 75% [136]. Wahrscheinlichkeiten von 50% und weniger sind jedoch nicht ungewöhnlich [46, 138, 142]. Die in diesem Kollektiv ermittelte Wahrscheinlichkeit von 31,4% befindet sich im Vergleich am unteren Ende der Spannweite. Für die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit ergibt sich ein Wert von 17,64%; ähnlich schlechte Ergebnisse liefern z.B. die SBRT-Studien von Hoyer et al. mit 22% [140] und Singh et al. [142] mit 23%. Das 5-Jahres-Überleben betrug in der vorliegenden Arbeit mit 10 lebend ausgeschiedenen Patienten 9,8%. Ähnliche Ergebnisse liefert lediglich die Studie von Hoyer et al. [140] mit 13%, bei einem allerdings nur sehr eingeschränkt vergleichbaren Kollektiv. Andere Studien reichen von 20 bis 40% [141, 146, 147] bis hin zu einem 5-Jahres-Überleben von ca. 60% [145] in einer Studie über Lungenmetastasen von Weichteilsarkomen. Die Ergebnisse dieser Arbeit bewegen sich zwar am unteren Ende der Spannweite, scheinen aber im Kontext mit anderen Studien plausibel.

Vergleicht man die einzelnen Werte der lokalen Kontrolle, so ergeben sich auch hier deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Studien. Während Rusthoven et al. [120] im ersten Jahr eine lokale Kontrolle von 100% angeben, erreichen andere Studien Werte um 80%, wie z.B. Nuyttens et al. [148], die in ihrer Studie mit Lungenmetastasen unterschiedlicher Primärerkrankungen eine lokale Kontrolle von 79% im ersten Jahr erreichen, und Wulf et al. [144] mit 80%. Der in dieser Arbeit ermittelte Wert von 83,19% bewegt sich daher in einem vergleichbaren Rahmen, wenn auch eher am unteren Ende der Spannweite. Vergleicht man die Werte für die lokale Kontrolle nach zwei und drei Jahren, so ergibt sich ein ähnliches Bild. In dieser Arbeit wurde ein Zweijahreswert von 78% ermittelt, während z.B. Milano et al. [133] 67% und Hof [119] 73,7% angeben. Ein ähnliches Bild zeichnet sich bei den Werten für die lokale Kontrolle nach drei Jahren ab. Während Hof et al. [119] Werte von 63,10% erreichten, gaben Aoki et al. [46] 90,60% an. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Kontrolle von 76,47% nach drei bewegt sich daher im Bereich der von anderen Studien angegebenen Schwankungen.

Ein Wert für die lokale Kontrolle nach fünf Jahren wird nur von wenigen Autoren angegeben und unterliegt ebenfalls einer großen Spannweite. So geben Kang et al. [147] 24% an, wobei diese Studie lediglich kolorektale Karzinome und außerdem nicht ausschließlich Lungenmetastasen einschließt. Yamoto et al. [135] erreicht eine lokale Kontrolle von 67,8%, allerdings auch bei nur eingeschränkt vergleichbarem Kollektiv. Navarra et al. [145] geben hingegen sogar 96% in ihrer Studie über Sarkome an. In dem für diese Arbeit untersuchten Kollektiv ist die erreichte lokale Kontrolle nach fünf Jahren kaum aussagekräftig, da eine zu geringe Patientenzahl fünf Jahre nach Bestrahlung noch in der Nachsorge befindlich bzw. am Leben war.

Letztlich ergibt sich bei der vorliegenden Arbeit allerdings das Problem, dass die retrospektive Erfassung der Daten gewisse Ungenauigkeiten birgt. Bei der Auswertung der einzelnen Nachsorgeuntersuchungen fassten die behandelnden Ärzte die Beurteilung des Bestrahlungserfolgs teils sehr pragmatisch zusammen. Beurteilungen wie „genereller Progress der Lungenmetastasierung“ konnten z.B. nicht eindeutig einem bestimmten Herd zugeordnet werden. Ggf. könnte somit in Wirklichkeit eine teils bessere lokale Kontrolle vorgelegen haben als über die Dokumentation retrospektiv erfasst werden konnte. Auf Daten wie das Gesamtüberleben oder systemische Prozesse hat dies keinen Einfluss. Im Folgenden werden die einzelnen Charakteristika des Würzburger Patientenkollektivs mit Studien, bei denen es sich lediglich um Patienten mit bestrahlten Lungenmetastasen handelte, verglichen. Studien, in denen u.a. Primärerkrankungen oder sogar extrapulmonale Filiae bestrahlt wurden, werden zum Vergleich nicht herangezogen. Vergleicht man die Studien, die nicht ausschließlich Lungenmetastasen von Sarkompatienten betrachten, so zeigt sich, dass das hier untersuchte Kollektiv dem anderer Studien ähnelt und damit vergleichbar ist. Patienten mit NSCLC stellen meist die größte Gruppe dar, gefolgt von der Gruppe der kolorektalen Tumoren, während der Rest durch die übrigen Erkrankungen gestellt wird. Diese Verteilung zeigt sich in den SBRT-Studien von Wang [44], Ricardi [45, 138], Navarra [138], Aoki [46], Norihisa [47], Hof [119] und Fritz [143] sowie auch im Kollektiv der vorliegenden Arbeit. Auch bzgl. anderer Parameter liegt das hier untersuchte Kollektiv im Rahmen der vergleichbaren Studien, so u.a. bei der Geschlechterverteilung, die in Würzburg 56,9% Männer umfasst, und dem Alter, das im Median bei 62,5 Jahren liegt. Die Geschlechterverteilung umfasst in anderen Studien

eine Spannweite von 70% [45] bis 44,9% Männer [149], das mediane Alter von reicht von 51 [142] bis 73 Jahren [150]. Ausnahmen bilden hierbei die genannten Studien zu Lungenmetastasen von Sarkomen, die durch ein geringeres Alter von etwa 25 Jahren auffallen [118]. Vergleicht man die Daten zu Tumorgößen, wird deutlich, dass diese mit dem hier untersuchten Kollektiv durchaus vergleichbar sind. So geben die Autoren früherer Arbeiten für ihre Kollektive mediane Tumordurchmesser von 1,7cm [137] bis 2,5cm [143, 150] an. Der in der vorliegenden Arbeit ermittelte mediane Tumordurchmesser von 1,63cm liegt damit in einem vergleichbaren Rahmen. Gleiches gilt für das ermittelte Planning Target Volume, das in diesem Kollektiv im Median 21,2 ml beträgt, während die Angaben in anderen Studien zwischen 16,1ml [136] bis hin zu 45 ml [143] reicht.

Des Weiteren muss das Patientenkollektiv hinsichtlich der Verteilung der Metastasen betrachtet werden. Lediglich wenige Veröffentlichungen beinhalten Informationen über den genauen Metastasierungszustand der Patienten. So geben z.B. Ricardi et al. [45] in ihrer Studie an, dass 73,7% der Patienten lediglich einen pulmonalen Herd hatten. In der Studie von Filippi et al. [137] hat das Kollektiv in 68,7% der Fälle nur eine einzelne Metastase; ähnliche Werte liegen mit 66,3% und 65,7% auch bei Wang et al. [44] und Hof et al. [119] vor. Das in unserer Arbeit betrachtete Kollektiv beinhaltete nur ca. 22,5% Patienten mit einer solitären Lungenmetastase und ohne weitere extrapulmonale Metastasen. Knapp 53% der Patienten hatten hier zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung bereits zusätzlich extrapulmonale Filiae oder aber multiple Lungenfiliae. Diese Aufteilung könnte eine Erklärung dafür sein, warum dieses Kollektiv sowohl im Hinblick auf das Gesamtüberleben als auch bei den zeitbezogenen Überlebensraten am unteren Ende der Spannweite zu finden ist, während hingegen die Daten zur lokalen Kontrolle durchaus denen anderer Studien entsprechen. Bei der Betrachtung des Kollektivs im Hinblick auf die Verteilung der Primärerkrankung muss angemerkt werden, dass nur bei einer absoluten Minderheit der Patienten im vorliegenden Kollektiv die Metastasen bioptisch gesichert wurden. Demnach kann nicht sichergestellt werden, dass in jedem Fall Metastasen der angegebenen Grunderkrankung bestrahlt wurden, da meist im klinischen Kontext entschieden wurde. Ein Zweitkarzinom, das irrtümlicherweise als Metastase gewertet wurde, ist gerade bei Patienten mit extrem langen Latenzen zwischen Erstdiagnose der Primärerkrankung und Diagnose von ersten

Metastasen daher nicht auszuschließen. Der Einfluss auf die Verteilung der Primärerkrankungen in diesem Kollektiv bleibt jedoch als äußerst gering einzustufen.

Die statistische Analyse der Daten ergibt, dass mehrere der untersuchten Faktoren Einfluss auf das Überleben der Patienten nimmt. So ist das Überleben gemäß Log-Rank-Test in der Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit vier und mehr intra- und/oder extrapulmonalen Metastasen signifikant schlechter ( $p=0,027$ ) als bei Patienten mit lediglich einer solitären Lungenmetastase. Dieser Zusammenhang ist durchaus nachvollziehbar und wurde schon in zahlreichen Studien belegt. So fanden Mansel et al. [151] bereits 1986 in einer Studie über die Resektion von Lungenmetastasen auf dem Boden kolorektaler Karzinome heraus, dass ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Lungenmetastasen und dem Überleben nach einer Thorakotomie besteht. Ebenfalls zu diesem Ergebnis kamen Pastorino et al. 1997 [62] in ihrer großen Studie mit 5206 Fällen, die zeigte, dass Patienten mit nur einer Metastase ein besseres Überleben hatten. 2013 wurde dies in einer Studie von Meimarakis et al. [152] erneut bestätigt, die diesen Zusammenhang bei der Resektion von Lungenmetastasen bei Brustkrebs nachwies. Auch andere Studien konnten hinsichtlich einer Metastasenresektion einen Zusammenhang zwischen Metastasenanzahl und Überleben nachweisen [68–70, 153–156]. Der Zusammenhang wurde nicht nur für die chirurgische Resektion gezeigt, sondern auch für die Bestrahlung. So kamen Wang et al. [44] in ihrer SBRT-Studie zu dem Ergebnis, dass Patienten mit nur einer Lungenmetastase nach zwei Jahren ein Cancer Specific Survival von 75,2% hatten, während Patienten mit mehr als einer Metastase lediglich 51% erreichten, was einen signifikanten Unterschied darstellt. Bemerkenswert dabei ist, dass das untersuchte Kollektiv besonders gut im Hinblick auf die Verteilung der Primärerkrankungen mit dem hier untersuchten Kollektiv vergleichbar ist. Vergleichbare Ergebnisse lieferte auch die Studie von Qui et al., die diesen Zusammenhang ebenfalls nachwies [139].

In dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektiv konnte ein Einfluss der systemischen Kontrolle auf das Überleben nachgewiesen werden. Lediglich 19,6% der Patienten, die während der Nachsorge einen systemischen Progress aufwiesen, schieden lebend aus der Nachsorge aus. Für Patienten, bei denen kein systemischer Progress auftrat, galt dies zu 73,9%. Dass eine zum Stillstand gebrachte metastasierte Erkrankung

ein besseres Überleben hat als eine weiterhin fortschreitende Erkrankung, ist dabei wenig überraschend. Einen ähnlichen Zusammenhang stellte bereits Ugo Pastorino [62] fest, dessen Arbeit zufolge Patienten mit einem krankheitsfreien Intervall von mehr als 36 Monaten nach Metastasenresektion signifikant länger überlebt als Patienten mit kürzerem Intervall.

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels Mann-Whitney-U-Test außerdem festgestellt, dass Patienten, die innerhalb der ersten drei Jahre nach SBRT verstarben, gegenüber dem restlichen Kollektiv ein im Median höheres Planning Target Volume besaßen. Dieser Zusammenhang ist durchaus plausibel, da das PTV maßgeblich durch die Tumorgröße und geringfügig durch einen festgelegten Sicherheitsrand bestimmt wird. Eingeschränkt lässt sich das PTV als Indikator für das Tumolvolumen z.B. mit dem Gross Tumor Volume oder dem Clinical Target Volume vergleichen, die diesen Sicherheitsrand nicht beinhalten, sondern sich rein aus der Tumorgröße ableiten. Einen Zusammenhang zwischen Überleben und Tumolvolumen (GTV) fanden auch Milano et al. [133, 157], Kang et al. [147], Comito et al. [158], Qui et al. [139] sowie Ricardi et al. [45] in ihren Studien. Stragliotto et al. [146] fanden außerdem einen Zusammenhang zwischen CTV und Überleben. Patienten mit kleinerem Tumolvolumen überleben demnach länger als Patienten mit großem Volumen. Der in dem hier untersuchten Kollektiv gefundene Zusammenhang erscheint demnach durchaus plausibel und deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. Ein Einfluss auf das Überleben konnte im Mann-Whitney-U-Test auch für die Latenz zwischen Primärdiagnose und der Ausbildung erster Metastasen gefunden werden. Patienten, die im ersten Jahr oder innerhalb der ersten beiden Jahren nach Bestrahlung verstarben, hatten eine im Median geringere Latenz zwischen der Primärdiagnose der Ursprungserkrankung und der Ausbildung der ersten Fernmetastasen. Dies ließe sich im Hinblick auf die bereits erwähnte metastatische Kaskade und unterschiedliche Tumorbiologien erklären. So wäre es durchaus möglich, dass einige Tumoren bzw. Tumorzellen zu einem generell aggressiveren Ausbreitungsverhalten oder zu einer kürzeren Dormanz neigen und sich dieser Einfluss auch nach Therapie zeigt. Bereits 1996 stellten Nordlinger et al. [159] bei der Auswertung von resezierten Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom einen Einfluss des DFI auf das Überleben fest. Ähnliche Ergebnisse postulierten dann auch Casiraghi et al. [160], die in ihrer großen Studie über Lungenmetastasektomien

ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einem langen krankheitsfreien Intervall und dem Outcome bei über 700 Metastasen feststellten. Im Zuge der Analyse von Lungenmetastasen auf dem Boden unterschiedlicher Primärerkrankungen wurde der Zusammenhang zwischen krankheitsfreiem Intervall und Überleben bereits von mehreren Autoren publiziert, u.a. von Yhim et al. [161] und anderen [162–164] bei Brustkrebs, von Navarra et al. [145] bei Sarkomen - hier war das DFI sogar der einzige mit dem Überleben in Zusammenhang stehende Faktor - sowie von Norihisa et al. [47] und Aoki et al. [46] für ein Kollektiv aus verschiedenen Primärtumoren. Der im vorliegenden Kollektiv zusätzlich darüber hinaus gefundene Zusammenhang zwischen einem im Median kürzeren Intervall vom Auftreten erster Fernmetastasen bis zum Auftreten der durch SBRT behandelten Lungenmetastasen und dem Auftreten eines systemischen Progresses ist in Veröffentlichungen bisher nicht explizit beschrieben. Dieser Zusammenhang wäre ebenfalls im Zuge der bereits für das krankheitsfreie Intervall postulierten Theorien durch unterschiedliche Tumorbiologien annehmbar. Selbiges gilt für den Zusammenhang zwischen der genannten Latenz und den Progressen im ersten Jahr nach SBRT. Ein Zusammenhang zwischen der Histologie des Primarius und dem Überleben hingegen konnte nicht nachgewiesen werden. Das beim Log-Rank-Test ermittelte Signifikanzniveau betrug  $p=0,06$  und lag damit geringfügig über dem für Studien üblichen Wert von  $p=0,05$ . Ein Zusammenhang ist jedoch durchaus wahrscheinlich, da dieser in anderen Studien bereits belegt wurde [133].

Für die systemische Kontrolle konnten mehrere signifikante Faktoren identifiziert werden. Wie auch beim Überleben scheint die Anzahl der Metastasen einen Einfluss auf die systemische Kontrolle zu nehmen. Im Zuge der hohen Tumorlast mit einer hohen Zahl an zirkulierenden Tumorzellen bei größerer Metastasenanzahl scheint der Zusammenhang, dass es nach SBRT zu einem schnelleren systemischen Progress kommt, durchaus plausibel und erklärbar. So fanden auch Milano et al. [157] einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Metastasen und dem von ihnen als „freedom from distant metastasis“ beschriebenen Intervall. Qui et al. registrierten in ihrer Studie über SBRT bei Lungenmetastasen auf dem Boden eines kolorektalen Karzinoms [139] außerdem einen Einfluss von weiteren Lungenmetastasen und weiteren Metastasen in anderen Organen auf den Verlust der systemischen Kontrolle. So fanden auch Tsukamoto et al. [165], die in ihrer Studie die Resektion sowohl von Lungen- als auch

Lebermetastasen auswerten, einen Einfluss auf das „relapse-free survival“ durch die Anzahl der Metastasen. Allerdings umfasst das relapse-free survival u.a. auch die Zeitspanne bis zum lokalen Progress eines Tumors. Der in diesem Kollektiv gefundene Zusammenhang zwischen der Metastasenlokalisation sowie der angewendeten Isodose auf die systemische Kontrolle konnte in anderen Studien bisher nicht beobachtet werden und ist am ehesten als Zufall oder Artefakt zu werten, da sich für diesen Zusammenhang keine hinreichend schlüssige Erklärung finden lässt.

Im vorliegenden Kollektiv konnte jedoch ein Einfluss der lokalen Kontrolle auf die systemische Kontrolle nachgewiesen werden. Bei Patienten, bei denen eine lokale Kontrolle der bestrahlten Lungenmetastasen erreicht wurde, zeigte sich auch eine längere systemische Kontrolle bzw. diese Patienten schieden häufiger ohne systemischen Progress aus der Nachsorge aus. Dieser Zusammenhang konnte in anderen Publikationen bisher nicht gezeigt werden, was u.a. darauf zurückzuführen ist, dass viele Studien lediglich die lokale Kontrolle, nicht aber die systemische Kontrolle als Endpunkte erfassen. Auch eine Analyse des Einflusses der lokalen Kontrolle auf das Überleben erfolgte in bisherigen Studien nicht. Im Zuge dessen nähme die Kontrolle der bestrahlten Lungenmetastasen damit auch indirekt Einfluss auf das Überleben, da eine systemische Kontrolle signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Ein direkter Zusammenhang zwischen lokaler Kontrolle und Überleben konnte hingegen nicht gefunden werden.

Untersucht wurden zudem Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle der bestrahlten Metastasen. Die Log-Rank-Testung ergab dabei, dass auch hier die Gesamtanzahl der Metastasen ebenso wie ihre Verteilung einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer lokalen Kontrolle haben, ebenso wie auch die Verteilung der vorliegenden Metastasen. Patienten mit weiteren Lungenmetastasen erlitten demnach häufiger einen Progress als Patienten mit extrapulmonalen Metastasen. Ein Zusammenhang mit der Metastasenanzahl wurde hier bereits für das Überleben und für die systemische Kontrolle gefunden. Blackmon et al. [153] fanden in ihrer Studie über die chirurgische Resektion ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Wiederauftreten von Lungenmetastasen und der Anzahl der Lungenmetastasen bei der ersten Metastasenresektion. Der Einfluss einer vorherigen Metastasenchirurgie auf die lokale

Kontrolle konnte durch keine Studie bestätigt werden; dabei handelt es sich daher möglicherweise um einen zufälligen Zusammenhang. Ein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter bei Bestrahlung und der lokalen Kontrolle konnte ebenfalls durch keine Studie belegt werden. Der MWU-Test zeigte, dass Patienten, die im ersten Jahr nach SBRT einen lokalen Progress aufwiesen, im Median älter waren als Patienten, die einen späteren oder aber gar keinen Progress erlitten. Der Log-Rank-Test ergab hier lediglich eine Signifikanz von  $p=0,076$ . Ein Grund für die schlechte Studienlage zu den Einflüssen auf die lokale Kontrolle bei der stereotaktischen Bestrahlung von Lungenmetastasen ist wohl in der Größe der Studien zu sehen. So umfassen zahlreiche Studien lediglich eine geringe Patientenanzahl bei einer gleichzeitig hohen lokalen Kontrolle; demzufolge ergibt sich eine noch kleinere Anzahl an nicht lokal kontrollierten Tumoren, was eine statistische Analyse erschwert. Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kollektiv gehört zu den größten untersuchten Kollektiven mit einer vergleichsweise niedrigen Rate an lokalen Kontrollen, allerdings bei bereits zuvor genannten Einschränkungen in der Datenerfassung.

Ein Hinweis auf den eingangs beschriebenen abkopalnen Effekt konnte indes in diesem Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Einen vermuteten Zusammenhang zwischen lokal applizierten Dosen und der systemischen Kontrolle, also dem Einfluss auf nicht bestrahlte Tumormanifestationen, zeigten z.B. Schaeue et al., indem im Maus-Modell durch eine Bestrahlung mit 7,5 Gy, nicht aber mit 5 Gy, eine ausreichende Immunantwort auslösbar war, wohingegen der Tumor selbst ohne Bestrahlung nur geringfügig immunogen wirkte [166]. Auch Lee et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine niedrigfraktionierte Bestrahlung mit höheren Dosen eine gewünschte Immunantwort auslöst, während hingegen eine höhere Anzahl an Fraktionen mit niedrigeren Dosen sogar zu einer Abtötung von T-Zellen führend und der Immuneffekt damit mindern könnte [167]. Ebenso kamen Dewan et al. zu dem Ergebnis, dass im Maus-Modell eine Bestrahlung mit 3x 8 Gy einen signifikant besseren Effekt auslöste als eine mit 5x 6 Gy durchgeführte Bestrahlung. Dass eine additive Chemotherapie und somit eine mögliche Abschwächung der Immunantwort einen Einfluss auf den Effekt haben könnte, konnte ebenfalls nicht bewiesen werden. Möglich wäre auch, dass ein additiver immunogener Effekt bereits bei deutlich geringeren als den hier applizierten

Mindestdosen eintritt, dies lässt sich jedoch weder ausschließen noch beweisen, ergänzende Studien sind hier vonnöten.

Eine Auswertung erfolgte auch hinsichtlich aufgetretener Nebenwirkungen. Dabei konnte jedoch kein Faktor ermittelt werden, der zu einer signifikanten Erhöhung der Nebenwirkungswahrscheinlichkeit führte oder damit assoziiert war. Die stereotaktische Bestrahlung von Lungenmetastasen ist damit ein sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren mit einer sehr geringen Quote an schweren Komplikationen von unter 10% [168]. Dies bestätigen auch zahlreiche Studien und Übersichtsarbeiten [120, 169–171].

Hinsichtlich des Studiendesigns zeigen sich in dieser Arbeit die typischen Schwachstellen einer retrospektiven Studie. Das Universitätsklinikum Würzburg behandelt Patienten aus einem großen Radius, was u.a. dazu führt, dass diese nicht immer für Nachsorgen vor Ort zur Verfügung stehen. Befunde wurden daher häufig von niedergelassenen Onkologen, Hausärzten oder Kliniken angefordert und eingepflegt; dies stellte vor allem ein Problem hinsichtlich computertomographischer Aufnahmen dar, die meist nur in Befundform übersandt und ausgewertet werden konnten. Eine prospektive Studie, wenn möglich gar randomisiert, wäre hinsichtlich der vollständigen Datenerhebung sicherlich vorteilhaft gewesen. Speziell die große Anzahl der an der Nachsorge beteiligten auswärtigen Kollegen trug zu Ungenauigkeiten hinsichtlich der Auswertung der lokalen Kontrolle und der Bestrahlungsreaktionen bei, wohingegen Endpunkte wie das Überleben und die systemische Kontrolle davon weniger beeinträchtigt wurden.

Es scheint, als biete sich mit der stereotaktischen Bestrahlung eine echte Alternative zur Metastasektomie mit guten Erfolgen hinsichtlich Überleben und lokaler Kontrolle, obgleich einige Autoren dies bis heute anzweifeln, da zwar zahlreiche Studien vorliegen, diese allerdings nicht randomisiert sind. Es lässt sich daher nur bedingt klären, ob längere Überlebenszeiten bei chirurgischer Resektion behandlungsbedingt sind oder aber durch ein Bias entstehen. Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht für eine Resektion in Frage kommen, könnten dementsprechend einer Strahlentherapie zugeführt werden. Die bis dahin der Chirurgie unterlegenen Überlebenszeiten der Strahlentherapie könnten demnach durch eine Patientenselektion erklärbar sein, was den Ruf nach randomisierten Studien lauter werden lässt. Des Weiteren ist auch der Begriff

der Oligometastasierung weiterhin in der Kritik [4]. 2013 führten Widder et al. eine Studie durch, die beide Behandlungsmöglichkeiten in Vergleich setzt und zu dem überraschenden Ergebnis kommen, dass die stereotaktische Bestrahlung der Metastasektomie ebenbürtig sei [172]. In Anbetracht der durch derzeitige Forschung hinsichtlich des abkopalen Effekts belegten Möglichkeiten könnte der Strahlentherapie eine deutlich bedeutendere Rolle zukommen. Ein Paradigmenwechsel in den Behandlungsalgorithmen onkologischer Erkrankungen könnte damit bevorstehen.

## **6. Zusammenfassung**

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich der beobachteten Endpunkte mit denen anderer internationaler Studien vergleichbar und plausibel sind. Die Abweichungen im Überleben lassen sich am ehesten durch Unterschiede im behandelten Patientenkollektiv mit hier bereits weiter fortgeschrittenen Stadien und multiplen extrapulmonalen Metastasierungen als in anderen Studien erklären. Es konnten einige signifikante Faktoren mit Einfluss auf das Überleben, die systemische und die lokale Kontrolle nachgewiesen werden, darunter die Anzahl der Metastasen, der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die systemische Kontrolle sowie der Einfluss der systemischen Kontrolle auf das Überleben. Bemerkenswert im Kontext der aktuellen Forschungen zum abkopalen Effekt ist der gefundene signifikante Einfluss der Minimal-Dosis auf die systemische Kontrolle, der ein Hinweis darauf sein könnte, dass das Auslösen immunologischer Prozesse mit systemischer Wirksamkeit einer Dosisabhängigkeit unterliegt. Des Weiteren konnten keine Faktoren mit Einfluss auf das Auftreten von ohnehin seltenen Nebenwirkungen bei einer Strahlentherapie ermittelt werden. Die stereotaktische Bestrahlung von Lungenmetastasen ist demnach eine sichere und wirksame Therapiemöglichkeit, die im Kontext der aktuellen Fortschritte gar in der Lage wäre, einen Paradigmenwechsel einzuleiten und die chirurgische Resektion als Goldstandard der Metastasentherapie abzulösen.

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UICC-Klassifikation des CRC .....	4
Tabelle 2: Häufigste Bestrahlungsschemata.....	34
Tabelle 3: Einfluss der Primärtumorart auf das Überleben .....	41
Tabelle 4: Einfluss der Primärtumorart auf die systemische Kontrolle.....	51
Tabelle 5: Ergebnisse der Log-Rank-Tests .....	69
Tabelle 6: Ergebnisse des MWU-Tests .....	70

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010.....	1
Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2010.....	2
Abbildung 3: Anzahl an Bestrahlungen zwischen 1997 und 2012.....	23
Abbildung 4: Alters- und Geschlechterverteilung der bestrahlten Patienten .....	24
Abbildung 5: Primärtumorverteilung der bestrahlten Patienten.....	25
Abbildung 6: Anzahl und Verteilung der Metastasen .....	26
Abbildung 7: Verteilung der Fraktionsanzahl .....	31
Abbildung 8: Verteilung des PTV (in ml).....	31
Abbildung 9: Lokale Kontrolle.....	36
Abbildung 10: Systemische Kontrolle.....	37
Abbildung 11: Latenz zw. SBRT und systemischer Progress Boxplot.....	37
Abbildung 12: Überleben nach SBRT.....	38
Abbildung 13: Überleben nach SBRT - Boxplot .....	39
Abbildung 14: Einfluss der Metastasenanzahl auf das Überleben .....	42
Abbildung 15: Einfluss der lokalen Kontrolle auf das Überleben.....	49
Abbildung 16: Einfluss der systemischen Kontrolle auf das Überleben.....	50
Abbildung 17: Einfluss der Metastasenanzahl auf die systemische Kontrolle.....	53
Abbildung 18: Einfluss der lokalen Kontrolle auf die systemische Kontrolle .....	59
Abbildung 19: Einfluss der Metastasenanzahl auf die lokale Kontrolle .....	61
Abbildung 20: Einfluss weiterer Lungenmetastasen auf die lokale Kontrolle.....	63
Abbildung 21: Einfluss vorheriger Metastasenchirurgie auf die lokale Kontrolle.....	64

## 9. Abkürzungsverzeichnis

18F-FDG	18F-Fluor-Desoxyglucose
BMDC	Bone marrow-derived cells (BMDCs)
CRC	Colorectal cancer
CT	Computertomographie
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CTV	Clinical target volume
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second
FFDP	Freedom from distant progression
GTV	Gross target volume
KS	Kolmogorow-Smirnow-Test, statistischer Signifikanztest auf Normalverteilung
LM	Lungenmetastasen
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (dt: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	Planning target volume
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SW	Shapiro-Wilk-Test, statistischer Signifikanztest auf Normalverteilung
VATS	Video-assistierte Thorakoskopie
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor

## 10. Literaturverzeichnis

1. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010 (2013). Gesundheitsberichterstattung für Deutschland, 9. Aufl., neue Ausg. Robert Koch-Institut, Berlin
2. Hiddemann W, Bartram CR (2010) Die Onkologie, 2., aktualisierte Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
3. Niibe Y, Hayakawa K (2010) Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. Japanese journal of clinical oncology 40(2):107–111. DOI 10.1093/jjco/hyp167
4. Palma DA, Salama JK, Lo SS et al (2014) The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. Nature reviews. Clinical oncology 11(9):549–557. DOI 10.1038/nrclinonc.2014.96
5. Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 13(1):8–10
6. Reyes DK, Pienta KJ (2015) The biology and treatment of oligometastatic cancer. Oncotarget 6(11):8491–8524
7. Paget S (1989) The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. Cancer metastasis reviews 8(2):98–101
8. Langley RR, Fidler IJ (2011) The seed and soil hypothesis revisited--the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. International journal of cancer. Journal international du cancer 128(11):2527–2535. DOI 10.1002/ijc.26031
9. Ewing J (1919) Neoplastic diseases. A text-book on tumors. W. B. Saunders company, Philadelphia and London
10. Weiss L (1992) Comments on hematogenous metastatic patterns in humans as revealed by autopsy. Clinical & experimental metastasis 10(3):191–199
11. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J et al (1986) Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. The Journal of pathology 150(3):195–203
12. Tarin D, Price JE, Kettlewell MG, Souter RG, Vass AC, Crossley B (1984) Mechanisms of human tumor metastasis studied in patients with peritoneovenous shunts. Cancer research 44(8):3584–3592

13. Valastyan S, Weinberg RA (2011) Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 147(2):275–292. DOI 10.1016/j.cell.2011.09.024
14. Bissell MJ, Hines WC (2011) Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature medicine* 17(3):320–329. DOI 10.1038/nm.2328
15. Kalluri R, Weinberg RA (2009) The basics of epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation* 119(6):1420–1428. DOI 10.1172/JCI39104
16. Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, Nieto MA (2009) Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 139(5):871–890. DOI 10.1016/j.cell.2009.11.007
17. Jain RK (2005) Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science (New York, N.Y.)* 307(5706):58–62. DOI 10.1126/science.1104819
18. Joyce JA, Pollard JW (2009) Microenvironmental regulation of metastasis. *Nature reviews. Cancer* 9(4):239–252. DOI 10.1038/nrc2618
19. Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE et al (1998) Multistep Nature of Metastatic Inefficiency. *The American Journal of Pathology* 153(3):865–873. DOI 10.1016/S0002-9440(10)65628-3
20. Al-Mehdi AB, Tozawa K, Fisher AB, Shientag L, Lee A, Muschel RJ (2000) Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attached tumor cells: a new model for metastasis. *Nature medicine* 6(1):100–102. DOI 10.1038/71429
21. Gupta GP, Nguyen DX, Chiang AC et al (2007) Mediators of vascular remodelling co-opted for sequential steps in lung metastasis. *Nature* 446(7137):765–770. DOI 10.1038/nature05760
22. Wu K, Fukuda K, Xing F et al (2015) Roles of the cyclooxygenase 2 matrix metalloproteinase 1 pathway in brain metastasis of breast cancer. *The Journal of biological chemistry* 290(15):9842–9854. DOI 10.1074/jbc.M114.602185
23. Huang Y, Song N, Ding Y et al (2009) Pulmonary vascular destabilization in the premetastatic phase facilitates lung metastasis. *Cancer research* 69(19):7529–7537. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-08-4382

24. Hiratsuka S, Goel S, Kamoun WS et al (2011) Endothelial focal adhesion kinase mediates cancer cell homing to discrete regions of the lungs via E-selectin up-regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(9):3725–3730. DOI 10.1073/pnas.1100446108
25. Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D (2011) The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. *Seminars in cancer biology* 21(2):139–146. DOI 10.1016/j.semcancer.2011.01.002
26. Mendoza M, Khanna C (2009) Revisiting the seed and soil in cancer metastasis. *The international journal of biochemistry & cell biology* 41(7):1452–1462. DOI 10.1016/j.biocel.2009.01.015
27. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S et al (2005) VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 438(7069):820–827. DOI 10.1038/nature04186
28. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC (2002) Metastasis. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat. Rev. Cancer.* 2(8):563–572. DOI 10.1038/nrc865
29. Gohji K, Nakajima M, Boyd D et al (1997) Organ-site dependence for the production of urokinase-type plasminogen activator and metastasis by human renal cell carcinoma cells. *The American Journal of Pathology* 151(6):1655–1661
30. Nakajima M, Morikawa K, Fabra A, Bucana CD, Fidler IJ (1990) Influence of organ environment on extracellular matrix degradative activity and metastasis of human colon carcinoma cells. *Journal of the National Cancer Institute* 82(24):1890–1898
31. Naumov GN, MacDonald IC, Chambers AF, Groom AC (2001) Solitary cancer cells as a possible source of tumour dormancy? *Seminars in cancer biology* 11(4):271–276. DOI 10.1006/scbi.2001.0382
32. Demicheli R (2001) Tumour dormancy. Findings and hypotheses from clinical research on breast cancer. *Seminars in cancer biology* 11(4):297–306. DOI 10.1006/scbi.2001.0385
33. Naumov GN, MacDonald IC, Weinmeister PM et al (2002) Persistence of solitary mammary carcinoma cells in a secondary site: a possible contributor to dormancy. *Cancer research* 62(7):2162–2168

34. Cagle PT, Tomashefski JF, Farver C, Fraire A (2010) *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology*. Springer, Dordrecht
35. Limmer S (2015) *Lungenmetastasen. Diagnostik - Therapie - tumorspezifisches Vorgehen*. Springer Berlin, Berlin
36. Lee YT (1983) Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *Journal of surgical oncology* 23(3):175–180
37. Diaz-Canton EA, Valero V, Rahman Z et al (1998) Clinical course of breast cancer patients with metastases confined to the lungs treated with chemotherapy. The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience and review of the literature. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 9(4):413–418
38. Göckenjan G (Hrsg) (2010) *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie, 64, Suppl. 2*. Thieme, Stuttgart
39. Nagai K, Sohara Y, Tsuchiya R, Goya T, Miyaoka E (2007) Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2(4):282–286. DOI 10.1097/01.JTO.0000263709.15955.8a
40. Hanagiri T, Takenaka M, Oka S et al (2012) Results of a Surgical Resection for Patients With Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* 13(3):220–224. DOI 10.1016/j.clc.2011.05.006
41. Griffioen, Gwendolyn H M J, Toguri D, Dahele M et al (2013) Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 82(1):95–102. DOI 10.1016/j.lungcan.2013.07.023
42. Ruysscher D de, Wanders R, van Baardwijk A et al (2012) Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 7(10):1547–1555. DOI 10.1097/JTO.0b013e318262caf6

43. Mitry E, Guiu B, Cosconea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier A (2010) Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut* 59(10):1383–1388. DOI 10.1136/gut.2010.211557
44. Wang Z, Kong Q, Li J et al (2015) Clinical outcomes of cyberknife stereotactic radiosurgery for lung metastases. *Journal of thoracic disease* 7(3):407–412. DOI 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.09
45. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A et al (2012) Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 75(1):77–81. DOI 10.1016/j.lungcan.2011.04.021
46. Aoki M, Hatayama Y, Kawaguchi H et al (2015) Stereotactic body radiotherapy for lung metastases as oligo-recurrence. A single institutional study. *J Radiat Res:rrv063*. DOI 10.1093/jrr/rrv063
47. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K et al (2008) Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 72(2):398–403. DOI 10.1016/j.ijrobp.2008.01.002
48. Sone S, Li F, Yang ZG et al (2000) Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *The British journal of radiology* 73(866):137–145. DOI 10.1259/bjr.73.866.10884725
49. Shah PK, Austin JHM, White CS et al (2003) Missed non-small cell lung cancer: radiographic findings of potentially resectable lesions evident only in retrospect. *Radiology* 226(1):235–241. DOI 10.1148/radiol.2261011924
50. S Diederich, M Semik, M G Lentschig et al Helical CT of pulmonary nodules in patients with extrathoracic malignancy: CT-surgical correlation.
51. Swensen SJ (2000) Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study. *Radiology* 214
52. Wielpütz M, Kauczor H (2012) MRI of the lung: state of the art. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* 18(4):344–353. DOI 10.4261/1305-3825.DIR.5365-11.0
53. Sommer G, Koenigkam-Santos M, Biederer J, Puderbach M (2014) Rolle der MRT zur Detektion und Abklärung pulmonaler Rundherde (Role of MRI for detection and characterization of pulmonary nodules). *Der Radiologe* 54(5):470–477. DOI 10.1007/s00117-013-2604-4

54. Alper F, Kurt ATP, Aydin Y, Ozgokce M, Akgun M (2013) The role of dynamic magnetic resonance imaging in the evaluation of pulmonary nodules and masses. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 22(1):80–86. DOI 10.1159/000339475
55. Heye T, Ley S, Heussel CP et al (2012) Detection and size of pulmonary lesions: how accurate is MRI? A prospective comparison of CT and MRI. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 53(2):153–160. DOI 10.1258/ar.2011.110445
56. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J et al (2007) Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48(2):214–220
57. Yilmaz F, Tastekin G (2015) Sensitivity of (18)F-FDG PET in evaluation of solitary pulmonary nodules. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 8(1):45–51
58. Lohrmann C, Weber WA (2014) What is the clinical value of PET/CT in the diagnosis of pulmonary nodules? *Zentralblatt für Chirurgie* 139(1):108–113. DOI 10.1055/s-0033-1360182
59. Chandarana H, Heacock L, Rakheja R et al (2013) Pulmonary nodules in patients with primary malignancy: comparison of hybrid PET/MR and PET/CT imaging. *Radiology* 268(3):874–881. DOI 10.1148/radiol.13130620
60. Rauscher I, Eiber M, Fürst S et al (2014) PET/MR imaging in the detection and characterization of pulmonary lesions: technical and diagnostic evaluation in comparison to PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 55(5):724–729. DOI 10.2967/jnumed.113.129247
61. Stolzmann P, Veit-Haibach P, Chuck N et al (2013) Detection rate, location, and size of pulmonary nodules in trimodality PET/CT-MR: comparison of low-dose CT and Dixon-based MR imaging. *Investigative radiology* 48(5):241–246. DOI 10.1097/RLI.0b013e31826f2de9
62. Pastorino U, Buyse M, Friedel G et al (1997) Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 113(1):37–49
63. Saclarides TJ, Millikan KW, Godellas CV (Hrsg) (2003) *Surgical oncology. An algorithmic approach.* Springer, New York

64. Younes RN, Fares AL, Gross JL (2012) Pulmonary metastasectomy: a multivariate analysis of 440 patients undergoing complete resection. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 14(2):156–161. DOI 10.1093/icvts/ivr076
65. Osei-Agyemang T, Ploenes T, Passlick B (2012) Lungenmetastasen Chirurgie: Indikationen und Technik (Pulmonary metastasectomy: indication and technique). *Zentralblatt für Chirurgie* 137(3):234–241. DOI 10.1055/s-0031-1283958
66. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H (2003) Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Experiences in 167 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 126(3):732–739. DOI 10.1016/S0022-5223(03)00587-7
67. Saito Y, Omiya H, Kohno K et al (2002) Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma. A prognostic assessment. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 124(5):1007–1013. DOI 10.1067/mtc.2002.125165
68. Lee W, Yun SH, Chun H et al (2007) Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *International journal of colorectal disease* 22(6):699–704. DOI 10.1007/s00384-006-0218-2
69. Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS et al (2014) Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. *The Annals of thoracic surgery* 98(4):1238–1245. DOI 10.1016/j.athoracsur.2014.05.048
70. Pastorino U (1997) Lung metastasectomy: why, when, how. *Critical reviews in oncology/hematology* 26(3):137–145
71. Lo Faso F, Solaini L, Lembo R et al (2013) Thoracoscopic lung metastasectomies: a 10-year, single-center experience. *Surgical endoscopy* 27(6):1938–1944. DOI 10.1007/s00464-012-2691-8
72. Chao Y, Chang H, Wu Y et al (2012) Management of lung metastases from colorectal cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy--a case-matched study. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 60(6):398–404. DOI 10.1055/s-0031-1295574

73. Eckardt J, Licht PB (2014) Thoracoscopic or open surgery for pulmonary metastasectomy: an observer blinded study. *The Annals of thoracic surgery* 98(2):466-9; discussion 469-70. DOI 10.1016/j.athoracsur.2014.04.063
74. Planchard D, Soria J, Michiels S et al (2004) Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer* 100(1):28–35. DOI 10.1002/cncr.11881
75. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Tötsch M, Stamatis G (2008) Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 34(6):1228–1234. DOI 10.1016/j.ejcts.2008.07.063
76. Treasure T (2007) Pulmonary metastasectomy: a common practice based on weak evidence. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 89(8):744–748. DOI 10.1308/003588407X232198
77. Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H (2012) Surgical intervention for pulmonary metastases. *Deutsches Ärzteblatt international* 109(40):645–651. DOI 10.3238/arztebl.2012.0645
78. Treasure T, Milošević M, Fiorentino F, Macbeth F (2014) Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? *Thorax* 69(10):946–949. DOI 10.1136/thoraxjnl-2013-204528
79. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG et al (1989) Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 7(10):1407–1418
80. Tournigand C, André T, Achille E et al (2004) FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22(2):229–237. DOI 10.1200/JCO.2004.05.113
81. Hurwitz Herbert, Fehrenbacher Louis, Novotny William et al Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer
82. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K et al (2006) FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a

- multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *British journal of cancer* 94(6):798–805. DOI 10.1038/sj.bjc.6603011
83. Fukada T, Yasuno K, Koyama T et al (2006) A case of advanced rectal carcinoma with multiple lung metastases responding to irinotecan combined with 5-fluorouracil and l-leucovorin (IFL) as neoadjuvant chemotherapy (NAC). *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy* 33(11):1665–1668
84. Sakamoto Y, Murata A, Koyama M et al (2011) A case of lung metastases after surgery for colon cancer demonstrating complete response for more than six years after treatment with UFT/LV. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy* 38(12):2520–2522
85. Takada A, Kawahara M, Kobayashi H et al (2012) Complete disappearance of pulmonary metastases in a case of rectal cancer treated with oral tegafur-uracil (UFT) and leucovorin (LV). *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy* 39(6):997–999
86. Yoshioka S, Wakatsuki K, Kataoka M et al (2010) A case of lung metastases of colon cancer demonstrating complete response for more than five years after treatment with UFT. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy* 37(12):2529–2531
87. Schiller Joan H., Harrington David, Belani Chandra P. et al Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer
88. Stoelben E, Huber RM, Müller R, Wolf J (2010) Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms (Multimodality therapy for lung cancer). *Der Internist* 51(11):1348–1357. DOI 10.1007/s00108-010-2674-6
89. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M et al (2014) Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 86(1):78–84. DOI 10.1016/j.lungcan.2014.07.020
90. Collaud S, Stahel R, Inci I et al (2012) Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 78(3):234–238. DOI 10.1016/j.lungcan.2012.09.011

91. Reinmuth N, Payer N, Muley T et al (2013) Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respiratory research* 14:139. DOI 10.1186/1465-9921-14-139
92. Leksell DG (1987) Stereotactic radiosurgery. Present status and future trends. *Neurological research* 9(2):60–68
93. Leksell L (1983) Stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 46(9):797–803. DOI 10.1136/jnnp.46.9.797
94. Niranjan A, Lunsford LD (2013) A brief history of arteriovenous malformation radiosurgery. *Progress in neurological surgery* 27:1–4. DOI 10.1159/000341608
95. Kihlstr&ouml;m, m L, Karlsson B, Lindquist C (1993) Gamma Knife Surgery for Cerebral Metastases. Implications for Survival Based on 16 Years Experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 61(1):45–50. DOI 10.1159/000100659
96. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R (1994) Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 33(6):677–683
97. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R (1995) Stereotactic High Dose Fraction Radiation Therapy of Extracranial Tumors Using An Accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 34(6):861–870. DOI 10.3109/02841869509127197
98. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L (2007) Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(8):947–952. DOI 10.1200/JCO.2006.09.7469
99. Hof H, Herfarth K, Debus J (2004) Stereotaktische Bestrahlung von Lungentumoren (Stereotactic irradiation of lung tumors). *Der Radiologe* 44(5):484–490. DOI 10.1007/s00117-004-1040-x
100. Negoro Y, Nagata Y, Aoki T et al (2001) The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 50(4):889–898

101. Herfarth KK, Debus J, Lohr F et al (2000) Extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 46(2):329–335
102. McGarry RC, Papiez L, Williams M, Whitford T, Timmerman RD (2005) Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 63(4):1010–1015. DOI 10.1016/j.ijrobp.2005.03.073
103. Timmerman R, Papiez L, McGarry R et al (2003) Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 124(5):1946–1955
104. Xia T, Li H, Sun Q et al (2006) Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 66(1):117–125. DOI 10.1016/j.ijrobp.2006.04.013
105. Wu D, Zhu H, Tang H, Li C, Xu F (2011) Clinical analysis of stereotactic body radiation therapy using extracranial gamma knife for patients with mainly bulky inoperable early stage non-small cell lung carcinoma. *Radiation oncology (London, England)* 6:84. DOI 10.1186/1748-717X-6-84
106. Yamashita H, Onishi H, Matsumoto Y et al (2014) Local effect of stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors in 130 Japanese patients. *Radiation oncology (London, England)* 9:112. DOI 10.1186/1748-717X-9-112
107. Yamashita H, Onishi H, Murakami N et al (2015) Survival outcomes after stereotactic body radiotherapy for 79 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of radiation research* 56(3):561–567. DOI 10.1093/jrr/rru130
108. Ibarra RA, Rojas D, Snyder L et al (2012) Multicenter results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-resectable primary liver tumors. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 51(5):575–583. DOI 10.3109/0284186X.2011.652736
109. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A et al (2013) Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 86(2):336–342. DOI 10.1016/j.ijrobp.2012.12.021

110. Gurka MK, Kim C, He AR et al (2014) Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Chemotherapy for Unresected Pancreatic Adenocarcinoma. *American journal of clinical oncology*. DOI 10.1097/COC.000000000000118
111. Tozzi A, Comito T, Alongi F et al (2013) SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiation oncology (London, England)* 8:148. DOI 10.1186/1748-717X-8-148
112. Ahmed KA, Barney BM, Macdonald OK et al (2013) Stereotactic body radiotherapy in the treatment of adrenal metastases. *American journal of clinical oncology* 36(5):509–513. DOI 10.1097/COC.0b013e3182569189
113. Holy R, Piroth M, Pinkawa M, Eble MJ (2011) Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of adrenal gland metastases from non-small cell lung cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 187(4):245–251. DOI 10.1007/s00066-011-2192-z
114. Bhattasali O, Chen LN, Woo J et al (2014) Patient-reported outcomes following stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Radiation oncology (London, England)* 9:52. DOI 10.1186/1748-717X-9-52
115. Chen LN, Suy S, Uhm S et al (2013) Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiation oncology (London, England)* 8:58. DOI 10.1186/1748-717X-8-58
116. Katz AJ, Kang J (2014) Quality of Life and Toxicity after SBRT for Organ-Confin ed Prostate Cancer, a 7-Year Study. *Frontiers in oncology* 4:301. DOI 10.3389/fonc.2014.00301
117. Rubio C, Morera R, Hernando O, Leroy T, Lartigau SE (2013) Extracranial stereotactic body radiotherapy. Review of main SBRT features and indications in primary tumors. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Great Poland Cancer Center in Poznań and Polish Society of Radiation Oncology* 18(6):387–396. DOI 10.1016/j.rpor.2013.09.009
118. Yu W, Tang L, Lin F et al (2014) Stereotactic radiosurgery, a potential alternative treatment for pulmonary metastases from osteosarcoma. *International journal of oncology* 44(4):1091–1098. DOI 10.3892/ijo.2014.2295

119. Hof H, Hoess A, Oetzel D, Debus J, Herfarth K (2007) Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 183(12):673–678. DOI 10.1007/s00066-007-1724-z
120. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH et al (2009) Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(10):1579–1584. DOI 10.1200/JCO.2008.19.6386
121. Lewis SL, Porceddu S, Nakamura N et al (2015) Definitive Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Extracranial Oligometastases: An International Survey of 1000 Radiation Oncologists. *American journal of clinical oncology*. DOI 10.1097/COC.000000000000169
122. Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC (2013) An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer immunology research* 1(6):365–372. DOI 10.1158/2326-6066.CIR-13-0115
123. Mole RH (1953) Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *The British journal of radiology* 26(305):234–241. DOI 10.1259/0007-1285-26-305-234
124. Siva S, MacManus MP, Martin RF, Martin OA (2015) Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist. *Cancer letters* 356(1):82–90. DOI 10.1016/j.canlet.2013.09.018
125. Pilonis KA, Vanpouille-Box C, Demaria S (2015) Combination of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors. *Seminars in radiation oncology* 25(1):28–33. DOI 10.1016/j.semradonc.2014.07.004
126. Thallinger C, Prager G, Ringl H, Zielinski C (2015) Abscopal-Effekt in der Therapie des malignen Melanoms. *Hautarzt* 66(7):545–548. DOI 10.1007/s00105-014-3567-8
127. Nishino M, Tirumani SH, Ramaiya NH, Hodi FS (2015) Cancer immunotherapy and immune-related response assessment: The role of radiologists in the new arena of cancer treatment. *European journal of radiology* 84(7):1259–1268. DOI 10.1016/j.ejrad.2015.03.017

128. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D et al (2014) Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *OncoImmunology* 3(5):e28780. DOI 10.4161/onci.28780
129. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N et al (2009) Fractionated but Not Single-Dose Radiotherapy Induces an Immune-Mediated Abscopal Effect when Combined with Anti-CTLA-4 Antibody. *Clinical Cancer Research* 15(17):5379–5388. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-09-0265
130. Siewert JR, Stein HJ (2012) *Chirurgie. Mit integriertem Fallquiz*. Springer-Lehrbuch, 9., überarbeitete Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg
131. Dienemann H, Hof H, Debus J, Drings P (2004) Lungenmetastasen. *Der Onkologe* 10(5):458–473. DOI 10.1007/s00761-004-0709-0
132. Mutlak H, Czerner S, Winter H, Zwissler B, Lackermeier P (2010) Präoperative Evaluation und Risikoeinschätzung in der Thoraxchirurgie (Preoperative evaluation and risk estimation in thoracic surgery). *Der Anaesthesist* 59(10):918–928. DOI 10.1007/s00101-010-1765-z
133. Milano MT, Katz AW, Muhs AG et al (2008) A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 112(3):650–658. DOI 10.1002/cncr.23209
134. McCammon R, Schefter TE, Gaspar LE, Zaemisch R, Gravidahl D, Kavanagh B (2009) Observation of a Dose–Control Relationship for Lung and Liver Tumors After Stereotactic Body Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics* 73(1):112–118. DOI 10.1016/j.ijrobp.2008.03.062
135. Yamamoto T, Jingu K, Shirata Y et al (2014) Outcomes after stereotactic body radiotherapy for lung tumors, with emphasis on comparison of primary lung cancer and metastatic lung tumors. *BMC Cancer* 14(1):464. DOI 10.1186/1471-2407-14-464
136. Binkley MS, Trakul N, Jacobs LR et al (2015) Colorectal Histology Is Associated With an Increased Risk of Local Failure in Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics* 92(5):1044–1052. DOI 10.1016/j.ijrobp.2015.04.004
137. Filippi (2013) Outcomes of Single Fraction Stereotactic Ablative Radiotherapy for Lung Metastases. *Technol Cancer Res Treat*. DOI 10.7785/tcrt.2012.500355

138. Navarra P, Ascolese A, Tomatis S et al (2014) Stereotactic body radiotherapy (sbirt) in lung oligometastatic patients. Role of local treatments. *Radiat Oncol* 9(1):91. DOI 10.1186/1748-717X-9-91
139. Qiu H, Katz AW, Chowdhry AK et al (2015) Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Metastases from Colorectal Cancer: Prognostic Factors for Disease Control and Survival. *American journal of clinical oncology*. DOI 10.1097/COC.0000000000000220
140. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A et al (2006) Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 45(7):823–830. DOI 10.1080/02841860600904854
141. Inoue T, Katoh N, Aoyama H et al (2010) Clinical outcomes of stereotactic brain and/or body radiotherapy for patients with oligometastatic lesions. *Japanese journal of clinical oncology* 40(8):788–794. DOI 10.1093/jjco/hyq044
142. Singh D, Chen Y, Hare MZ et al (2014) Local control rates with five-fraction stereotactic body radiotherapy for oligometastatic cancer to the lung. *Journal of thoracic disease* 6(4):369–374. DOI 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.03
143. Fritz P, Kraus H, Mühlnickel W et al (2006) Stereotactic, single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer and lung metastases. *Radiation oncology (London, England)* 1:30. DOI 10.1186/1748-717X-1-30
144. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M (2004) Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 60(1):186–196. DOI 10.1016/j.ijrobp.2004.02.060
145. Navarra P, Ascolese AM, Cozzi L et al (2015) Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 51(5):668–674. DOI 10.1016/j.ejca.2015.01.061
146. Stragliotto CL, Karlsson K, Lax I et al (2012) A retrospective study of SBRT of metastases in patients with primary sarcoma. *Medical oncology (Northwood, London, England)* 29(5):3431–3439. DOI 10.1007/s12032-012-0256-2

147. Kang J, Kim M, Kim JH et al (2010) Oligometastases confined one organ from colorectal cancer treated by SBRT. *Clinical & experimental metastasis* 27(4):273–278. DOI 10.1007/s10585-010-9325-0
148. Nuyttens JJ, van der Voort van Zyp, Noëlle C M G, Verhoef C et al (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. DOI 10.1016/j.ijrobp.2014.10.021
149. Okunieff P, Petersen AL, Philip A et al (2006) Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 45(7):808–817. DOI 10.1080/02841860600908954
150. Snider JW, Oermann EK, Chen V et al (2012) CyberKnife with Tumor Tracking: An Effective Treatment for High-Risk Surgical Patients with Single Peripheral Lung Metastases. *Frontiers in oncology* 2:63. DOI 10.3389/fonc.2012.00063
151. Mansel JK, Zinsmeister AR, Pairolero PC, Jett JR (1986) Pulmonary resection of metastatic colorectal adenocarcinoma. A ten year experience. *Chest* 89(1):109–112
152. Meimarakis G, Rüttinger D, Stemmler J et al (2013) Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. *The Annals of thoracic surgery* 95(4):1170–1180. DOI 10.1016/j.athoracsur.2012.11.043
153. Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM et al (2012) Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *The Annals of thoracic surgery* 94(6):1802–1809. DOI 10.1016/j.athoracsur.2012.07.014
154. Oh SY, Kim DY, Suh KW (2015) Oncologic outcomes following metastasectomy in colorectal cancer patients developing distant metastases after initial treatment. *Annals of surgical treatment and research* 88(5):253–259. DOI 10.4174/ast.2015.88.5.253
155. Oh Y, Taylor S, Bekele BN et al (2009) Number of metastatic sites is a strong predictor of survival in patients with nonsmall cell lung cancer with or without brain metastases. *Cancer* 115(13):2930–2938. DOI 10.1002/cncr.24333

156. Olmez OF, Cubukcu E, Bayram AS, Akcali U, Evrensel T, Gebitekin C (2012) Clinical outcomes of lung metastasectomy in patients with colorectal cancer. *World journal of gastroenterology* 18(7):662–665. DOI 10.3748/wjg.v18.i7.662
157. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P (2012) Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 83(3):878–886. DOI 10.1016/j.ijrobp.2011.08.036
158. Comito T, Cozzi L, Clerici E et al (2014) Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach. *BMC Cancer* 14:619. DOI 10.1186/1471-2407-14-619
159. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al (1996) Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 77(7):1254–1262
160. Casiraghi M, Pas T de, Maisonneuve P et al (2011) A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases". *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 6(8):1373–1378. DOI 10.1097/JTO.0b013e3182208e58
161. Yhim H, Han S, Oh D et al (2010) Prognostic factors for recurrent breast cancer patients with an isolated, limited number of lung metastases and implications for pulmonary metastasectomy. *Cancer* 116(12):2890–2901. DOI 10.1002/cncr.25054
162. Ludwig C, Stoelben E, Hasse J (2003) Disease-free survival after resection of lung metastases in patients with breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 29(6):532–535. DOI 10.1016/S0748-7983(03)00074-X
163. Ríos A, Galindo PJ, Torres J et al (2007) Factors causing early relapse after lung metastasis surgery. *European journal of cancer care* 16(1):26–32. DOI 10.1111/j.1365-2354.2006.00717.x
164. Takakura Y, Miyata Y, Okajima M, Okada M, Ohdan H (2010) Short disease-free interval is a significant risk factor for intrapulmonary recurrence after resection of pulmonary metastases in colorectal cancer. *Colorectal disease : the official*

- journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 12(7 Online):e68-75. DOI 10.1111/j.1463-1318.2009.02070.x
165. Tsukamoto S, Kinugasa Y, Yamaguchi T, Shiomi A (2014) Survival after resection of liver and lung colorectal metastases in the era of modern multidisciplinary therapy. *International journal of colorectal disease* 29(1):81–87. DOI 10.1007/s00384-013-1752-3
  166. Schae D, Ratican JA, Iwamoto KS, McBride WH (2012) Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 83(4):1306–1310. DOI 10.1016/j.ijrobp.2011.09.049
  167. Lee Y, Auh SL, Wang Y et al (2009) Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 114(3):589–595. DOI 10.1182/blood-2009-02-206870
  168. Timmerman RD, Bizakis CS, Pass HI et al (2009) Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases. *CA: a cancer journal for clinicians* 59(3):145–170. DOI 10.3322/caac.20013
  169. Takahashi W, Yamashita H, Niibe Y, Shiraishi K, Hayakawa K, Nakagawa K (2012) Stereotactic body radiotherapy for metastatic lung cancer as oligo-recurrence: an analysis of 42 cases. *Pulmonary medicine* 2012:454107. DOI 10.1155/2012/454107
  170. Siva S, MacManus M, Ball D (2010) Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 5(7):1091–1099. DOI 10.1097/JTO.0b013e3181de7143
  171. Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, Ricardi U, Scorsetti M (2012) Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *The oncologist* 17(8):1100–1107. DOI 10.1634/theoncologist.2012-0092
  172. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJM, Langendijk JA (2013) Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 107(3):409–413. DOI 10.1016/j.radonc.2013.05.024

## **11. Lebenslauf**

Name: Henner Huflage  
Geburtstag: 15. November 1987  
Geburtsort: Minden

### **Schulbildung:**

Aug. 1994 – Juni 1998      Grundschule Domschule Minden  
Aug. 1998 – Mai 2007      Herdergymnasium Minden  
Okt. 2007 – Juni 2008      Grundwehrdienst

### **Hochschulbildung:**

Okt. 2008                      Beginn des Humanmedizinstudiums an der Julius-  
   Maximilians-Universität Würzburg  
Feb. 2011                      Erste ärztliche Prüfung  
Apr. 2014                      Zweite ärztliche Prüfung  
Mai 2015                      Dritte ärztliche Prüfung und Approbation als Arzt

### **Ärztliche Tätigkeit:**

Seit Jan. 2016                      Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der  
   Universitätsklinik Würzburg  
   Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Th. Bley