



CT-Bildgebung dient u.a. zur Bestrahlungsplanung und zur Therapieüberprüfung

best practice onkologie  
2013 • 1(8):6–12  
DOI 10.1007/s11654-013-0001-0  
© Springer-Verlag 2013

Matthias Guckenberger<sup>1</sup>, Thorsten Walles<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Würzburg

<sup>2</sup>Klinik- und Poliklinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg

## Körperstereotaxie beim NSCLC im Stadium I

Der Krebs von Luftröhre, Bronchien und Lunge – kurz Lungenkrebs – ist in Deutschland sowohl bei Männern wie Frauen das häufigste zum Tode führende Krebsleiden und insgesamt die zweithäufigste Krebsart [1]. Die Tabakabhängigkeit bei deutschen Männern ist nach jüngsten Erhebungen rückläufig und hat bei den Frauen zumindest ein Plateau erreicht [2]; jedoch ist bei der gleichzeitig älter werdenden Bevölkerung in den nächsten Jahrzehnten keine spürbar niedrigere Tumorzinzidenz zu erwarten.

### Heilung durch Lungenresektionen

Der Lungenkrebs ist – trotz allen medizinischen Fortschritts – weiterhin eine schwierig

zu behandelnde Erkrankung: Unbehandelt führt er, unabhängig vom Tumorstadium, im Durchschnitt innerhalb von 10 Monaten zum Tod des Patienten. Die besten Überlebenseaussichten (Heilung bzw. Lebensverlängerung um mehrere Jahre) haben Patienten, die aufgrund eines limitierten Tumorstadiums kurativ operiert werden können. Dies sind 20–30% der Patienten. Im Rahmen der erforderlichen Operation muss der erkrankte Lungenlappen zusammen mit seinem lymphatischen Abstromgebiet entfernt werden. Bereits heute ist dies aufgrund von internistischen Begleiterkrankungen oder einer durch die langjährige Tabakabhängigkeit erheblich eingeschränkten Lungenfunktion bei einem Viertel der Patienten gar nicht mehr möglich. Es ist davon auszugehen, dass dieser Anteil in den nächsten Jahren mit der älter werdenden Bevölkerung wachsen wird: Patienten über 75 Jahren werden z. B. in den Niederlanden auch

bei frühem Stadium des Lungenkrebses nur zu 40 % operativ behandelt [3].

Für dieses wachsende Kollektiv an Risikopatienten gilt es effektive und zugleich nebenwirkungsarme Therapieoptionen zu entwickeln und flächendeckend bereitzustellen [4].

## Therapieoptionen bei Inoperabilität oder bei Hochrisikopatienten

Ist die mit kurativer Zielsetzung durchgeführte operative Entfernung des erkrankten Lungenlappens bei einem Patienten aufgrund von Begleiterkrankungen oder einer schlechten Lungenfunktion nicht möglich, sind aktuell flächendeckend folgende Therapieoptionen etabliert: Best Supportive Care (BSC), konventionelle Strahlentherapie, sublobäre Resektion.

### Best Supportive Care

Die Patienten werden symptomorientiert behandelt und erhalten keine kurative Therapie. Das Gesamtüberleben dieser Patienten ist mit < 10 % nach 5 Jahren unbefriedigend. Laut einer Erhebung aus den Niederlanden werden derzeit 30 % aller Patienten über 75 Jahre mit einem lokalisierten Lungenkarzinom entsprechend behandelt [5]. Vergleichbare Zahlen aus Deutschland gibt es noch nicht.

### Konventionelle Strahlentherapie

Bessere Überlebensraten zeigen Patienten, die mittels konventioneller Strahlentherapie behandelt werden: Ihr 3-Jahres-Überleben beträgt etwa 30 % [6]. Bestrahlt werden der Primarius und das regionale Lymphabflussgebiet in konventioneller Technik und konventioneller Fraktionierung über einen Zeitraum von 6–7 Wochen. Hierbei werden radikale Bestrahlungsdosen (60–66 Gy) verabreicht. Nach dieser kurativ intendierten Therapie

entwickeln allerdings 40 % der Patienten ein Lokalrezidiv, welches damit die häufigste Rezidivlokalisierung noch vor der Fernmetastasierung ist. Gleichzeitig wissen wir, dass eine intensivere Strahlentherapie durch eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt [7].

### Sublobäre Resektion

Kleine, peripher gelegene Tumoren können vom Chirurgen im Sinne einer anatomischen Segmentresektion entfernt werden. Vorteil gegenüber der Lobektomie ist hierbei, dass weniger Lungengewebe bei der Operation entfernt wird und so dem Patienten nach dem Eingriff zur Verfügung steht. Nachteil dieses Vorgehens ist, dass die anatomischen Segmentgrenzen in der Lunge – anders als bei der anatomischen Lappenresektion – oft nicht eindeutig abgrenzbar sind und somit zwangsläufig Abstriche in Bezug auf die onkologische Radikalität des Eingriffs gemacht werden müssen. Die Lymphadenektomie wird in gleicher Weise wie bei der Lobektomie vorgenommen. Trotz der genannten Vorbehalte weist die sublobäre Resektion bei Patienten mit einem hohen perioperativen Risikoprofil eine niedrige Mortalität (< 2 %) und sehr gute Langzeitergebnisse auf (5-Jahres-Überlebenszeit in japanischen Arbeiten bis zu 94 % für Tumoren < 2 cm und bis zu 81 % für Tumoren bis 3 cm; [8]). Die Operation ist zudem – abhängig von Größe und Lokalisation des Tumors – auch endoskopisch mittels videoassistierter Thorakoskopie durchführbar, was zu einer weiteren Reduktion der therapieabhängigen Morbidität und Mortalität führt.

## Stereotaxie als neuer Therapieansatz

Durch eine rasche Weiterentwicklung radiologischer und nuklearmedizinischer Bildgebungsverfahren zum Staging und

## Aktuell



Mohnike W, Hör G, Schelbert H (Hrsg.)

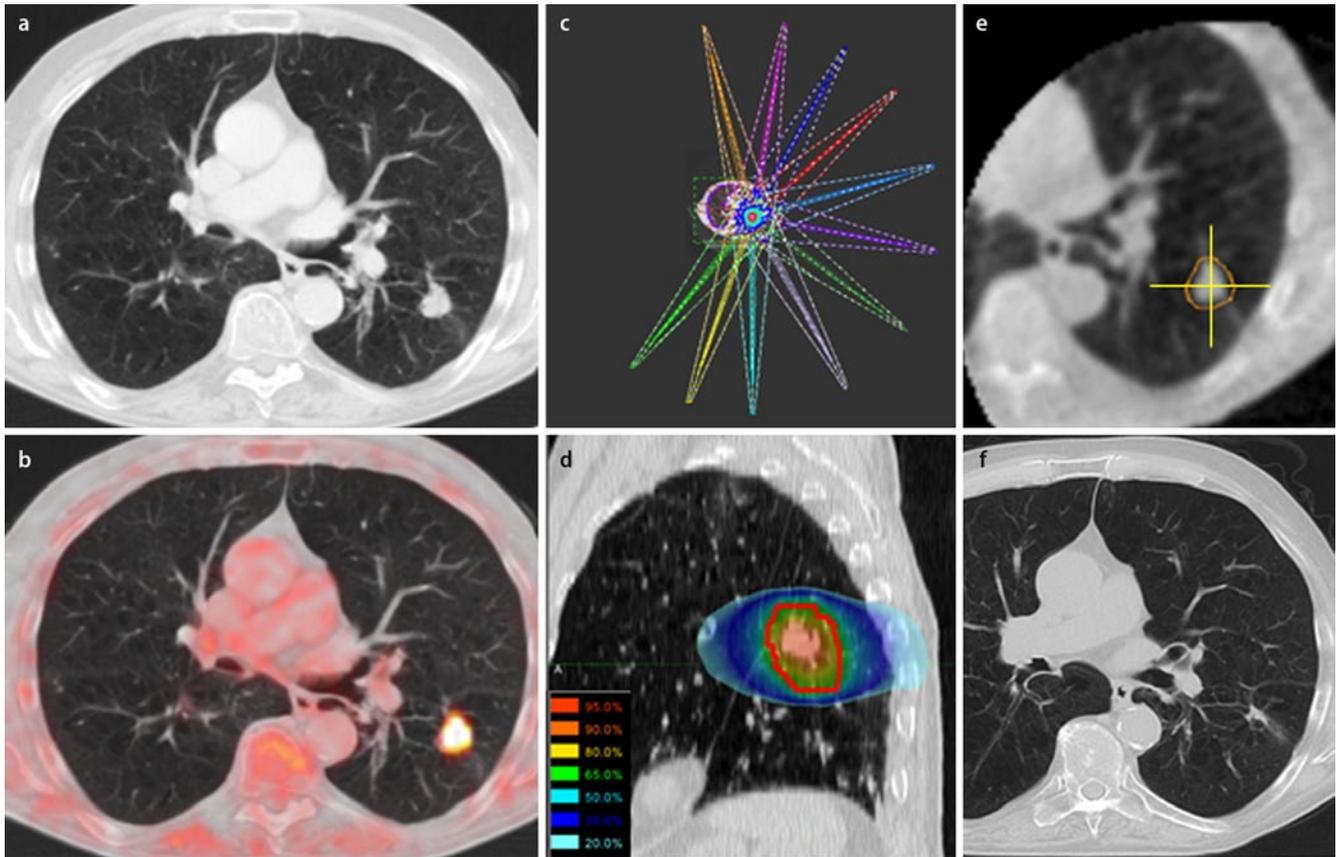
### PET/CT-Atlas

Interdisziplinäre onkologische, neurologische und kardiologische PET/CT-Diagnostik  
Springer Berlin Heidelberg 2011, 2. Auflage,  
1263 S., 1284 Abb.,  
(ISBN 978-3642178047), 249.00 EUR

Seit dem ersten klinischen Einsatz der kombinierten Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Computer-Tomographie (CT) = PET/CT (1998) als Hybridbildgebungsverfahren gibt es derzeit und weltweit ca. 5000 diagnostische Einrichtungen, die dieses neuartige Verfahren zur anatomisch-metabolischen Bildgebung einsetzen. Das Hauptindikationsgebiet betrifft onkologische Erkrankungen mit und ohne Metastasen, deren Staging und Restaging mittels Ganzkörperbildgebung in einem Untersuchungsgang erfolgen kann. Hier kann die PET/CT als ein neues und diagnostisch weiterführendes Verfahren zur multimodalen Therapieplanung- und Kontrolle eingestuft werden. Als Tracer wird klinisch F-18-Desoxyglucose bevorzugt verwendet, die durch die Tumorzelle intrazellulär metabolisiert und in der Bildgebung so sichtbar wird, aber auch neuere molekulare Tracer für z. B. Bronchial-CA, für Prostata-

CA, für Hirntumoren, für neuroendokrine Tumoren und für Knochenmetastasen sind verfügbar. Die kardiovaskuläre PET/CT ist ein neues diagnostisches Feld, das derzeit in der Vitalitätsdiagnostik ischämischen Herzmuskelgewebes bei der koronaren Herzkrankheit, insbesondere auch zur Erkennung rupturgefährdeter Plaques validiert wird. Kritisiert wird allerdings die hohe Strahlenbelastung der PET/CT für Patienten und Personal. Der Atlas belegt mit über 1500 eindrucksvollen Abbildungen und Tabellen den durch diese neuartige diagnostische Methode intendierten Zugewinn in anatomisch-funktioneller und molekularer Bildgebung. Er demonstriert Erfahrungen aus eigener Praxis auf allen Indikationsgebieten. Das Werk kombiniert wissenschaftliche Erkenntnisse mit praktischen Beispielen. Präzise und systematisch abgefasste Texte erläutern dem Leser die radiologischen und molekularen Grundlagen und vielfältigen Indikationen und demonstrieren die klinische Leistungsfähigkeit der PET/CT-Diagnostik. Dieser PET/CT-Atlas ist somit eine gelungene Verknüpfung aus Text und Bildmaterial und kann dem interessierten und klinisch involvierten Arzt uneingeschränkt als Einführung in die Methode dieses aktuellen Verfahrens, als Lehrbuch und als Nachschlagewerk empfohlen werden.

B.E. Strauer (Düsseldorf)



1 Fallbeispiel zur Körperstereotaxie. **a** Peripheres, bioptisch gesichertes NSCLC („non-small-cell lung carcinoma“) im Stadium I. **b** FDG-PET zum Staging mit PET-positiver Raumforderung. **c** Hochkonformale Bestrahlungsplanung. **d** Dosisverteilung in der Bestrahlungsplanung: Die hohen Bestrahlungsdosen sind auf den Tumor begrenzt (sagittale Darstellung). **e** Anvisieren des Tumors vor der Bestrahlung über CT-Bildgebung am Bestrahlungsgerät. **f** Nachsorge mit fibrotischem Restbefund nach Körperstereotaxie

Lokalisieren des Tumors sowie computergestützter Bestrahlungsplanung und Applikation können heute Tumoren im Körperinneren hochpräzise bestrahlt werden. Gleichzeitig wird das Lungengewebe geschont.

## Die Körperstereotaxie ermöglicht eine fokussierte Bestrahlung des Primarius mit deutlich höheren Bestrahlungsdosen

Unter der Körperstereotaxie versteht man daher eine Kombination aus verschiedenen Präzisionsbestrahlungstechniken. Diese Körperstereotaxie ermöglicht dann eine intensiverte und fokussierte Bestrahlung des Primarius mit deutlich höheren Bestrahlungsdosen als bei konventioneller Technik.

### Rationale für den Einsatz der Körperstereotaxie und technische Realisierung

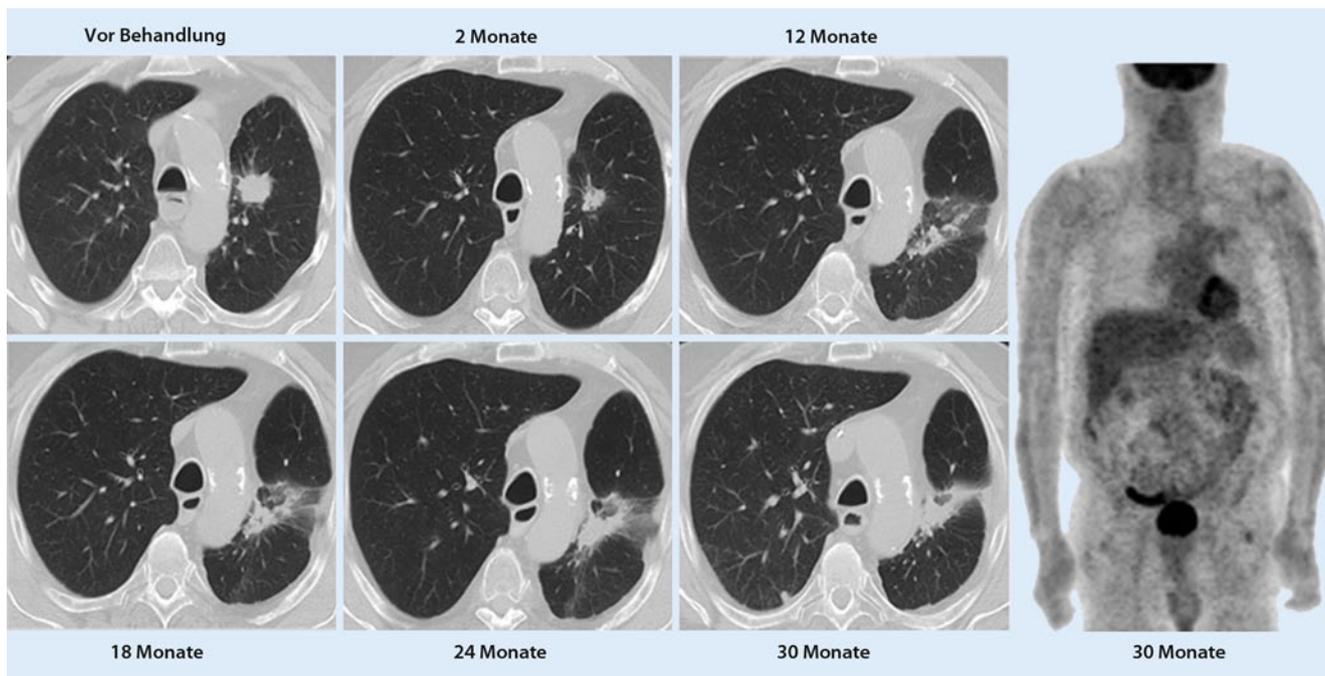
Für die lokale Tumorkontrolle ist eine sogenannte Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Strahlentherapie etabliert: Eine höhere Bestrahlungsdosis verbessert die lokale Tumorkontrolle und das krankheitsfreie Überleben [9]. In der klinischen Routine konnte bisher die Bestrahlungsdosis jedoch aufgrund technischer Li-

mitationen und daraus resultierender Ungenauigkeit der Radiotherapie nicht ausreichend gesteigert werden:

- Raten falscher Negativität von ca. 25 % im nodalen Staging mittels CT machten eine großvolumige, elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege notwendig.
- Ein zielgenaues Anvisieren von Lungentumoren war bei perkutaner Bestrahlung „von außen“ nicht möglich, weshalb große Volumina an gesundem Lungengewebe als Sicherheitsraum um den eigentlichen Tumor mit der vollen Bestrahlungsdosis behandelt wurden.

Eine hohe Strahlenbelastung von gesunder Lunge und das daraus resultierende Risiko der radiogenen Pneumonitis limitierte die Bestrahlungsdosis. Folgende 4 Methoden und Techniken werden als wesentlich in der Körperstereotaxie angesehen, um die vorgenannten Limitierungen der konventionellen Strahlentherapie zu kompensieren:

1. Akkurates nodales Staging mittels FDG-PET-Bildgebung erreicht eine Falsch-negativ-Rate von nur noch 12 %, was eine elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege unnötig macht [10].
2. Vierdimensionale, atemkorrelierte CT-Bildgebung ermöglicht eine individuelle Bestimmung der ateminduzierten Tumorbewegung und eine systematische Integration dieser Bewegungen in die Bestrahlung.



2 CT-morphologische Veränderungen nach körperstereotaktischer Bestrahlung. Progrediente, narbig-fibrotische Veränderungen im Hochdosisbereich der Bestrahlung. Ein FDG-PET zur Differenzierung von Lokalrezidiv und Fibrose sollte frühestens 6–9 Monate nach Körperstereotaxie angefertigt werden, um falsch-positive Befunde durch bestrahlungsinduzierte inflammatorische Prozesse zu vermeiden

- 3. Hochkonformale Bestrahlung aus vielen verschiedenen Richtungen konzentriert die radikalen Bestrahlungsdosen auf den Tumor.
- 4. Mittels täglicher Bildgebung im Bestrahlungsraum lassen sich Positionsänderungen des Lungentumors im Vergleich zur Bestrahlungsplanung erkennen und die Bestrahlung kann angepasst werden.

Der Ablauf der Körperstereotaxie ist anhand eines Fallbeispiels in • **Abb. 1** illustriert. Die klinisch-technische Realisierung der Körperstereotaxie variiert erheblich zwischen den verschiedenen Bestrahlungsgeräten, die heute kommerziell zur Verfügung stehen. So kann die ateminduzierte Bewegung der Lungentumoren durch ein atemsynchrones Nachfahren des Bestrahlungsstrahls (Tracking), atemsynchrones Ein- und Ausschalten der Bestrahlung sowie ein vierdimensionales Sicherheitssaumkonzept kompensiert werden. Die tägliche Kontrolle der Tumorphosition vor der Bestrahlung kann mittels planarer Röntgenaufnahmen, Cone-Beam- oder Spiral-CT-Technik durchgeführt werden. In der Literatur sind keine eindeutigen Hinweise darauf zu erkennen, dass eine Technik der anderen in einem klinischen Endpunkt überlegen ist. Vielmehr sollte eine interdisziplinäre Indikationsstellung und eine stringente Qualitätssicherung in allen Teilschritten der Körperstereotaxie in enger Kooperation zwischen dem Strahlentherapeuten, der medizinischen Physik und den medizinisch-technischen Radiologieassistenten (MTRAs) erfolgen, um eine sichere Umsetzung dieser komplexen Bestrahlungstechnik in der klinische Routine zu ermöglichen.

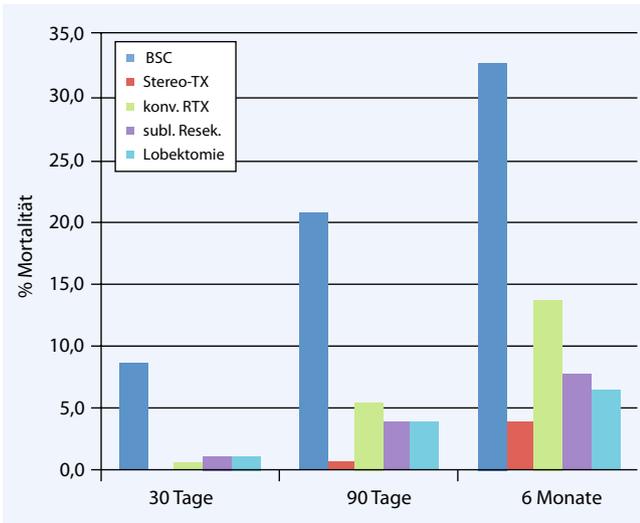
Die Körperstereotaxie ermöglicht dann eine intensiviertere und fokussiertere Bestrahlung des Primarius: Deutlich höhere Bestrahlungsdosen als bei konventioneller Technik können in we-

nigen Bestrahlungsfractionen – je nach Tumorgröße und Lokalisation 1–8 Bestrahlungssitzungen – sicher angewendet werden.

### Ergebnisse und Stellenwert der Körperstereotaxie beim NSCLC im Stadium I

In zahlreichen prospektiven Phase-II-Studien und retrospektiven Analysen konnte mittels intensivierter körperstereotaktischer Bestrahlung beim NSCLC („non-small-cell lung carcinoma“) im Stadium I eine lokale Tumorkontrolle von 90 % und mehr erreicht werden, wenn eine ausreichend hohe biologisch effektive Dosis (BED) von mindestens 100 Gy BED angewendet wurde [11]. Die konsequente Schonung des Normalgewebes begrenzte die Raten an schweren Nebenwirkungen auf < 10–15 %. Die Mortalität dieser nichtinvasiven Behandlung beträgt maximal 1 %. Häufigste klinisch relevante Nebenwirkung nach Körperstereotaxie ist die radiogene Pneumonitis, die aber meist asymptomatisch verläuft und nur in < 10 % der Fälle therapiebedürftig ist. Interkostalneuralgien, Thoraxwandfibrosen, Rippenfrakturen, Schädigung des Plexus brachialis und Strikturen zentraler Bronchien sind weitere Nebenwirkungen (• **Abb. 2**). Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen variiert je nach Technik der Bestrahlung, Bestrahlungsdosis und Lokalisation des Tumors; schwere Nebenwirkungen  $\geq$  Grad III sind aber selten. Die Lungenfunktion scheint durch die Körperstereotaxie nicht klinisch relevant beeinträchtigt zu werden [12]. Auch die Lebensqualität wird nicht negativ beeinflusst [13].

Nicht unumstritten ist die Praxis, Patienten eine stereotaktische Behandlung bei klinischer Diagnose des Lungenkrebses anzubieten, ohne dass dieser histopathologisch bestätigt wurde. Dies sind insbesondere kleine, peripher lokalisierte Tumoren, die bronchoskopisch nicht erreichbar sind und bei denen eine



**3** Behandlungsabhängige Mortalität bei älteren Patienten mit einem NSCLC im Frühstadium. BSC Best Supportive Care, Stereo-TX Stereotaxie, konv. RTX konventionelle Radiotherapie, subl. Resek. sublobäre Lungenresektion. (Nach [22])

thorakale Biopsie als zu risikobehaftet eingeschätzt wurde. In einzelnen Studien liegt der Anteil solcher Patienten bei > 50 %. Das „Risiko“ der Behandlung einer benignen Läsion liegt aber im europäischen Raum nach klinischer Diagnose eines Lungenkrebses bei < 10 % (basierend auf CT-morphologischen Kriterien und Positivität im FDG-PET; [14]). Diese akkurate klinische Diagnosestellung wird daher als ausreichend für die Indikationsstellung zur Stereotaxie angesehen, wenn eine biopsische Sicherung, die bei allen Patienten angestrebt werden sollte, nicht möglich ist. Die Ergebnisse der Stereotaxie werden durch diese Praxis nicht beeinflusst [15].

Es gibt keine randomisierten Studien zur Effektivität der Körperstereotaxie im Vergleich mit anderen Therapiemodalitäten. Retrospektive Analysen, Fallkontrollstudien, Matched-Pair- und populationsbasierte Analysen belegen aber die Effektivität der Körperstereotaxie (• Abb. 3).

**Körperstereotaxie versus BSC.** Populationsbasierte Analysen aus den USA und den Niederlanden zeigten eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens in der Kohorte der älteren Patienten (> 66 bzw. > 75 Jahre) durch die Körperstereotaxie [16] im Vergleich zu BSC. Ein hohes Patientenalter stellt somit keine Kontraindikation gegen die Körperstereotaxie dar [17]. Desgleichen ist eine fortgeschrittene COPD in den Stadien GOLD III und IV nicht mit einer vermehrten Toxizität nach körperstereotaktischer Bestrahlung vergesellschaftet [12]. Auch diese Hochrisikopatienten sollten daher einer körperstereotaktischen Bestrahlung zugeführt werden. Die nichtinvasive, ambulante Behandlung in wenigen Bestrahlungssitzungen ist gerade für dieses Patientenkollektiv attraktiv.

**Körperstereotaxie versus konventionelle Strahlentherapie.** Die lokale Tumorkontrolle nach Körperstereotaxie ist in der Metaanalyse signifikant besser als nach konventioneller Strahlentherapie, was im Vergleich in einer Verbesserung des krankheitsspezifischen und Gesamtüberlebens resultiert [18]: Das 3-Jahres-Überleben wird von ca. 30 auf 50 % verbessert.

Eine konventionelle Bestrahlung sollte daher zugunsten der Körperstereotaxie nicht mehr durchgeführt werden.

Der wichtigste Prognosefaktor nach Körperstereotaxie scheinen die Komorbiditäten der Patienten zu sein [19]. In der Subgruppe von Patienten, die als operabel eingestuft wurden und dann die Körperstereotaxie einer Operation vorgezogen haben, wurden sehr gute Überlebensraten erzielt. In einer japanischen Multicenteranalyse wurde ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 70 % nach Körperstereotaxie beschrieben [20]; eine holländische Gruppe bestätigte ein hohes 3-Jahres-Überleben von 85 % [15].

Nach ausreichend hohen Bestrahlungsdosen von > 100 Gy BED wird in den Stadien IA und IB eine ähnlich hohe lokale Tumorkontrolle erzielt, wenngleich eine höhere Metastasierungstendenz bei größerem Tumordurchmesser beschrieben wurde [21]. Die Erfahrungen der körperstereotaktischen Bestrahlung von großen (> 5 cm) sowie zentral lokalisierten Läsionen sind noch begrenzt: Wenn eine körperstereotaktische Behandlung angestrebt wird, dann sollte sie höherfraktioniert in 5–10 Sitzungen erfolgen.

**Körperstereotaxie versus chirurgische Therapieverfahren.** In einer kürzlich veröffentlichten epidemiologischen Erhebung an einer großen US-amerikanischen Patientenkohorte mit über 168.000 Medicare-Versicherten konnte gezeigt werden, dass die Lappenresektion beim Frühstadium des Lungenkrebses die besten Langzeitergebnisse liefert. Jedoch zeigte die Erhebung auch, dass dieses Operationsverfahren im Vergleich zur stereotaktischen Bestrahlung mit einer höheren Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist und sein Vorteil erst 6 Monate nach der Operation zum Tragen kommt [22]. Gleichzeitig wurden ähnliche Ergebnisse nach weniger radikalen sublobären Resektionsverfahren und Körperstereotaxie beschrieben: Gesamtüberleben als auch krankheitsspezifisches Überleben waren identisch. Die konventionelle Strahlentherapie war dagegen sowohl der sublobären Resektion als auch der Körperstereotaxie unterlegen.

Der direkte Vergleich von Stereotaxie und sublobären Operationsverfahren ist schwierig und hat bisher noch nicht in belastbaren Studien stattgefunden. Erfreulicherweise wird dies aber derzeit in einer prospektiven randomisierten Studie (ACOSOG-Z4099) von der American College of Surgeons Oncology Group und der Radiation Therapy Oncology Group untersucht.

## Ausblick

Erste Arbeiten deuten darauf hin, dass mittels Körperstereotaxie vergleichbar gute onkologische Langzeitergebnisse erreicht werden wie mit sublobären Resektionsverfahren. Vor dem Hintergrund der sehr heterogenen Qualität der präoperativen Diagnostik, des Patientenmanagements, der Chirurgie und der Radiotherapie in den unterschiedlichen Ländern ist ein Vergleich entsprechender Studien aus den unterschiedlichen Fachgebieten schwierig. Um diese Lücke zu schließen, wurde auf Ebene der internationalen Fachgesellschaften ein Konsensusprozess initiiert, der die Grundlage für gemeinsame prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich der onkologischen Wertigkeit von sublobären Lungenresektionen und Körperstereotaxie beim NSCLC im Stadium I darstellen wird. Bis zum Vorliegen dieser Studienergebnisse sollten die Patienten ausführlich über Vor- und

Nachteile der beiden Verfahren aufgeklärt und aktiv in die Entscheidungsfindung eingebunden werden.

## Fazit für die Praxis

- Etwa 30 % aller Patienten mit einem Lungenkarzinom befinden sich bei Diagnosestellung in einem frühen, potenziell kurativ behandelbaren Erkrankungsstadium. Hier erreicht eine anatomische Lappenresektion mit systematischer Lymphadenektomie die höchste Heilungschance.
- Für funktionell inoperable Patienten steht die sublobäre Resektion als etabliertes Verfahren mit niedriger Morbidität und sehr guten Langzeitergebnissen zur Verfügung.
- Als nichtchirurgisches Verfahren mit kurativer Zielsetzung erzielt die Körperstereotaxie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie eine exzellente Tumorkontrolle bei sehr niedriger Morbidität. Für Hochrisikopatienten, die nicht operativ behandelt werden können, ist die Körperstereotaxie daher der etablierte Therapiestandard.
- Die bisher veröffentlichten Arbeiten deuten darauf hin, dass mittels Körperstereotaxie vergleichbar gute onkologische Langzeitergebnisse erreicht werden wie mit sublobären Resektionsverfahren.

### Literatur

- [1] Bertz J, Haberland J, Hentschel S et al (Hrsg) (2006) Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut
- [2] Bray FI, Weiderpass E (2010) Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970–2007. *Int J Cancer* 126: 1454–1466
- [3] Haasbeek CJ, Palma D, Visser O et al (2012) Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 23: 2743–2747
- [4] Donington J, Ferguson M, Mazzone P et al (2012) American college of chest physicians and society of thoracic surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 142: 1620–1635
- [5] Raz DJ, Zell JA, Ou SH et al (2007) Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 132: 193–199
- [6] Rowell NP, Williams CJ (2001) Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD002935
- [7] Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E et al (2010) Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28: 2181–2190
- [8] Nomori H, Mori T, Ikeda K et al (2012) Segmentectomy for selected cT1N0M0 non-small cell lung cancer: a prospective study at a single institute. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144: 87–93
- [9] Partridge M, Ramos M, Sardaro A, Brada M (2011) Dose escalation for non-small cell lung cancer: analysis and modelling of published literature. *Radiother Oncol* 99: 6–11
- [10] Park HK, Jeon K, Koh WJ et al (2010) Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. *Respirology* 15: 1179–1184
- [11] Chi A, Liao Z, Nguyen NP et al (2010) Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. *Radiother Oncol* 94: 1–11
- [12] Guckenberger M, Kestin LL, Hope AJ et al (2012) Is there a lower limit of pretreatment pulmonary function for safe and effective stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol* 7: 542–551
- [13] Lagerwaard FJ, Aaronson NK, Gundy CM et al (2012) Patient-reported quality of life after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 7: 1148–1154
- [14] Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS et al (2006) Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 24: 1800–1806
- [15] Lagerwaard FJ, Versteeg NE, Haasbeek CJ et al (2012) Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83: 348–353
- [16] Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ et al (2010) Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 28: 5153–5159
- [17] Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME et al (2010) Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged ≥75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer* 116: 406–414
- [18] Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M et al (2010) Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 95: 32–40
- [19] Kopek N, Paludan M, Petersen J et al (2009) Co-morbidity index predicts for mortality after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 93: 402–407
- [20] Onishi H, Shirato H, Nagata Y et al (2010) Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (Epub)
- [21] Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M et al (2012) A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 7: 1382–1393
- [22] Shirvani SM, Jiang J, Chang JY et al (2012) Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84: 1060–1070

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger**  
 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
 Gebäude B2 / B3  
 Universitätsklinikum Würzburg  
 Josef-Schneider-Str. 11; D-97080 Würzburg  
 Tel. 0931-201-28891  
 E-Mail: guckenberger\_m@klinik.uni-wuerzburg.de

### Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger