

Strahlentherapie im Alter

# Tumor-adaptierte Radiotherapie bei älteren Patienten

Die Therapie von Krebsleiden muss bei Älteren mit Bedacht gewählt werden. Für zahlreiche Tumorentitäten konnte gezeigt werden, dass das Alter der Patienten und die begleitende Komorbidität einen Einfluss haben auf die Überlebensprognose, die Verträglichkeit und die Wirksamkeit der Therapie. Dieser Beitrag beleuchtet die Tumor-adaptierte Radiotherapie bei älteren Patienten.



Dr. med. Matea Pavic  
Zürich

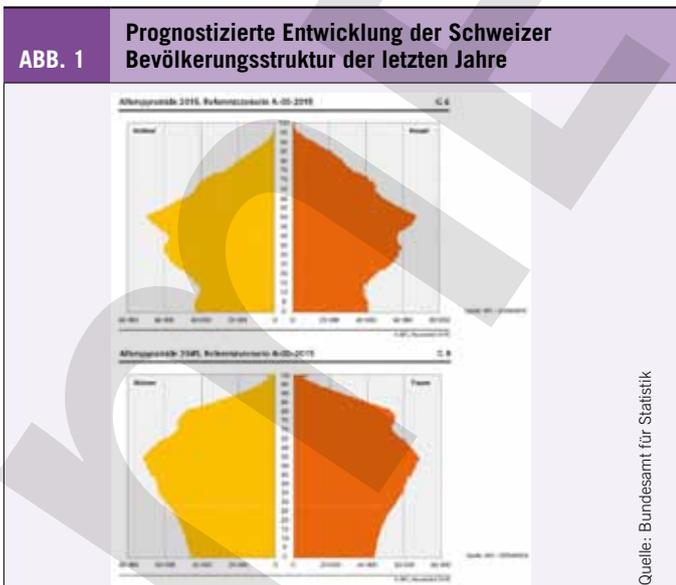
**+** Le traitement du cancer chez les personnes âgées doit être soigneusement choisi. Pour de nombreuses entités tumorales, il a été montré que l'âge des patients et la co-morbidité concomitante ont une influence sur le pronostic de survie, la tolérabilité et l'efficacité de la thérapie. Cet article met en évidence la radiothérapie adaptée aux tumeurs chez les patients âgés.

Das Phänomen einer alternden Bevölkerung wird in allen entwickelten Staaten beobachtet: in der Schweiz verlängerte sich zwischen 1984 und 2014 die durchschnittliche Lebenserwartung für Frauen um 5.1 Jahre auf 85.2 Jahre und bei Männern um 7.6 Jahre auf 81.0 Jahre. Bis 2045 soll die Lebenserwartung in der Schweiz bei Frauen sogar auf 89.4 und bei Männern auf 86.2 Jahre steigen (1). Da bei sehr vielen Tumorentitäten die Erkrankungsinzidenz mit dem Alter ansteigt, müssen wir in Zukunft damit rechnen eine höhere absolute Zahl an Krebserkrankungen zu sehen. In den USA wird damit gerechnet, dass die Anzahl der Krebserkrankungen zwischen 2010 und 2030 um 45% zunehmen wird und dieser Anstieg

wird fast ausschliesslich in der Altersgruppe > e65 Jahren zu beobachten sein (2).

Alter per se ist keine Erkrankung, prädisponiert jedoch zu erhöhter Vulnerabilität – hier wird auch häufig der englische Begriff «Frailty» ins Feld geführt. Damit wird ein Status beschrieben, welcher durch erhöhte Anfälligkeit für externe Stressoren gekennzeichnet ist. Diese erhöhte Anfälligkeit ist durch eine im Alter physiologische Verschlechterung von unterschiedlichen Organfunktionen bedingt und führt zu einer Prädisposition von sekundären Gesundheitsproblemen, welche durch die Therapie des Primärleidens ausgelöst werden können. Aus diesem Grund muss die Therapie für das Krebsleiden bei Älteren mit Bedacht gewählt werden. Die Evidenzlage zu Tumorthapien bei Älteren ist mangelhaft, denn Studien schliessen diese Patienten meist systematisch aus. Eine direkte Anwendbarkeit von an jüngeren Populationen generierten Studienergebnissen auf ein älteres Patientenkollektiv ist aus vielerlei Gründen nicht möglich (3,4). Für zahlreiche Tumorentitäten konnte gezeigt werden, dass das Alter der Patienten und die begleitende Komorbidität einen Einfluss haben auf die Überlebensprognose, die Verträglichkeit und die Wirksamkeit der Therapie sowie die Indikationsstellung von uns Radio-Onkologen und Onkologen (5–7).

Nebst der Frage ob das Krebsleiden überhaupt behandelt werden sollte, weil die Folgen des unbehandelten Leidens mit grosser Wahrscheinlichkeit gar nicht mehr erlebt werden, stellt sich immer wieder die Frage ob die Therapie angepasst werden sollte im Sinne einer Reduktion der Behandlungsintensität, um den Allgemeinzustand der betroffenen Person möglichst wenig in Mitleidenschaft zu ziehen. Bei einer Lebenserwartung von mehreren Jahren ist auch bei älteren Menschen eine kurative Therapie anzustreben, da sonst Komplikationen durch den Tumor entstehen können, welche die Lebensqualität relevant beeinträchtigen. Das betreuende onkologische Team im Allgemeinen und der behandelnde Radio-Onkologe im Spezifischen müssen deshalb ältere Patienten unter einer längeren Radio(chemo)therapie besonders gut überwachen um frühzeitig das Hinzukommen von Nebenwirkungen oder durch die Therapie



ausgelöste sekundäre Gesundheitsprobleme festzustellen und ihnen supportiv entgegen wirken. Ein mögliches Konzept um die Früherkennung von Nebenwirkungen zu erleichtern, ist die regelmässige Erfassung von «patient-reported outcomes». Dadurch konnte bei Patienten mit einem metastasierten Krebsleiden unter Chemotherapie und einem medianen Alter von 61 Jahren ein Überlebensvorteil von 5 Monaten erreicht werden (31.2 vs 26 Monate) (8). Dies liegt in der Grössenordnung der Vorteile, welche durch neue und teure Krebsmedikamente erreicht werden (z. B. Pembrolizumab + 4.2 Monate).

### Sind Assessments sinnvoll?

Die Frage ab welchem Alter ein Mensch ein älterer Patient ist, ist bisher nicht geklärt und lässt sich vermutlich auch nicht mit einem Grenzwert belegen. Geriater wählen im Allgemeinen die Altersgrenze von 70 Jahren. Wir wissen, dass das biologische Alter eines Menschen erheblich von seinem chronologischen abweichen kann.

Eine kürzlich erschienene Studie zeigte bei 38-Jährigen eine Varianz des biologischen Alters von 28 bis 61 Jahren (9). Es ist deshalb nicht immer ganz einfach zu entscheiden, ab welchem Alter eines Patienten von einem erhöhten Risiko für relevante Nebenwirkungen durch die Radiotherapie auszugehen ist. Geriatriische Assessments können helfen objektive und relevante Parameter zu Funktion und Kognition zu erheben, sind aber zeitaufwändig und deshalb im klinischen Alltag für den unspezifischen Einsatz bei allen Patienten einer definierten Altersgrenze ungeeignet. Die International Society of Geriatric Oncology (SIOG) empfiehlt deshalb neben der Erfassung von Performance-Status und Co-Morbiditäten den Einsatz von Screening-Tools die Hinweise darauf geben können, ob ein Patient von einem ausführlichen Assessment profitieren könnte. Aufgrund seiner hohen Sensitivität in Bezug auf eine ähnliche Identifizierungsrate von «Frailty» wie ein ausführliches Assessment, wird dem G8 eine etwas höhere Priorität eingeräumt als anderen Kurzassessments (10)

### Radioonkologische Primärtherapie beim älteren Patienten

Im Folgenden wird für die vier häufigsten Tumorerkrankungen exemplarisch aufgezeigt, wie das Alter in aktuelle klinische Entscheidungen miteinflusst.

Beim Mammakarzinom senkt die Radiotherapie der Restbrust inklusive lokaler Tumorbetaufsättigung (Boost) die Lokalrezidivrate unabhängig vom Alter deutlich, wobei mit zunehmendem Alter und günstigen Tumorparametern der Einfluss der lokalen Kont-

rolle auf das Überleben in den Hintergrund tritt (11). Deshalb sollte die Bestrahlung bei älteren Patientinnen ohne tumor-spezifische Risikofaktoren und gleichzeitig relevanten Begleiterkrankungen kritisch geprüft werden (11). Die Bestrahlung sollte hypofraktioniert in nur noch 15 statt in 25 Behandlungssitzungen erfolgen. Da das lokale Rezidivrisiko mit dem Alter stark abnimmt, kann bei älteren Patientinnen ohne Risikofaktoren ausserdem auf die Tumorbetaufsättigung verzichtet werden (12). Die perkutane Teilbrustbestrahlung mit Reduktion des bestrahlten Brustvolumens in kraniokaudaler Ausdehnung stellt eine weitere Deeskalation der Therapie bei Patientinnen mit kleinen Tumoren dar. Die Nicht-Unterlegenheit dieser Therapie bei tendenziell etwas weniger Nebenwirkungen wurde bei ≥ 50-jährigen Patientinnen untersucht (13). Ein anderer Ansatz könnte bei dieser Risikogruppe die intraoperative Bestrahlung sein (14). Langzeitergebnisse zu beiden Methoden stehen jedoch noch aus. Zu erwähnen ist auch die Multikatheter-Brachytherapie (32).

Ältere Patienten mit moderater bis schwerer Komorbidität sterben nur sehr selten am Prostatakarzinom, wenn dieses ohne Risikofaktoren (hoher PSA Wert, hoher Gleason Score, Kapselüberschreitendes Wachstum) detektiert wird (15): In diesem Fall ist eine «active surveillance» Strategie sinnvoll. Auf der anderen Seite profitieren ältere Patienten mit milder Komorbidität und einem intermediären oder Hochrisiko-Tumorstadium von einer Radiotherapie in Kombination mit Kurzzeit-Hormontherapie (HT). Bei schwerer Komorbidität verschwindet der Benefit durch die HT in der intermediären und Hochrisikogruppe (16).

TAB. 1 G8-Screening	
Fragen	Mögliche Antworten
Hat die Nahrungsaufnahme in den letzten 3 Monaten aufgrund von Appetitverlust, Verdauungsproblemen, Kau- oder Schluckproblemen abgenommen?	0: Schwere Einschränkung der Nahrungsaufnahme 1: Mässige Einschränkung der Nahrungsaufnahme 2: Normale Nahrungsaufnahme
Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten?	0: Gewichtsverlust > 3kg 1: unbekannt 2: Gewichtsverlust zwischen 1 und 3kg 3: kein Gewichtsverlust
Mobilität?	0: Bett oder Stuhl 1: Kann aus dem Bett aufstehen, aber geht nicht nach draussen 2: Geht nach draussen
Neuropsychologische Probleme?	0: Schwere Demenz 1: Milde Demenz oder Depression 2: keine psychologischen Probleme
BMI	0: < 19 1: 19 bis 21 2: 21 bis < 23 3: ≥ 23
Nimmt >3 Medikamente ein	0: ja 1: nein
Verglichen mit Gleichaltrigen: wie schätzt der Patient seinen Zustand ein?	0: nicht so gut 0.5: weiss nicht 1: gleich gut 2: besser
Alter	0: >85 1: 80–95 2: <80
Total Score ≤ 14 Punkte = auffälliges Screening → Geriatriisches Assessment empfohlen	

Bei älteren Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom hat die RT einen hohen Stellenwert, da diese Patienten oft nicht operabel sind. Eine simultane Strahlentherapie und Chemotherapie verbessert zwar das Gesamtüberleben, ist aber mit erheblich gesteigerter akuter Toxizität assoziiert. Bei ausgesuchten Patienten kann die RT dennoch mit einer niedrig dosierten konkomittierenden Chemotherapie kombiniert werden (17): in einer japanischen Studie konnte die Lebenserwartung durch die kombinierte Behandlung deutlich verbessert werden ohne erhöhte therapiebedingte Mortalität

Beim Rektumkarzinom verbessert die präoperative Radiotherapie die lokoregionäre Rezidivrate unabhängig von Tumorstadium und insbesondere Alter. Bei älteren Patienten in sehr gutem Performance-Status sollte also ohne triftigen Grund nicht auf eine multimodale Therapie verzichtet werden (18). Kommen jedoch relevante Komorbiditäten hinzu, sollte ein differenziertes Vorgehen gewählt werden, das bei klinisch kompletter Remission nach Radio(chemo)therapie im MRT und der Rektoskopie durchaus einen Verzicht auf eine Rektumresektion erlaubt (19, 20). In der Klinik wird bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die kombinierte Radiochemotherapie (45–50 Gy in 1.8 Gy Fraktionen kombiniert mit Capecitabine p.o.) oder alternativ das Kurzschema bestehend aus 5 Sitzungen à 5 Gy verwendet. Bei gleichem onkologischem Ergebnis und vergleichbarer Lebensqualität sollte bei älteren Patienten das Kurzschema bevorzugt werden (21).

### Stellenwert der Präzisions-Strahlentherapie beim älteren Patienten

Technische und methodische Weiterentwicklungen der Radio-Onkologie erlauben es heute, die Strahlendosis auf den Tumor zu fokussieren und dabei das umgebende Normalgewebe zu schonen. Die stereotaktische Strahlentherapie im Körperstammbereich (SBRT) bündelt diesen technischen Fortschritt und ermöglicht eine hoch-präzise tumorizide Bestrahlung innerhalb weniger Behandlungssitzungen. Eine solche Therapie bietet sich aufgrund des günstigen Toxizitätsprofils, der fehlenden Invasivität und der ambulanten, kurzen Therapie gerade für ältere Patienten an.

Beim NSCLC im Stadium I hat die SBRT bereits heute einen festen Stellenwert in den internationalen Guidelines (ESMO, NCCN), wenn

eine chirurgische Lappenresektion aufgrund Alter und Komorbiditäten nicht sicher möglich ist. Die SBRT kann selbst bei Patienten im Alter von >80 Jahren sicher und effektiv angewendet werden: in >300 Patienten mit medianem Alter von 79–85 Jahren ist keine einzige SBRT-induzierte Grad V Toxizität aufgetreten und Grad III–IV Toxizitäten wurden bei <3% der Patienten beobachtet (22–24). Sehr gute Verträglichkeit verbunden mit hoher lokaler Tumorkontrolle haben dazu geführt, dass die Prognose von diesen Patienten trotz hohen Alters oder Komorbiditäten durch die SBRT signifikant verbessert werden konnte (25, 26). In einer kürzlich hoch-rangig publizierten Analyse von 2 Phase-III-Studien konnte die SBRT sogar in der operablen Situation als mögliche Alternative zur Operation etabliert werden (27). Wesentlich ist auch, dass diese exzellenten Ergebnisse der SBRT ausserhalb von prospektiven Studien im deutsch-sprachigen Raum bei 582 Patienten bestätigt werden konnten (28).

Im Kontext der sogenannten Oligometastasierung stellt die SBRT eine schonende, nicht-invasive und lokal hoch-effektive Therapie dar, die erfolgreich bei Lungen-, Leber-, Nebennieren- und Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird (29, 30). Auch beim Prostatakarzinom wird die primäre stereotaktische Bestrahlung evaluiert und hat bei Patienten mit lokal begrenztem Karzinom mit niedrigem oder intermediären Risiko vielversprechende Resultate mit einer 5-Jahres-Rate an biochemischer Rezidiv-Freiheit von 90–97 % bei niedriger Nebenwirkungsrate (<5% Grad II Toxizität rektal und bzgl. Miktion) gezeigt (31).

**Dr. med. Matea Pavic**

matea.pavic@usz.ch

**Dr. med. Gudrun Theile**

**PDDr. med. Oliver Riesterer**

**Prof. Dr. med. Nicolaus Andratschke**

**Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger**

Klinik für Radio-Onkologie  
Universitätsspital Zürich  
8091 Zürich

**Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Take-Home Message

- ◆ Der ältere Mensch ist kein «alter Erwachsener». Eine direkte Anwendbarkeit von bei jüngeren Patienten generierten Erkenntnissen auf «Ältere» ist aus vielen Gründen nicht möglich.
- ◆ Das Generieren von besserer Evidenz in der Therapie von älteren Patienten ist angesichts der demographischen Entwicklung unbedingt notwendig. Wir wissen oft noch zu wenig, ob und wie wir die Therapie adaptieren und individualisieren sollen.
- ◆ Neue technische Weiterentwicklungen der Radio-Onkologie stellen aber gerade für die Patientengruppe in höherem Alter und mit relevanten Komorbiditäten eine gut verträgliche, nicht-invasive und ambulante Therapieoption dar.
- ◆ Unter Therapie ist ein engmaschiges und sorgfältiges Monitoring unabdingbar. Diesbezüglich ist die regelmässige Erfassung von «patient-reported outcomes» zu evaluieren. Erste Untersuchungen zeigen, dass diese möglicherweise erheblich zur Vermeidung von Komplikationen und schweren Nebenwirkungen beitragen können.

#### Message à retenir

- ◆ La personne âgée n'est pas un «vieil adulte». Une application directe des résultats générés chez les patients plus jeunes aux «personnes âgées» n'est pas possible pour de nombreuses raisons.
- ◆ La production de meilleures preuves dans le traitement des patients âgés est essentielle compte tenu des tendances démographiques. Nous savons souvent trop peu si et comment nous devrions adapter et individualiser la thérapie.
- ◆ Cependant, les nouveaux développements techniques en radio-oncologie représentent une option thérapeutique bien tolérée, non invasive et ambulatoire, en particulier pour les personnes plus âgées présentant des comorbidités pertinentes.
- ◆ En thérapie, une surveillance étroite et attentive est indispensable. À cet égard, l'enregistrement régulier des résultats déclarés par les patients doit être évalué. La recherche initiale montre que ceux-ci peuvent potentiellement contribuer de manière significative à éviter des complications et des effets secondaires graves.

**Literatur:**

1. Statistik Bf: Szenarien zur bevölkerungsentwicklung schweiz 2015-2045.pdf. 2015:12-13; 20.
2. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA: Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009, 27(17):2758-2765.
3. Smith GL, Smith BD: Radiation Treatment in Older Patients: A Framework for Clinical Decision Making. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014, 32(24):2669-2678.
4. Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, Betz M, Gore E, Hoffe S, Kirova Y, Koper P, Lagrange JL, Markouizou A et al: Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann Oncol* 2014, 25(11):2134-2146.
5. Elomrani F, Zine M, Afif M, L'Annaz S, Ouziane I, Mrabti H, Errihani H: Management of early breast cancer in older women: from screening to treatment. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2015, 7:165-171.
6. Blanco R, Maestu I, de la Torre MG, Cassinello A, Nunez I: A review of the management of elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015, 26(3):451-463.
7. Droz JP, Aapro M, Balducci L, Boyle H, Van den Broeck T, Cathcart P, Dickinson L, Efstathiou E, Emberton M, Fitzpatrick JM et al: Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *The lancet oncology* 2014, 15(9):e404-414.
8. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al.: Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017, 318(2):197-198.
9. Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, Harrington H, Israel S, Levine ME, Schaefer JD et al: Quantification of biological aging in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2015, 112(30):E4104-4110.
10. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoff S, Overcash J, Wildiers H, Steer C et al: Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015, 26(2):288-300.
11. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM: Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2015, 16(3):266-273.
12. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W et al: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001, 345(19):1378-1387.
13. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, Bhattacharya IS, Brunt AM, Ciurlionis L, Chan C et al: Partial-breast radiotherapy after breast-conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*, 390(10099):1048-1060.
14. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Maszarut S, Alvarado M, Saunders C et al: Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014, 383(9917):603-613.
15. Daskivich TJ, Chamie K, Kwan L, Labo J, Palvolgyi R, Dash A, Greenfield S, Litwin MS: Overtreatment of men with low-risk prostate cancer and significant comorbidity. *Cancer* 2011, 117(10):2058-2066.
16. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ, Suh WW, Renshaw AA, Loffredo M, McMahon E, Kantoff PW, D'Amico AV: Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 77(4):1046-1052.
17. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, Sawa T, Ishikura S, Shibata T, Fukuda H et al: Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012, 13(7):671-678.
18. Bhanu A, Kiran RP, Audisio R, Tekkis P: Survival outcome of operated and non-operated elderly patients with rectal cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2014, 40(11):1510-1516.
19. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J: Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Annals of surgery* 2004, 240(4):711-717; discussion 717-718.
20. Smith JJ, Chow OS, Eaton A, Widmar M, Nash GM, Temple LKF, Guillem JG, Weiser MR, Goodman KA, Cercek A et al: Organ preservation in patients with rectal cancer with clinical complete response after neoadjuvant therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2015, 33(3\_suppl):509-509.
21. Guckenberger M, Saur G, Wehner D, Sweeney RA, Thalheimer A, Germer C-T, Flentje M: Comparison of preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]* 2012, 188(7):551-557.
22. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME, Slotman BJ, Senan S: Stage I non-small cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer* 2010, 116(2):406-414.
23. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kaneko T, Morita S, Handa H, Aoki Y, Oku Y, Kunieda E: Stereotactic ablative body radiation therapy for octogenarians with non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, 86(2):257-263.
24. Sandhu AP, Lau SK, Rahn D, Nath SK, Kim D, Song WY, Gulaya S, Fuster MM, Bazhenova L, Mundt AJ: Stereotactic Body Radiation Therapy in Octogenarians With Stage I Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2013.
25. Louie AV, Rodrigues G, Hannouf M, Lagerwaard F, Palma D, Zaric GS, Haasbeek C, Senan S: Withholding stereotactic radiotherapy in elderly patients with stage I non-small cell lung cancer and co-existing COPD is not justified: outcomes of a Markov model analysis. *Radiother Oncol* 2011, 99(2):161-165.
26. Haasbeek CJ, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S: Early-stage lung cancer in elderly patients: A population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012, 23(10):2743-2747.
27. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, Groen HJ, McRae SE, Widder J, Feng L et al: Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015, 16(6):630-637.
28. Guckenberger M, Allgauer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, Holy R, Nestle U, Nevinny-Stickel M, Semrau S et al: Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol* 2013, 8(8):1050-1058.
29. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P: Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 83(3):878-886.
30. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJ, Langendijk JA: Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2013, 107(3):409-413.
31. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R: Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiation oncology (London, England)* 2013, 8:118.
32. Polgár C et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:259-268