Übersicht über Auswahl und Anwendung der SBRT

Extrakranielle Stereotaxie von Leber- und Pankreas-Tumoren

Die Stereotaktische Bestrahlung – präzise, fokussiert und hochdosiert – wurde in den 50-er Jahren zur Behandlung von intrakraniellen funktionellen und malignen Erkrankungen entwickelt. Bei der Behandlung von Hirnmetastasen konnte durch diese Bestrahlungstechnik das Gesamtüberleben verbessert werden (1). Diese Tatsache sowie der nicht-invasive und ambulante Charakter machen die Therapie zu einer attraktiven Behandlung, gerade auch bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder reduzierter Lebenserwartung.

L'irradiation stéréotaxique – précise, ciblée et à haute dose – a été développée dans les années 50 pour le traitement de maladies fonctionnelles et malignes intracrâniennes. Dans le traitement des métastases cérébrales, la survie globale a été améliorée par cette technique d'irradiation (1). Ce fait, ainsi que la nature ambulatoire non invasive de la thérapie en font un traitement attrayant, en particulier chez les patients en mauvais état général ou avec une espérance de vie réduite.

Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger
Zürich

PD Dr. med. Oliver Riesterer
Zürich

PD Dr. med. Nicolaus Andratschke
Zürich

Technischer Fortschritt insbesondere in der Bildgebung und der Computer-gestützten Planung der Strahlentherapie erlaubte es in den 90er und 2000er Jahren, diese Behandlungsmethode auch bei Tumoren extrazerebral anzuwenden. Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im frühen Stadium ist die Körperstereotaxie (SBRT) heute die Guideline-gerechte (NCCN, ESMO) Behandlung der Wahl, wenn aufgrund von Komorbidität eine Resektion nicht möglich ist (2).

Körperstereotaxie bei Pankreaskarzinom

Die vielversprechenden klinischen Ergebnisse der SBRT kombiniert mit breiterer Verfügbarkeit haben dazu geführt, diese Technologie auch bei anderen malignen Erkrankungen zu erproben. Das Pankreaskarzinom ist bei Männern und Frauen unter den 10 häufigsten Tumorerkrankungen und aufgrund der hohen Mortalität die vierthäufigste onkologische Todesursache. Während bei zahlreichen Tumorentitäten in den letzten Jahren teils grosse Fortschritte gemacht wurden, sind diese beim Pankreaskarzinom klein oder sogar ausgeblieben. Eine chirurgische Therapie – die einzige kurative Behandlungsoption – ist nur bei weniger als einem Viertel der Patienten möglich, entweder aufgrund lokaler Irresektabilität oder bereits früher systemischer Ausbreitung.

Die Lebenserwartung von Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom nach Radiochemotherapie beträgt im Median 11 bis 15 Monate gemäss aktueller randomisierter Studien (3,4). Trotz hoher Metastasierungstendenz kommt es bei der Mehrzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom selbst nach kombinierter Radiochemotherapie zu einem lokalen Progress, der oftmals mit starken Schmerzen, obstruktiven Problemen und Verminderung der Lebensqualität verbunden ist (5). In Autopsie Studien wurde weiterhin beobachtet, dass bis zu 30% der Patienten an lokalen obstruktiven Komplikationen versterben, bei gleichzeitig fehlender oder limitierter Metastasierung (6).

Die Körperstereotaxie bietet sich daher als vielversprechende Therapieoption an: die präzise und intensive Bestrahlung innerhalb einer kurzen Zeitspanne von wenigen Tagen ermöglicht eine enge Kombination von effektiver lokaler Therapie und Systembehandlung, welche von höchster Relevanz bei diesen Patienten ist.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über bisher publizierte prospektive Studien: gemeinsam ist allen Studien die vielversprechende lokale Kontrolle, die bei der Mehrzahl der Patienten erzielt werden konnte (7–10). Das mediane Gesamtüberleben variiert zwischen 5,8 und 11,8 Monaten und war insbesondere dann enttäuschend, wenn die Körperstereotaxie nicht mit der effektiven Gemcitabin Therapie kombiniert worden war. Besonders die frühen Studien verwendeten aus heutiger Sicht suboptimale Bestrahlungstechniken und/oder praktizierten eine hochaggressive einmalige Radiochirurgie: aufgrund der engen Lagebeziehung der meist als Pankreaskopftumore auftretenden Pankreaskarzinome zum Duodenum wurden teils hohe Raten an schweren Nebenwirkungen (GI Ulzerationen, Perforationen) beobachtet.

Aktuelle Studiendesigns kombinieren daher drei Konzepte, um Verträglichkeit und Effektivität bezüglich OS zu verbessern: a) Durch Anwendung von neuesten hochpräzisen Technologien (bildgeführte Strahlentherapie, Echtzeit Monitoring, Atemkompensation) wird die Bestrahlung präzise auf den makroskopischen Tumor konzentriert und die Belastung der umgebenden Organe reduziert. b) Die SBRT wird in einer höheren Anzahl (5–10) an weniger intensiven Behandlungssitzungen appliziert: dies verbessert die Verträglichkeit der Radiotherapie und garantiert ferner eine gute Integration in systemische Therapiekonzepte. c) Die

SBRT wird als Teil multimodaler Therapiekonzepte verstanden und nahtlos darin integriert. Insbesondere eine beginnende effektive Chemotherapie soll eine frühzeitige Therapie von Mikrometastasen ermöglichen und Patienten mit frühem systemischem Progress identifizieren, die nicht von einer Lokaltherapie profitieren würden.

Erste Studien mit Verwendung dieser Prinzipien sind äusserst vielversprechend. Chuong et al. (11) behandelten nach Gemcitabin Chemotherapie mittels fraktionierter SBRT (5 x 7Gy) und erzielten bei 31/57 „boarderline resectable" Patienten eine R0 Resektion. Das mediane Gesamtüberleben betrug > 15 Monate, auch in der Patienten-Subgruppe, die mit alleiniger Chemotherapie und SBRT ohne Chirurgie behandelt wurde. Eine ähnliche multi-center Studie von Wild et al. (12) verwendete eine Sequenz von Gemcitabin Chemotherapie gefolgt von fraktionierter SBRT (5 x 6,6 Gy) und berichtete ebenfalls ein medianes OS von 15,9 Monaten.

Körperstereotaxie bei primären Lebertumoren

Zu den primären Lebertumoren rechnet man die hepatozellulären (HCC) und cholangiozellulären (CCC) Karzinome. Das HCC entsteht oft auf dem Boden einer Leberzirrhose und ist vor allem in Asien und Afrika endemisch mit mehr als einer halben Million neuer Fälle pro Jahr. Jedoch ist auch in der westlichen Welt die Inzidenz steigend. Der beste kurative Therapieansatz beim HCC ist die Lebertransplantation mit einem 5-Jahres Überleben von 70%, falls die Milan Kriterien eingehalten werden (single HCC < 5 cm oder n≤ 3 HCC < 3 cm) (13). Kommt eine Transplantation nicht in Frage, dann ist die Behandlung meist eine Leberteilresektion. Entsprechend den Ergebnissen von systematischen Reviews und Meta-Analysen ist die Leberteilresektion der Radiofrequenzablation überlegen (14). In der rein palliativen Behandlung konnte mittels transarterieller Embolisation oder Chemoembolisation (TACE) ein Überlebensgewinn gegenüber rein symptomatischer Therapie erzielt werden (15).

Seit einigen Jahren kommt als lokale Therapieoption auch die Körperstereotaxie in Betracht. Untersuchungen aus Japan mittels Protonentherapie zeigten Evidenz für sehr gute Ergebnisse bei der Behandlung von HCC Patienten mittels Radiotherapie. So wurden zum Beispiel an der Universtität von Tsukuba zwischen 2001 und 2007 266 Patienten mit inoperablem HCC mittels Protonen behandelt (16). Die mittlere Tumorgrösse betrug 3,4 cm (0,6–13) und etwa die Hälfte der Patienten hatte ein solitäres HCC. Nach 5 Jahren waren noch 48% der Patienten am Leben.

Die Protonentherapie ist in Europa bisher allerdings nicht breit verfügbar und mit einer Körperstereotaxie lässt sich in vielen Fällen eine vergleichbare Behandlungsqualität erreichen. In einer kürzlich publizierten Studie, ebenfalls aus Japan, wo das HCC endemisch vorkommt, wurden 185 Patienten mit HCC und singulären Tumoren < 5 cm mittels Körperstereotaxie behandelt (17). Die Tumorkontrollrate nach 3 Jahren betrug hierbei 91% und das 3-Jahresüberleben 70%. Bei 13% der Patienten waren ≥ G3 Nebenwirkungen zu verzeichnen und 2 Patienten (1%) starben an Leberversagen. Diese Ergebnisse sind hervorragend, wenn man berücksichtigt, dass 52% der Patienten in dieser Studie eine Leberzirrhose Child B hatten.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über prospektive und zwei wichtige retrospektive Studien zur Körperstereotaxie primärer Leberkarzinome (17–23). Die Ein-Jahres Tumorkontrollraten in den meisten Studien betragen zwischen 87% und 100% bei akzeptabler Toxizität. Leberversagen als lebensbedrohliche Komplikation trat vor allem bei Patienten mit Leberzirrhose CP B auf, z.B. bei 4/8 Patienten mit CP Score > 8 in der Studie von Andolino (18). Bei einigen Patienten konnte die Körperstereotaxie erfolgreich als Brückentherapie vor Lebertransplantation eingesetzt werden (18). In der Publikation von Bujold (19) wurden insgesamt 102 Patienten in zwei aufeinanderfolgende Phase 2 Studien eingeschlossen. Darin wurden 7 Todesfälle als möglicherweise von der Körperstereotaxie mitverursacht beurteilt (5 Leberversagen,

TAB. 1 **Prospektive und retrospektive Publikationen zur Körperstereotaxie des inoperablen Pankreaskarzinoms**

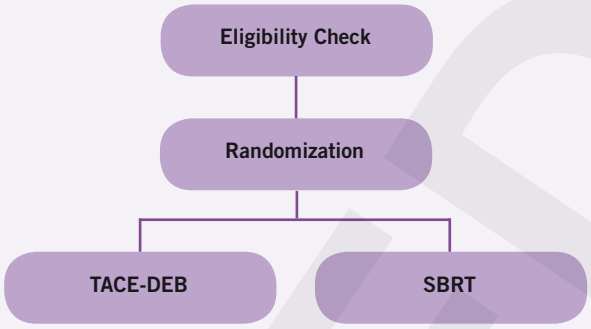
	Patienten	Bestrahlung	Chemotherapie	Medianes OS	Lokale Tumorkontrolle	Toxizität
Hoyer 2005	22	3 x 15Gy	keine	5,4 Monate	57% @ 6 Monate	n = 4 schwere Mukositis und Ulceration des Magens und Duodenums n = 1 Magenperforation
Koong 2005	17	1. Serie: 45Gy konventionell fraktionierte RT 2. Serie: 25Gy Radiochirurgie	5-FU simultan zur konventionell fraktionierten RT	33 Wochen	16 / 17	n = 2 Grad 3 Gastroparese
Schellenberg 2008	16	Cyberknife Radiochirurgie 25Gy	1 Zyklus Gemcitabine → SBRT → Gemcitabine bis Progression oder Dosis-limitierender Toxizität	11,4 Monate	81%	Akute Toxizität: n = 1 Grad 3 Magenausgangsstenose Späte Toxizität: 1x G3 Duodenal Stenose 1x G4 Duodenal Perforation
Schellenberg 2011	20	Linearbeschleuniger basierte Radiochirurgie 25Gy	1 Zyklus Gemcitabine → SBRT → 3-5 Zyklen Gemcitabine	11,8 Monate	94% @ 1a	Späte Toxizität: n = 1 G4 Duodenal Perforation
Wild 2014 (Abstrakt)	32	5 x 6,6Gy	Gemcitabine → SBRT	15,9 Monate	87% @ 12 Monate	Akute Toxizität: 9% Grad 3 Übelkeit 6% Grad 4 Übelkeit Späte Toxizität: 9% Grad 3

TAB. 2 **Prospektive Studien sowie 2 wichtige retrospektive Studien zur Körperstereotaxie von primären Lebertumoren**

	Patienten	Art der Studie	Tumorgrösse	Anteil CPA	Bestrahlung	Toxizität	Lokale Kontrolle	Überleben
Mendez 2006	11 HCC	Phase I/II	0,5–6 cm, max. 3 Läsionen	63%	25–37,5 Gy, 3–5 fx	1 patient with G5 RILD	1-J: 80%	NR
Tse 2008	41 HCC+CA	Phase I	173 ml (9–1913 ml)	100%	24–54 Gy, 6 fx	Keine G4/5. Akute G3: 14 Patienten Spättox.: 2 Pat (6%)	1-J: 65%	1-J: 51%
Cardenes 2010	17 HCC	Phase I	2–6 cm	35%	CPA: 36–48 Gy, 3 fx CPB: 36–40 Gy, 3–5 fx	3 CPB Pat. mit G 3/4 RILD, davon hatten 2 Pat. zusätzlich eine TACE	1-J: 100%	1-J: 75%
Kopek 2010	27 CA	Phase II	32 ml (9–205)	NR	45 Gy, 3 fx	6 Patienten mit duodenalem/pylorischem Ulcus, 3 Duodenalstenosen	1-J: 84%	11 Monate (Median)
Andolino 2011	60 HCC	RS	3.2 cm (2–112 cm^3)	60%	CPA: 44 Gy, 3 fx CPB: 40 Gy, 5 fx	13 % hämatologisches/hepatische Toxizität >Grad 1	2-J: 90%	2-J: 67%
Bujold 2013	102 HCC	Phase II	117 ml (1.3–1913)	100%	24–54 Gy, 6 fx	≥G3: 30% (meist AST/ALT Erhöhung oder Thrombozytopenie). 7 Todesfälle möglicherweise "related"	1-J: 87%	17 Monate (Median)
Sanuki 2014	221 HCC	RS	<5 cm	73%	35–40 Gy, 5fx	Akute: ≥G3: 13%, 2 G5 Leberversagen (1%)	3-J: 91%	3-J: 70%

HCC: hepatozelluläres Karzinom; CA: Cholangiozelluläres Karzinom; RS: retrospektiv; fx: Fraktionen; CPA oder B: Child-Pugh Stadium A oder B; NR: not reported.

ABB. 1 **Studienschema zum Trendy Trial**



Trendy Studie ("Transarterial Chemoembolization with Drug-Eluting Beads (standard arm) vs. Stereotactic Body Radiation Therapy (experimental arm) for Hepatocellular Carcinoma"). Patienten mit inoperablen HCC und singulärem Tumor ≤6 cm werden randomisiert zwischen TACE (drug-eluting beads (DEB) beladen mit Doxorubicin) und Körperstereotaxie (48 Gy–54 Gy in 6 Fraktionen).

davon 2 mit massiver Tumorvenenthrombose, jeweils eine fatale Cholangitis und Duodenalblutung). In der multivariaten Analyse war vor allem das Vorliegen einer Tumorvenenthrombose prädiktiv für die Lebenserwartung.

Aufgrund der guten Ergebnisse ist die nichtinvasive Körperstereotaxie bei Patienten mit inoperablem HCC eine therapeutische Alternative zu den invasiven Behandlungsformen RFA und TACE. Im Jahr 2014 wurde deshalb eine europäische Studie lanciert, in der Patienten zwischen TACE und Körperstereotaxie randomisiert werden (Trendy Trial, Abb. 1). An Design, Durchführung und Qualitätskontrolle dieser Studie ist das Team Radioonkologie am USZ mitbeteiligt und voraussichtlich können ab Frühjahr 2015 Patienten am USZ rekrutiert werden. Diese Studie ist die erste randomisierte Studie, die bei Lebertumoren zum Vergleich lokaler Therapieverfahren durchgeführt wird.

Zur Körperstereotaxie von inoperablen Klatskin Tumoren wurde eine prospektive Studie durchgeführt (21). Die Körperstereotaxie von Klatskin Tumoren ist aufgrund der Lokalisation in der Leberpforte mit direkt angrenzendem Duodenum und Magen besonders risikoreich. In der Studie wurde ein sehr aggressives Bestrahlungsschema von 3 x 15 Gy angewendet. Die Komplikationsrate war dementsprechend hoch mit 33% gastrointestinalen Komplikationen (Details in Tab. 2). Die Autoren folgern, dass bei Klatskin Tumoren die richtige Patientenauswahl entscheidend ist, um exzessive Toxizität zu vermeiden. Des Weiteren sollte unserer Meinung nach an dieser Lokalisation unbedingt ein risikoadaptiertes Bestrahlungsschema unter Berücksichtigung der Strahlentoleranz des angrenzenden GI Trakts angewendet werden. Wird dies berücksichtigt, ist die Körperstereotaxie auch im Bereich der Leberpforte mit akzeptablem Risiko anwendbar.

Körperstereotaxie bei Lebermetastasen

Die Leber stellt einen häufigen Metastasierungsort für zahlreiche solide Tumoren dar. Die Prognose der Patienten ist dabei abhängig von der Histologie des Primärtumors, der Anzahl der Lebermetastasen und deren Grösse sowie von der extrahepatischen Tumorkontrolle. Für das kolorektale Karzinom konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen einer solitären Lebermetastase bei sonst kontrollierter Tumorerkrankung nach Komplettresektion durch sorgfältige Patientenselektion ein 5-Jahresüberleben von bis zu 50% erreicht wer-

TAB. 3 **Prospektive und retrospektive Publikationen zur Körperstereotaxie von Lebermetastasen (n>= 20 Patienten)**

	Patienten (Metastasen)	Medianes Tumorvolumen (cm^3)	Bestrahlung	Follow-up (Monate)	Lokale Kontrolle	Overall survival	
					1 Jahr (%)	Median (Monate)	2 Jahre (%)
Scorsetti 2013	61 (76)	18.6	3x17,3–15 Gy	12	94	19	18 Monate: 65
Vautravers-Dewas 2011	42 (62)	36	3–4x10–15 Gy	14.3	90	–	48
Rule 2011	27 (36)	8.2	3x10 Gy 5x10–12 Gy	20	56–100	37	50–67
Van der Pool et al. 2010	20 (31)	6.4	3x 2,5-15 Gy	26	100	34	83
Lee et al. 2009	68	75.2	6x4,7 – 10 Gy	10.8	71	17.6	18 Monate: 47
Rusthoven et al. 2009	47 (63)	10.3	3x12–20 Gy	16	95	20.5	30
Katz et al. 2007	69 (174)	10.3	7–20x2–6 Gy	14.5	76	14.5	20 Monate: 37
Kavanagh et al. 2006	21 (28)	14.3	3x20 Gy	19	93	–	–
Wulf et al. 2006	39 (51)	53	3x12,5 Gy 1x26 Gy	15	92	16	32
Herfarth et al. 2001	43 (66)	18	1x14–26 Gy	6.6	82	24	59

den kann (24–26). Diese ermutigenden Daten haben dazu geführt, Prognose-Score zu entwickeln, um Patienten, die von einer intensiveren lokalen Therapie profitieren können noch besser selektieren zu können. Diese basieren vornehmlich auf klinischen Parametern, konnten sich aber aufgrund einer gewissen Trennunschärfe nicht grundsätzlich durchsetzen. Der aktuelle Konsensus für ein operatives Vorgehen sieht als Minimum die Möglichkeit einer Komplettresektion der Lebermetastasierung (R0) und einer Eradikation einer vorhandenen limitierten extrahepatischen Metastasierung (z.B. Lungenmetastasen) vor (27). Interessanterweise gibt es jedoch für diese Empfehlung keine Level I Evidenz; diese beruht im Wesentlichen auf Erfahrungen aus retrospektiven Serien.

Darüber hinaus kann in der Situation mit Oligoprogression einer Lebermetastasierung eine Lokaltherapie aufgrund der Lage und Grösse (z.B. zentral an Lebergefässen) zur Vermeidung von Komplikationen in palliativer Intention indiziert sein.

Sowohl in lokal kurativer als auch palliativer Intention kann die SBRT einen wichtigen Beitrag leisten, da sie sich in den letzten zehn Jahren als effektive und schonende Lokaltherapie bei Lebermetastasen etabliert hat, insbesondere dann, wenn aufgrund der zentralen Lage oder

Take-Home Message

Folgende Punkte sind zu verbessern, um die Therapie und das Gesamtüberleben von Patienten mit Lebermetastasierung zu verbessern:

- Etablierung von prädiktiven (Bio-)Markern: Trotz klinischer Prognose-Scores, die im Moment nur eine grobe Vorhersage zulassen, fehlen aktuell verlässliche prädiktive Marker, um den Verlauf von Patienten mit Lebermetastasierung zu charakterisieren und zu beurteilen, in welchem Masse sie tatsächlich von einer intensivierten Lokaltherapie profitieren. Dabei wäre es wichtig zu differenzieren, welche Patienten einen isolierten extrahepatischen oder intrahepatischen Progress aufweisen
- Integration effektiver Systemtherapien: Insbesondere wenn im Rahmen einer Oligometastasierung alle metastatischen Herde lokal kurativ behandelt werden können, ist der Stellenwert einer (neo-)adjuvanten Systemtherapie unklar. Diese Fragestellung kann letztendlich nur Entitäten-spezifisch im Rahmen von prospektiven, komparativen Studien vernünftig geklärt werden.

Zum aktuellen Zeitpunkt kann nach sorgfältiger Patientenselektion die SBRT als lokal effektives, aber nicht invasives und schonendes Therapieverfahren einen wichtigen Therapiebaustein in der Behandlung von Patienten mit limitierter Lebermetastasierung darstellen, auch wenn zum aktuellen Zeitpunkt der Stellenwert aller Lokaltherapien hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht abschliessend geklärt ist

Message à retenir

Les points suivants doivent être améliorés afin d'améliorer le traitement et la survie globale des patients atteints de métastases hépatiques:

- L'établissement de (bio-)marqueurs prédictifs: Malgré les scores de pronostic cliniques qui pour le moment ne permettent qu'une prévision rugueuse, ils manquent des marqueurs prédictifs fiables pour caractériser le cours des patients atteints de métastases hépatiques et pour évaluer la mesure dans laquelle ils profitent effectivement par un traitement local intensifié. Or, il serait important de différencier quels patients ont un progrès isolé extrahépatique ou intrahépatique
- L'intégration de thérapies systémiques efficaces: en particulier lorsque dans une oligo-métastase toutes les lésions métastatiques peuvent être traitées localement de manière curative, l'importance d'un traitement systémique (néo-)adjuvant n'est pas claire. En fin de compte, cette question ne peut être résolue raisonnablement que sur la base d'entités dans le cadre d'études comparatives prospectives. À l'heure actuelle, après une sélection rigoureuse des patients, la SBRT en tant que thérapie efficace au plan local, mais non-invasive et douce représente une composante thérapeutique majeure dans le traitement des patients atteints de métastases hépatiques limitées, même si à l'heure actuelle, l'importance de tous traitements topiques concernant la survie globale n'est pas clarifiée de façon concluante

der Nähe zu Gefässen eine Operation oder andere lokalablative Verfahren (z.B. die Radiofrequenzablation) nicht in Frage kommen (28–33).

Tabelle 3 gibt eine Auflistung relevanter prospektiver Studien, welche die Effektivität und Verträglichkeit evaluiert haben, und grösserer retrospektiver Serien, die diese Erfahrungen reproduzieren konnten (28–37). Insgesamt zeigen diese Studien – bei insgesamt ungünstiger Patientenselektion im Vergleich zu operativen oder interventionellen Serien in Bezug auf Vortherapien, Grösse und Lage der Metastasen – eine sehr hohe Ansprechrate bei lokalen Kontrollraten nach 1–3 Jahren zwischen 60–90%. Bei analoger Selektion und hoher biologisch effektiver Strahlendosis ist die lokale Kontrolle mit der chirurgischer Serien vergleichbar (31, 32).

Interessanterweise ist die SBRT unabhängig von der Histologie der Metastasen aufgrund der sehr hohen Einzeldosen innerhalb weniger Tage mit sehr hoher biologischer Effektivität hoch wirksam, sogar bei als strahlenresistent angesehenen Tumoren wie Sarkomen, Melanomen oder dem Nierenzellkarzinom (38, 39).

Insgesamt zeigt die SBRT von Lebermetastasen ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil (7). Grad I–II Nebenwirkungen, wie Fatigue, Grippe-ähnliche Symptome und – bei Nähe zu Darmstrukturen – eine milde Gastroduodenitis sowie transiente Leberenzymerhöhungen sind relativ häufig, jedoch in den meisten Fällen für den Patienten von untergeordneter subjektiver Bedeutung. Grad 3–5 Nebenwirkungen sind entsprechend der bisher publizierten Studien erfreulicherweise sehr selten und betreffen vor allem Leberveränderungen (transiente Transaminasenerhöhung in insgesamt 2 berichteten Fällen) und gastrointestinale Ulzera (insgesamt 3 berichtete Fälle). Die sehr gefürchtete Komplikation eines radiogenen Leberversagens wurde bisher nur in einer Studie als Verdacht beobachtet.

Auch in SBRT-Studien werden Langzeitüberlebende beobachtet (31), wobei die meisten Patienten im weiteren Verlauf eine rasche intra- und extrahepatische Progression aufweisen, die den Effekt auf das Gesamtüberleben schmälert.

Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger
PD Dr. med. Oliver Riesterer
PD Dr. med. Nicolaus Andratschke
Klinik für Radio-Onkologie
UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zurich
Matthias.Guckenberger@usz.ch

Die Fortbildungszeitschrift in Onkologie

für Onkologen, Hämatologen und Radio-Onkologen sowie alle interessierten Internisten & Hausärzte:

- Endlich eine Fachzeitschrift, wo sich Onkologen wie auch interessierte Praktiker informieren können. Der medinfo Verlag trifft unsere Fortbildungs-Bedürfnisse perfekt.
- Ein guter Mix für den Arzt, der sich schnell und kompetent informieren möchte.
- Vom Spezialisten professionell ausgesuchte Fortbildung kurz und prägnant auf den Punkt gebracht.
(Die Herausgeber)

Ich möchte keine Zeitschrift «info@onkologie» verpassen und wünsche ein Jahresabonnement (6 Ausgaben/Jahr) zum Preis von CH 80.–

❑ «info@onkologie»

Bitte faxen: 044 915 70 89 oder senden an:
Aerzteverlag **medinfo** AG · Seestr. 141 · 8703 Erlenbach
www.medinfo-verlag.ch · info@medinfo-verlag.ch

Name, Vorname: _____

Fachgebiet: _____

Strasse: _____

PLZ, Ort: _____

Datum: _____

Literatur:

1. Andrews DW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004;363(9422):1665-72
2. Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013;24(suppl 6):vi89-vi98
3. Huguet F et al. Locally advanced pancreatic cancer: the role of definitive chemoradiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2014;26(9):560-8
4. Loehrer PJ et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2011;29(31):4105-12
5. Willett CG et al. Locally advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005;23(20):4538-44
6. Iacobuzio-Donahue CA et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009;27(11):1806-13
7. Hoyer M et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. Radiother Oncol 2005;76(1):48-53
8. Koong AC et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(2):320-3
9. Schellenberg D et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(3):678-86
10. Schellenberg D et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(1):181-8
11. Chuong MD et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86(3):516-22
12. Wild AT et al. A Phase 2 Multi-institutional Study to Evaluate Gemcitabine and Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Unresectable, Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. Pract Radiat Oncol 2013;3(2 Suppl 1):S4-5
13. Mazzaferro V et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334(11):693-9
14. Duan C et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol 2013;11(1):190
15. Llovet JM et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359(9319):1734-9
16. Mizumoto M et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81(4):1039-45
17. Sanuki N et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. Acta Oncol 2014;53(3):399-404
18. Andolino DL et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81(4):e447-453
19. Bujold A et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2013;31(13):1631-9
20. Cardenes HR et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. Clin Transl Oncol 2010;12(3):218-25
21. Kopek N et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. Radiother Oncol 2010;94(1):47-52
22. Mendez Romero A et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. Acta Oncol 2006;45(7):831-7
23. Tse RV et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2008;26(4):657-4
24. Ciferri E et al. Colorectal cancer metastases: surgical indications and multimodal approach. Hepato-gastroenterology 2003;50(54):1836-46
25. Foster JH. Surgical treatment of metastatic liver tumors. Hepato-gastroenterology 1990;37(2):182-7
26. Isoniemi H, Osterlund P. Surgery combined with oncological treatments in liver metastases from colorectal cancer. SJS 2011;100(1):35-41
27. Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. J Gastrointest Oncology 2014:1-14
28. Herfarth KK et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. J Clin Oncol 2001;19(1):164-70
29. Kavanagh BD et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. Acta oncologica (Stockholm, Sweden) 2006;45(7):848-55
30. Lee MT et al. Phase I Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy of Liver Metastases. J Clin Oncol 2009;27(10):1585-91
31. Rusthoven KE et al. Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases. J Clin Oncol 2009;27(10):1572-8
32. Vautravers-Dewas C et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? Int J Radiation Oncol, Biol, Physics 2011;81(3):e39-47
33. Wulf J et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. Acta oncologica 2006;45(7):838-47
34. Katz AW et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. Int J Radiation Oncol, Biol, Physics 2007;67(3):793-8
35. Rule W et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. Ann Surg Oncol 2011;18(4):1081-7
36. Scorsetti M et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. Int J Radiation Oncol, Biol, Physics 2013;86(2):336-42
37. van der Pool AEM et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. Brit J Surgery 2010;97(3):377-82
38. Lanciano R et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Heavily Pretreated Liver Metastases and Liver Tumors. Frontiers in Oncology 2012;2
39. Stinauer MA et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. Radiation Oncol 2011; 6(1):34