

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik & Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger)

Klinik für Strahlentherapie & Radiologische Onkologie  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

**Die prognostische Wertigkeit der prätherapeutischen  
[<sup>18</sup>F]-Fluor-Desoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie bei  
inoperablen, Stadium I NSCLC Patienten**

Benedikt Josef Mayer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zu Erlangung und des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. M. Essler  
2. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger

Die Dissertation wurde am 23.12.2013 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.07.2014 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Das Lungenkarzinom . . . . .	5
1.2 Stereotaktische Radiotherapie . . . . .	11
1.3 Positronen-Emissions-Tomographie . . . . .	16
1.4 Ziel der Arbeit . . . . .	22
<b>2 Methoden</b>	<b>23</b>
2.1 Das Patientenkollektiv . . . . .	23
2.2 Stereotaktische Bestrahlung . . . . .	26
2.3 Follow-up . . . . .	26
2.4 Positronen-Emissions-Tomographie . . . . .	28
2.5 Statistische Analyse . . . . .	28
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>32</b>
3.1 Beschreibung der Überlebensdaten . . . . .	32
3.2 Beschreibung der metabolischen Tumormessungen und Volumenmessungen	38
3.3 Reliabilitätsprüfung der Volumenmessungen . . . . .	39
3.4 Regressionsanalyse . . . . .	42
<b>4 Diskussion</b>	<b>57</b>
4.1 Überlebensdaten . . . . .	58
4.2 Prognostische Wertigkeit der prätherapeutischen PET/CT-Messungen . .	58
4.3 Regressionsanalyse der Volumenmessungen . . . . .	61
4.3.1 Verschiedene Methoden der Tumordelineation mittels FDG-PET im Vergleich . . . . .	62
4.3.2 Vorhersage des Lokalrezidivs . . . . .	62
4.4 Fernmetastasen . . . . .	63
4.5 Posttherapeutische PET-Messungen . . . . .	64
4.6 Limitationen und Ausblick . . . . .	65
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
<b>Anhang</b>	<b>69</b>
Literaturverzeichnis . . . . .	69
Abbildungsverzeichnis . . . . .	79
Tabellenverzeichnis . . . . .	80
Danksagung . . . . .	81

# Abkürzungsverzeichnis und Begriffsdefinitionen

<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>BED</b>	Biologisch effektive Dosis
<b>BSA</b>	Body surface area
<b>BW</b>	Body weight
<b>C</b>	Concentration
<b>CT</b>	Computertomographie bzw. Computertomogramm
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>CTV</b>	Clinical Target Volume
<b>DNA</b>	Deoxyribonucleic acid
<b>DSB</b>	Doppelstrangbruch
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>EU</b>	Europäische Union
<b>FDG</b>	2'-[ <sup>18</sup> F]-Fluor-2'-Desoxy-D-Glukose
<b>GSO</b>	Gadolinium-Oxyorthosilikat
<b>GTV</b>	Gross Target Volume
<b>Gy</b>	Gray
<b>h(t)</b>	Hazardrate
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer
<b>IASLC</b>	International Association for the Study of Lung Cancer
<b>IMRT</b>	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
<b>KPS</b>	Karnofsky Performance Status
<b>LBM</b>	Lean body mass
<b>LK</b>	Lymphknoten
<b>LOR</b>	Line of response
<b>LSO</b>	Lutetium-Oxyorthosilikat
<b>max</b>	Maximal
<b>Max-Stat-Test</b>	Generalized Maximally Selected Statistics-Analyse
<b>mwt</b>	Mittelwert
<b>MMWP</b>	Multi Modality Workplace
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie bzw. Magnetresonanztomogramm
<b>NSCLC</b>	Non-small cell lung cancer
<b>NHEJ</b>	Nicht homologes Endjoining
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>PTV</b>	Planning Tumor Volume
<b>PVC</b>	Partialvolumenkorrektur
<b>PVE</b>	Partialvolumeneffekt
<b>ROI</b>	Region of Interest

<b>RTOG</b>	Radiation Therapie Oncology Group
<b>SBRT</b>	hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (stereotactic body radiation therapy)
<b>SCLC</b>	Small cell lung cancer
<b>SD</b>	Standardabweichung (standard deviation)
<b>SLDR</b>	Sublethal damage recovery
<b>SUV</b>	Standardisierter Uptake Wert (standardized uptake value)
<b>TBNA</b>	Transbronchiale Nadelaspiration
<b>TGV</b>	Total Glycolytic Volume
<b>TNM</b>	Tumor Nodes Metastasis
<b>UICC</b>	Union for International Cancer Control
<b>VOI</b>	Volume of Interest
<b>Vol</b>	Volumen
<b>WHO</b>	World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Lungenkarzinom

Mit 1,61 Millionen Neuerkrankungen (14% aller Malignome) war das Lungenkarzinom allein im Jahre 2008 die weltweit häufigste Krebserkrankung und lag mit 1,4 Millionen Todesfällen (18%) bei den Ursachen an Krebs zu versterben an der Spitze [Jemal et al., 2011].

In der Bundesrepublik Deutschland kommt das Lungenkarzinom mit jährlich 40.000 Neuerkrankungen sowohl bei Frauen als auch bei Männern an dritter Stelle bösartiger Neubildungen. Auf die ganze Bevölkerung bezogen, stellt es auch hier die häufigste Krebstodesursache dar [RKI, 2010].

Geht man in der Geschichte zurück, stellt man fest, dass in den USA 1930 die Inzidenzrate des Lungenkarzinoms der der Pankreastumore gleich und weit hinter anderen Tumorentitäten wie Magen- oder Darmkrebs lag. Erst in den darauffolgenden Jahrzehnten stieg die Zahl der Lungenkarzinome dramatisch an und setzte sich 1953 an die Spitze der krebsbezogenen Todesursachen bei Männern. Im Jahre 1985 erfolgte selbiges bei Frauen [Jemal et al., 2008].

Insgesamt beläuft sich die Inzidenz des Lungenkarzinoms in Europa auf 52 Personen pro 100.000 pro Jahr, Tendenz steigend, wobei der Erkrankungsgipfel zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr liegt [Herold, 2009]. Generell sind die Lungenkrebsraten der weiblichen Bevölkerung gegenüber der männlichen etwas verzögert, da Frauen in der Gesellschaft erst einige Jahrzehnte später zu rauchen begonnen haben [Harris, 1983]. Die Inzidenzrate nimmt deshalb in Deutschland bei Männern derzeit stetig ab, wohingegen die der weibliche Bevölkerung einen kontinuierlichen Zuwachs verzeichnet [Goeckenjan et al., 2010].

**Ätiologie und Risikofaktoren** An der sehr deutlichen Korrelation von Tumorzinzidenz und Rauchgewohnheit lässt sich die enorme Bedeutung von Tabakkonsum als Hauptrisikofaktor ableiten. In der EU sind insgesamt 85% der Lungenkrebstodesfälle auf aktives Rauchen zurückzuführen. Das heißt, dass unter Männern in neun von zehn Lungenkrebsfällen und bei Frauen mindestens sechs von zehn Fällen, das aktive Rauchen für die Krebsentstehung alleinig verantwortlich ist [McNeill, 2004].

Doch nicht nur aktives Rauchen spielt bei der Krebsentstehung eine wichtige Rolle, sondern auch chronisches „Mitrauchen“. So fanden Styner et al. in einer Metaanalyse zur Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen Lungenkrebs und Tabakrauch am Arbeitsplatz heraus, dass es bei stark exponierten Personen zu einer Verdopplung des Lungenkrebsrisikos allein aufgrund des Passivrauchens kommt [Stayner et al., 2007].

Andere „pulmonale Kanzerogene“ wie Radon, Asbest, Chrom, Nickel, ionisierende Strahlung und Quarzstäube existieren zwar, doch kommt ihnen im Vergleich zur chronischen

Zigarettenrauchinhalation eine nur untergeordnete Rolle zu [Böcker et al., 2004]. Luftverschmutzung gilt nur noch in extrem belasteten Regionen als Risikofaktor, wobei hier die Feinstaubbelastung Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen ist.

**Pathologische Einteilung** Maligne Tumore der Lunge sind fast ausschließlich Karzinome. Diese lassen sich nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), ergänzt von der IARC Lyon 2004 [Travis et al.], in mehr als 50 verschiedene Zelltypen einteilen. Aufgrund ihrer Häufigkeit werden vier Hauptentitäten definiert:

- Kleinzellige Karzinome (ca. 20%)
- Adenokarzinome (bei Männern 28%, bei Frauen 42%)
- Plattenepithelkarzinome (bei Männern 44%, bei Frauen 25%)
- Großzellige Karzinome (ca. 9%)

Bei kleinzelligen Karzinomen (SCLC, small cell lung cancer) handelt es sich um die hochmaligne Variante der (neuro-) endokrinen Tumore, deren phänotypisches Merkmal die relativ kleinen Tumorzellen mit geringem DNA-Gehalt sind. Diese Art von Karzinomen macht ca. 20% aller malignen Neubildungen der Lunge aus [Böcker et al., 2004].

Bei Adenokarzinomen lassen sich die Subtypen azinär, papillär, solide und schleimbildend von einander abgrenzen. In der Regel erfolgt bei allen vier Arten die Diagnose erst im fortgeschrittenen Tumorstadium, weil der Tumor aufgrund seiner oft peripheren Lokalisation lange keine Symptome verursacht. Der pathologische Nachweis basiert entweder auf neoplastische Drüsenformationen oder auf zytoplasmatischem Schleim [Böcker et al., 2004].

Das Plattenepithelkarzinom wird pathologisch definiert durch das Vorhandensein von Keratinproduktion in der Tumorzelle und/oder durch interzelluläre Brückenbildung [Travis et al.]. Tumore dieser Art sind vorwiegend zentral zu finden [Herold, 2009].

Die Typisierung großzelliges Karzinom fasst eine Gruppe von undifferenzierten epithelialen Lungentumoren, die keine eindeutigen kleinzelligen, plattenepithelialen oder drüsenartigen Strukturen aufweisen.

Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und großzellige Lungenkarzinome werden in der Klinik unter *nichtkleinzellige Karzinome (NSCLC, non-small cell lung cancer)* subsummiert und umfassen insgesamt 80% der malignen Tumorerkrankungen der Lunge. Da sich die Klinik in Prognose, Staging und Therapie zwischen SCLC und NSCLC deutlich unterscheidet, bezieht sich die vorliegende Studie nur auf eine der beiden Kategorien, auf das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC).

**Symptome und Diagnostik** Lungenkarzinome treten meist durch recht unspezifische Symptome wie persistierendem Husten, Thoraxschmerzen, Retentionspneumonien oder Dyspnoe in Erscheinung. Durch das Fehlen einer pathognomonischen Symptomatik, die eine Frühdiagnostik erlauben würde, ist die Erkrankung bei Diagnosestellung auch schon meist in einem fortgeschrittenen Stadium, welches dann nicht selten mit Spätsymptomen einhergeht. Zu diesen zählen Knochenschmerzen aufgrund von Skelettm metastasen (bis zu 20% bei Diagnosestellung), klavikuläre und zervikale Lymphknotenvergrößerungen in der klinischen Untersuchung (bis zu 30% bei Diagnosestellung) und neurologische Symptome

(bis zu 10% bei Diagnosestellung), die auf ZNS-Metastasen hinweisen können [Huber, 2006].

75% der Lungenkrebspatienten stellen sich initial mit Symptomen einer lokal schon weit entwickelten oder bereits metastasierenden Krankheitsphase vor, welche auf einen kurativen Therapieansatz nicht mehr anspricht [Molina et al., 2006]. Diese traurige Statistik hat zur Folge, dass Screeningmethoden für Hochrisikopatienten schon lange Gegenstand der Forschung sind. Jedoch konnte bis jetzt eine Reduktion der Mortalität am Lungenkarzinom durch regelmäßige Präventionsuntersuchungen nicht festgestellt werden und wird deswegen auch nicht von Fachgesellschaften empfohlen [Goeckenjan et al., 2010].

Der Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom beginnt mit einer sorgfältigen Anamnese, die besonders familiäre Krebsbelastung, eventuelle berufliche Kanzerogenexposition und Risikofaktoren wie Rauchen berücksichtigt. Des Weiteren werden hier bereits Hinweise auf eine mögliche Metastasierung gesucht sowie der physische Gesamtstatus des Patienten beurteilt. Der Krankengeschichte schließt sich die klinische Untersuchung an, mit besonderem Augenmerk auf Lymphknotenvergrößerungen. In einer Basislabordiagnostik werden dann das Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter auf Hinweise nach Metastasierung untersucht. Das initiale radiologische Verfahren der Wahl zur Abklärung eines Verdachts ist die Röntgenübersichtsaufnahme in zwei Ebenen. In fast allen Fällen schließt sich dem ein Kontrastmittel-CT von Thorax und Oberbauch an, indem sich vor allem Nebennieren und Leber als bevorzugte Metastasierungsziele beurteilen lassen. Des Weiteren lässt sich auch das Zielgewebe für die obligate Biopsie zur Diagnosesicherung genauer lokalisieren. Die Gewebeentnahme selber erfolgt dann meist mittels Bronchoskopie, Medianoskopie oder durch perkutane Nadelaspiration.

**Staging und Prognose des NSCLC** Steht die Diagnose NSCLC fest, ist es das Ziel, jedem Patienten eine auf seine Krankheit individuell zugeschnittene Therapie zukommen zu lassen. Man will unterscheiden, ob dem Patienten ein kurativer Therapieansatz mit Resektion des Tumors hilft seine Prognose zu verbessern oder ob zum Beispiel Fernmetastasen eine Operation obsolet machen und ein „patientenfreundlicheres“ Therapieregime gewählt werden sollte. Bei dieser Beurteilung haben sich bis jetzt eigentlich nur drei Faktoren bewährt: Tumorausbreitung, Allgemeinzustand und Gewichtsverlust [Huber, 2006]. Die Tumorausbreitung wird nach dem Internationalen Staging System bewertet. Seit 2010 gilt hier die 7. Auflage der TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der UICC (siehe Tab. 1.1 und 1.2). Neben der oben genannten Primärdiagnostik fließen auch optionale Diagnoseverfahren mit ein, wie MRT-Schädel, Skelettszintigraphie oder Abdomensonographie. Letztere Verfahren wurden größtenteils durch die Positronen-Emissionstomographie abgelöst, da diese nicht zuletzt aus Gründen einer günstigen Kosten-Nutzen-Relation für das Staging des NSCLC „streng empfohlen“ wird [Weber et al., 2003].

**Therapie des NSCLC** Bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen hängt die Wahl der Therapie vom Stadium der Krebserkrankung und von patientenspezifischen Faktoren wie Allgemeinzustand, Alter und Lungenfunktion ab. Patienten mit hoher Beeinträchtigung

<b>T (Primärtumor)</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis maligner Zellen im Sputum/in der Bronchialspülung, die weder bildgebend noch in der Bronchoskopie sichtbar sind
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor $\leq 3$ cm in seinem größten Durchmesser, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura ohne eine Infiltration proximal eines Lappenbronchus
<b>T1a</b>	Tumor $\leq 2$ cm in seinem größten Durchmesser
<b>T1b</b>	Tumor $> 2$ cm und $\leq 3$ cm in seinem größten Durchmesser
<b>T2</b>	Tumor $> 3$ cm und $\leq 7$ cm bzw. mit einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltration des Hauptbronchus, <math>\geq 2</math> cm distal der Carina</li> <li>- Infiltration der viszeralen Pleura</li> <li>- Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung, die sich bis zur Hilusregion ausbreitet, jedoch nicht bis zur Lunge</li> </ul>
<b>T2a</b>	Tumor $> 3$ cm aber $\leq 5$ cm
<b>T2b</b>	Tumor $> 5$ cm aber $\leq 7$ cm
<b>T3</b>	Tumor $> 7$ cm oder Tumor mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumore des Sulcus Superior), Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus $< 2$ cm distal der Carina, jedoch ohne Beteiligung selbiger; oder Tumor mit assoziierter Atelektase oder obstruktiver Pneumonitis der gesamten Lunge; oder getrennte(r) Tumorherd(e) im gleichen Lappen
<b>T4</b>	Tumor jeglicher Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; oder getrennter Tumorherd in anderem ipsilateralen Lappen
<b>N (regionäre Lymphknoten)</b>	
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in ipsilateral peribronchialen und/oder in ipsilateralen hilären LK und intrapulmonalen LK, einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors
<b>N2</b>	Metastasen in ipsilateral-mediastinalen und/oder in subcarinalen LK
<b>N3</b>	Metastasen in kontralateral-mediastinalen, kontralateral-hilären, ipsilateral bzw. kontralateral-skalenischen oder supraklavikulären LK
<b>M (Fernmetastasen)</b>	
<b>MX</b>	Auftreten von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
<b>M1a</b>	Getrennte(r) Tumorherd(e) in kontralateralem Lappen; Tumor mit Pleuraherden oder malignen Pleura- oder Perikarderguss
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen

Tabelle 1.1: TNM-Klassifikation der Lungenkarzinome nach IASLC 2007, angepasst nach Goldstraw et al. [Goldstraw et al., 2007]

	<i>Okkultes Karzinom</i>	TX	N0	M0
Stadium	<b>0</b>	Tis	N0	M0
Stadium	<b>IA</b>	T1a, b	N0	M0
	<b>IB</b>	T2a	N0	M0
Stadium	<b>IIA</b>	T1a, b	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N0	M0
	<b>IIB</b>	T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium	<b>IIIA</b>	T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
		T4	N0, N1	M0
	<b>IIIB</b>	T4	N2	M0
		Jedes T	N3	M0
Stadium	<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1a, b

Tabelle 1.2: Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms nach IASLC 2007, angepasst nach Goldstraw et al. [Goldstraw et al., 2007]

durch ihre Krebserkrankung oder ihre Komorbiditäten sind möglicherweise nicht in der Lage, eine chirurgische Resektion zu überstehen. Man bezeichnet diese Patienten als „funktionell inoperabel“. Da wesentliche Einschränkungen neben kardiovaskulären oder hepatischen Problemen meist pulmonaler Art sind, ist präoperativ eine Lungenfunktionsdiagnostik obligat. Gegebenenfalls wird diese erweitert durch eine Spiroergometrie oder Lungenperfusionsszintigraphie [Huber, 2006].

Ist eine adäquate kardiopulmonare Reserve gegeben, erfolgt bei Stadium I und II eine radikale Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie in kurativer Absicht [Goeckenjan et al., 2010]. Es werden dabei 5-Jahres-Überlebensraten von 69-89% für Stadium IA [Mountain, 1997] und 52-75% für Stadium IB [Okada et al., 2004] erzielt. Für Stadium II werden Kontrollraten von 40-60% beobachtet [Huber, 2006]. Aufgrund dieser relativ schlechten Prognose sollten Patienten ab Stadium II eine adjuvante, cisplatinbasierte Chemotherapie erhalten (Empfehlungsgrad A) [Goeckenjan et al., 2010]. Im Stadium IIIA wird das gleiche Therapieschema angewandt, jedoch erfolgt meist noch eine zusätzliche Bestrahlung des Mediastinums. Patienten im Stadium IIIA mit ausgeprägter Lymphknotenmetastasierung (N2) und Patienten im Stadium IIIB werden einer definitiven Radio-/Chemotherapie zugeführt. Da Patienten mit den Stadien IIIB/IV therapieunabhängig ein medianes Überleben von 8-12 Monaten aufweisen, verschiebt sich hier das primäre Therapieziel auf eine Verbesserung der Lebensqualität durch adäquate Behandlung der Symptome und eine Verlängerung der Lebenszeit. Als Standardtherapie wird hier eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie eingesetzt [Goeckenjan et al., 2010].

Spricht die prätherapeutisch durchgeführte Lungenfunktionsprüfung gegen eine Opera-

tion, so ist bei lokal begrenzten Tumorstadien die definitive Strahlentherapie Mittel der Wahl. In den letzten Jahren scheint sich hierbei die stereotaktische Hochpräzisionsbestrahlung als effektivste Methode zu etablieren. Das folgenden Kapitel stellt das Konzept dieses Behandlungsverfahrens vor.

## 1.2 Stereotaktische Radiotherapie

**Physikalischer Hintergrund** Grundlage der Strahlentherapie ist die Wirkung ionisierender Strahlung auf biologische Gewebe. Es wird die Energie der Strahlung vom Gewebe absorbiert. Bei Photonenstrahlung geschieht dies hauptsächlich über drei unterschiedliche Phänomene: Photo-, Compton- und Paarbildungseffekt. Alle drei Mechanismen können zu einer Ionisation von Atomen oder Molekülen führen.

An organischem Gewebe zeigt sich die Wirkung der Strahlung in der Modifikation biologisch aktiver Moleküle, wie DNA, Membranmoleküle und Enzyme, wobei es entweder zu einer direkten Ionisation kommt oder Moleküle durch sogenannte indirekte Schäden verändert werden. Insbesondere die Defekte der DNA sind für den weiteren Bestand der Zellen maßgeblich. Ab einem gewissen Grad kommt es zum Erliegen der Teilungsfähigkeit, was funktional den Tod der Zelle bedeutet. Bei der klinisch-therapeutischen Bestrahlung ist dies der wesentliche Zielpunkt.

**Strahlenbiologische Grundlage** Sieht man sich die Schädigungen am Erbgut genauer an, lassen sich gemäß der Anatomie der DNA Einzelstrangschäden von Doppelstrangbrüchen (DSB) unterscheiden. Im Rahmen der ständigen natürlichen Strahlenexposition während der Evolution entwickelten Zellen unterschiedliche Mechanismen, diese Schäden der DNA zu beheben. Es handelt sich um verschiedene Formen der enzymatischen Reparatur. Defekte am Einzelstrang werden durch die Basenexzisionsreparatur mittels der Vorlage des unversehrten komplementären DNA-Strangs effektiv und schnell behoben. Etwas komplexer gestaltet sich die Reparatur von Doppelstrangbrüchen, welche somit als entscheidend für das Ausmaß der Strahlenwirkung an der Zelle gelten. Bekannt sind hierbei zwei sehr unterschiedliche Mechanismen, das sogenannte „nichthomologe Endjoining“ (NHEJ) und die Homologe Rekombination. Letztere wird im Gegensatz zum NHEJ als fehlerarm angesehen, kann jedoch nur in bestimmten Phasen des Zellzyklus durchgeführt werden [Hall and J., 2006]. Dies hat zur Konsequenz, dass eine Vielzahl der Doppelstrangschäden mittels NHEJ fehlerhaft ausgebessert werden und Mutationen somit im Erbgut fixiert werden. Die eigentliche Manifestation dieser Schäden erfolgt jedoch meist erst bei der darauffolgenden Zellteilung, sodass die Strahlenwirkung auch von der Teilungsrate der Zelle abhängt. Es werden deshalb zwei Arten von Geweben unterschieden: Zellen oder Zellverbände, in denen die Erneuerung nur sehr langsam abläuft, wie zum Beispiel Lungen- oder Nierengewebe, nennt man spät reagierendes Gewebe. Dem gegenüber stehen akut- oder früh reagierende Gewebe, welche sich durch eine hohe Teilungsfrequenz auszeichnen und bei denen der DNA-Schaden schneller zum Tragen kommt. Beispiele solcher Erneuerungsgewebe sind die Haut, Schleimhäute oder aber auch Tumore. [Michael et al., 2006]

**Methoden zur Schonung von Normalgewebe** Der Versuch Bestrahlungsfolgen auf zellulärer Ebene zu erklären wird unter dem Begriff „Target-Zell-Hypothese“ zusammengefasst [Michael et al., 2006]. Ein darin beschriebenes Phänomen, welches von grundlegender Bedeutung für eine gewebeschonende Bestrahlung ist, nennt sich Akkumulationsprinzip. Es handelt sich hierbei um „die Zunahme des biologischen Effekts [...] je

Dosisinkrement mit steigender Dosis“ [Michael et al., 2006, S.14]. Mit anderen Worten, erhöht man die Dosis der Bestrahlung, resultiert eine unverhältnismäßig größere Strahlenschädigung an den Zellen. Diese Nichtlinearität zwischen Dosis und Strahlenwirkung wird derzeit am besten durch das Linear-quadratische Modell erklärt. Das Phänomen der Akkumulation wird demzufolge durch Interaktionen zwischen den einzelnen Schädigungen hervorgerufen. Entstehen die Schädigungen jedoch verteilt über einen längeren Zeitraum, wie das bei einer Fraktionierung der Bestrahlung der Fall ist, wird der Zelle Zeit gelassen, die einzelnen Defekte zu reparieren, bevor sie mit anderen DNA-Schäden interagieren können. Der Effekt der Akkumulation wird somit relativiert und das Gewebe durch die modifizierte Dosisapplikation der Fraktionierung geschont. Bei der Fraktionierung wird die Gesamtdosis in mehrere Einzeldosen aufgeteilt. Das Überleben einer Zellpopulation ist höher, wenn die Bestrahlungsdosis fraktioniert in zwei oder mehr Sitzungen verabreicht wird [Hall and J., 2006]. Genannt wird dieses Phänomen der Erholung „sublethal damage recovery“ (SLDR). In Experimenten wurde gezeigt, dass je nach Gewebeart die SLDR eine unterschiedliche Rolle spielt. Während die SLDR bei frühreagierendem Gewebe und somit auch Tumoren einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Strahlenwirkung hat, profitieren spätreagierende Gewebe von der SLDR erheblich [Hall and J., 2006]. Ob dieser Unterschied im Erholungseffekt den einzigen Grund für die selektive Schonung von spätreagierendem Gewebe darstellt, ist fraglich. Die endgültige Erklärung für die unterschiedliche Wirkung der Fraktionierung auf spätreagierendes Normalgewebe und Tumorgewebe fehlt derzeit noch. [Michael et al., 2006] Es ist anzunehmen, dass neben der SLDR auch Faktoren wie der Sauerstoffgehalt der Zelle, Zellzyklus und Proliferation (Repopulierung) eine wichtige Rolle spielen [Michael et al., 2006; Nias, 1998]. Doch auch wenn die endgültige theoretische Erklärung noch aussteht, wird seit langem die Fraktionierung erfolgreich als Methode zur Schonung von Normalgewebe angewandt, selbst wenn sie einige Nachteile impliziert. So kann es in den bestrahlungsfreien Intervallen zu einer so genannten Repopulierung der Tumorzellen kommen, welche von den teilungsfähigen, nicht abgetöteten Tumorfractionen ausgeht. Um diesem Problem entgegen zu wirken, lässt sich die Dosis der einzelnen Fraktionen erhöhen. Konsekutiv resultiert eine höhere Strahlenbelastung des umliegenden Normalgewebes. Wichtig ist hierbei die Einhaltung der Toleranzgrenzen strahlensensibler Organe, so genannter Risikoorgane. Es wird also immer ein Kompromiss zwischen Tumorkontrollwahrscheinlichkeit durch Dosiserhöhung und Schaden am Normalgewebe eingegangen. [Michael et al., 2006]

Neben der radiobiologischen Fraktionierungsmethode, bei der die Risikoorgane innerhalb des Bestrahlungsfeldes liegen, kann auch durch „topographische Präzision“ gesundes Gewebe geschont werden, indem das Bestrahlungsfeld Risikoorgane ausschließt [Wulf et al., 2006]. So wird bei der konformalen Strahlentherapie aus verschiedenen Richtungen bestrahlt, wobei in der Überschneidungszone der Bestrahlungsachsen ein Großteil der Gesamtdosis deponiert wird und umliegendes Gewebe lediglich mit einem Teil der Dosis einer Bestrahlungsachse belastet wird. Es findet also eine Fokussierung der Bestrahlung auf das Tumolvolumen statt, unter gleichzeitiger Schonung des umliegenden normalen Gewebes. Dies bietet die Möglichkeit der Dosisescalierung mit konsekutiver besserer Tumorkontrolle, bei gleichzeitig geringerer Rate an Nebenwirkungen [Grosu et al., 2005].

**Nebenwirkungen** In der Strahlentherapie werden generell akute von chronischen Nebenwirkungen unterschieden. Zu ersteren kann es oft wenige Stunden nach der Bestrahlung kommen. Beobachtet werden Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen und leichte Schmerzen [Wulf et al., 2006]. Chronische Nebenwirkungen sind organspezifisch. Je nach dem wo der zu bestrahlende Tumor liegt und welche Ausdehnung er einnimmt, sind umliegende Normalgewebe gefährdet. Jedoch ist auch die Gliederung der bestrahlten Normalgewebe hinsichtlich ihrer Funktion und Aufgabe im Organ von Bedeutung. Es existiert deshalb die Einteilung in „parallele“ und „serielle Risikoorgane“ [Wulf et al., 2006]. Organe wie die Lungen können einen partiellen Gewebeverlust verkraften, da es zu einer Kompensation durch das restliche gesunde Organewebe kommt. Im Hinblick auf mögliche Strahlenfolgen werden solche Organe deswegen als parallel benannt. Beispiele für entsprechende mögliche Folgeerscheinungen sind Fibrosen von Bronchien mit nachgeschalteter Atelektasenbildung oder radiogene Pneumonitiden. Dem gegenüber haben Schäden an seriellen Organen wie dem Ösophagus, der Trachea, den Hauptbronchien oder dem Rückenmark oft fatalere Folgen, da spezifische Funktionsausfälle nicht durch noch gesunde Organanteile ausgeglichen werden können. Beispiele sind hier Fisteln im Ösophagus, Blutungen oder Vernarbungen mit Stenosen.[Wulf et al., 2006]

**Bestrahlungsarten** Das Ziel der Strahlentherapie ist eine maximal mögliche Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bei gleichzeitig noch vertretbaren Nebenwirkungen. Um diesem Spannungsverhältnis gerecht zu werden, lassen sich zwei Ansätze in der Strahlentherapie von nicht-kleinzelligen Lungentumoren unterscheiden:

In der konventionellen Strahlentherapie bedient man sich der Fraktionierung und verabreicht viele Einzeldosen über einen längeren Zeitraum auf ein größeres Bestrahlungsfeld. Tumorkontrollraten werden in den Literaturanalysen von Jeremic et al. [Jeremic et al., 2002] und Sibley et al. [Sibley, 1998; Sibley et al., 1998] mit 40-70% angegeben. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten kamen in diesen Analysen nur auf 10-30%.

Eine „mit den technischen Möglichkeiten fortschreitende Erweiterung des strahlentherapeutischen Methodenarsenals“ [Wulf et al., 2006] ist die hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) oder Körperstammstereotaxie. Dieser Ansatz arbeitet mit einem tumorbiologisch adaptierten Fraktionierungskonzept, bei dem in wenigen Fraktionen hohe Einzeldosen appliziert werden. Die somit erreichten kumulativen Gesamtdosen liegen meist bei über 100 Gy in 2 Gy Äquivalent, so dass es zu einer Vernichtung aller klonogenen Tumorzellen kommt und somit eine Repopulierungswahrscheinlichkeit sehr gering wird. Bei diesen biologisch sehr hohen Gesamtdosen muss jedoch der Ausschluss von gesundem Gewebe aus dem Bestrahlungsfeld gewährleistet sein. Eine maximale Präzision der Bestrahlung mit einem steilen Dosisabfall am Rande des Zielvolumens ist daher von entscheidender Bedeutung. Da diese unbedingte Genauigkeit technisch besser an einem unbewegten Bestrahlungsziel zu erreichen ist, konnte die Stereotaktische Bestrahlung anfangs nur für intrakranielle Tumore verwendet werden. Hierbei kann die Fixierung der Schädelkalotte fast gänzlich zur Immobilisierung intrazerebraler Strukturen dienen. Bestrahlungen am Körperstamm hingegen waren früher wegen Organbewegungen auf Grund von Atmung oder unterschiedlichen Füllständen der Hohlorgane nicht möglich. Erst neuere technische Entwicklungen wie z.B. Bildgebung am Bestrahlungsort, Atemtriggerung und Präzisionslagerung des Patienten machen ei-

ne Erweiterung der Indikationsstellung der stereotaktischen Radiotherapie möglich. Sie wird heutzutage erfolgreich bei Tumoren der Lunge und Leber eingesetzt. Insbesondere in der Therapie des inoperablen NSCLC in den frühen Stadien I und II wird sie der konventionellen Strahlentherapie vorgezogen. [Wulf et al., 2006; Michael et al., 2006]

**Technische Voraussetzungen** Um die angesprochene Präzision in der stereotaktischen Strahlentherapie zu gewährleisten, bedarf es einiger technischer Voraussetzungen. So wird bei der Patientenlagerung ein System mechanischer Bauchpressen zur Minimierung der Atembeweglichkeit eingesetzt. Weitere Ausgleichsmethoden der Atmung sind „neuartige Tracking- und Gatingverfahren“ [Oertel et al., 2010], die zu einer möglichst hohen Bequemlichkeit, Stabilität und Reproduzierbarkeit der Patientenlagerung führen sollen.

Essentiell für die heutige Radiotherapie ist die dreidimensionale konformierte Bestrahlung. Wie oben schon erklärt, liegt dabei das zu bestrahlende Gewebe im Überschneidungszentrum mehrerer aus unterschiedlichen Richtungen kommenden Strahlen. Durch die multiplen Einstrahlrichtungen wird umliegendes Gewebe nur mit einem geringen Teil der Gesamtdosis belastet. Damit immer das gleiche Gewebe bei jeder Sitzung bestrahlt wird, muss überprüft werden, ob die Lage des Isozentrums relativ zum Zielvolumen korrekt ist. Erreicht wird dies mittels einer sogenannten Verifizierungs-CT-Aufnahme nach Lagerung des Patienten direkt am Linearbeschleuniger. Diese gewährleistet die exakte Reproduzierbarkeit des Bestrahlungsfeldes bei jeder neuen Fraktion.

Hinsichtlich der Präzision des Linearbeschleunigers werden Isozentrumsgenauigkeiten von ca. 1-1,5 mm [Wulf et al., 2006, S.9] erzielt. Des Weiteren muss der Linearbeschleuniger eine ausreichend hohe Dosisleistung aufbringen können, um Bestrahlungs- und somit die Immobilisationsdauer des Patienten so kurz wie möglich zu halten. Eine hohe Dosisleistung vermindert also das „Risiko einer intrafraktionalen Dislokation“ [Wulf et al., 2006]. [Michael et al., 2006]

**Bestrahlungsplanung und Durchführung** Die Daten für die individuelle Bestrahlungsplanung werden mittels CT – maximale Schichtdicke 5 mm – gewonnen und bei Bedarf durch Kontrastmittelanwendung, MRT oder PET, erweitert. Die Segmentierung der Tumormasse und der umliegenden Risikoorgane erfolgt manuell im Lungenfenster oder neuerdings auch semiautomatisch. Das in den Aufnahmen makroskopisch sichtbare Tumorgewebe wird *Gross Target Volume (GTV)* genannt. Das so genannte *Clinical Target Volume (CTV)* umfasst das GTV, wobei die vermutete mikroskopische Tumorfiltration addiert wird. Trägt man der residuellen Atembeweglichkeit des Zielvolumens mittels eines weiteren Sicherheitsaumes Rechnung, ergibt sich das *Planning Target Volume (PTV)* [Nestle et al., 2009].

## 1.2. Stereotaktische Radiotherapie

Studie	Jahr	Pat.zahl	Tumorstad.	Ergebnisse
Zimmermann et al. [Zimmermann et al., 2005]	2004	51	I	Lokale Tumorkontrolle nach 12 Mo.: 100% nach 24 Mo.: 87% Krankheitsspez. Überleben nach 12 Mo.: 84% nach 24 Mo.: 72%
Wulf et al.[Wulf et al., 2004]	2004	20	I - II	Lokale Tumorkontrolle: 92%
Nyman et al. [Nyman et al., 2006]	2005	45	I	Krankheitsspez. Überleben nach 12 Mo.: 88% nach 24 Mo.: 83% nach 36 Mo.: 67% nach 60 Mo.: 41%
Zimmermann et al [Zimmermann et al., 2006]	2006	68	I	Lokale Tumorkontrolle nach 12 Mo.: 96% nach 24 Mo.: 88% nach 36 Mo.: 88% Krankheitsspez. Überleben nach 12 Mo.: 96% nach 24 Mo.: 82% nach 36 Mo.: 73%
Hoopes et al. [Hoopes et al., 2007]	2007	58	I	Lokale Tumorkontrolle nach 36 Mo.: 74,8%
Lagerwaard et al. [Lagerwaard et al., 2008]	2008	206	I	Lokale Tumorkontrolle nach 12 Mo.: 98% nach 24 Mo.: 93% Krankheitsspez. Überleben nach 12 Mo.: 83% nach 24 Mo.: 68%
Baumann et al. [Baumann et al., 2009]	2009	57	I	Krankheitsspez. Überleben nach 12 Mo.: 93% nach 24 Mo.: 88% nach 36 Mo.: 88% Lokale Tumorkontrolle nach 36 Mo.: 92%
Fakiris et al. [Fakiris et al., 2009]	2009	70	I	Lokale Tumorkontrolle nach 36 Mo.: 88,1% Krankheitsspez. Überleben nach 36 Mo.: 81,7%
Vahdat et al. [Vahdat et al., 2010]	2010	20	I	Lokale Tumorkontrolle nach 24 Mo.: 95%
Timmerman et al. [Timmerman et al., 2010]	2010	55	I	Lokale Tumorkontrolle nach 36 Mo.: 90,6% Krankheitsspez. Überleben nach 36 Mo.: 55,8%
Turzer et al. [Turzer et al., 2011]	2011	36	I	Lokale Tumorkontrolle nach 12 Mo.: 100% Krankheitsspez. Überleben nach 12 Mo.: 83%
Andratschke et al. [Andratschke et al., 2011]	2011	92	I	Lokale Tumorkontrolle nach 12 Mo.: 89% nach 36 Mo.: 83% nach 60 Mo.: 83% Krankheitsspez. Überleben nach 12 Mo.: 93% nach 36 Mo.: 64% nach 60 Mo.: 48%

Tabelle 1.3: Ergebnisse SBRT-Studien

Um aus dem definierten Zielvolumen schließlich einen Bestrahlungsplan zu bekommen, bedarf es komplexer Dosisberechnungsalgorithmen, die aus einer Feldanordnung eine zu erwartende Dosisverteilung berechnen. Bezüglich der Fraktionierungs-Schemata gibt es in der Fachliteratur keinen Konsens, da alle Varianten ähnlich gute Resultate erzielen. Entscheidend scheint hier allein die Gesamtdosis zu sein. Zur interinstitutionellen Vergleichbarkeit und besseren Abschätzung der biologischen Wirkung können die Bestrahlungsdosen in die „biologisch effektive Dosen“ (BED) umgerechnet werden. Die hierbei verwendete Formel lautet:

$$BED_{Gy} = nd \left( 1 + d/(\alpha/\beta) \right)$$

Die BED ist gleichzeitig ein wichtiges Instrument zur Qualitätskontrolle, welche für eine sichere Anwendung der SBRT unverzichtbar ist. [Wulf et al., 2006; Michael et al., 2006]

**Tumorkontrollwahrscheinlichkeiten bei der SBRT** Werden in der SBRT biologisch effektive Dosen von über 100 Gy appliziert, resultieren lokale Tumorkontrollraten bei Tumoren von Lunge und Leber von 80% und mehr, bei gleichzeitig sehr niedriger Nebenwirkungsrate. Tabelle 1.3 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse der aktuellen Studienlage bezüglich SBRT als Therapie bei Stadium I und II NSCLC-Patienten.

## 1.3 Positronen-Emissions-Tomographie

**Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie** Die eben gezeigte hochpräzise Bestrahlungstherapie verlangt nach einer ebenso exakten Definition des Zielvolumens. Zur genauen Darstellung der Morphologie des Tumors dienen CT und MRT mit hoher Auflösung und gutem Kontrast. Doch ist dies für eine adäquate Therapieplanung meist nicht ausreichend. Vielmehr möchte man Tumorgewebe von pathologischem, nicht malignem Gewebe wie Ödem, Atelektasen, Verwachsungen oder ähnlichem abgrenzen [Krause et al., 2007]. Seit einigen Jahren stehen hier so genannte biologische bildgebende Verfahren zur Verfügung. Allen voran hat sich die Flour-Desoxy-Glukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) bzw. die neuere Hybrid-FDG-PET einen Namen gemacht. Grosu et al. bewerteten im Jahre 2005 13 Studien zur Rolle der FDG-PET im Vergleich zum alleinigen CT in GTV- und PTV-Definition für Radiotherapie bei Lungenkrebs. Alle untersuchten Studien kamen zum Ergebnis, dass FDG-PET essentielle Informationen mit signifikanten Konsequenzen für den Bestrahlungsplan lieferten. Bei 30-60% der Patienten führten die gewonnen Informationen zu einer Änderung des Bestrahlungsfeldes [Grosu et al., 2005]. Zielvolumina wurden demnach entweder erweitert, weil zusätzliche Tumore identifiziert wurden, oder verringert, wenn Gewebe als benigne erkannt wurden [Ciernik et al., 2003; Nestle et al., 1999]. Die Radiation Therapy Oncology Group empfiehlt das kombinierte PET/CT für GTV-Definition sowohl bei konventioneller Radiotherapie als auch bei IMRT (Intensitätsmodulierter Strahlentherapie) als standardmäßiges Verfahren [Chapman et al., 2003]. Zu erwähnen ist hier, dass bei Anwendung der PET/CT die eigentliche Zielvolumendefinition immer noch dem behandelnden Arzt unterliegt, und eine einheitliche Standardisierung fehlt [Krause et al., 2007]. Weit etablierter ist die Positronen-Emissions-Tomographie jedoch im prätherapeutischen

Staging des NSCLC und der daraus resultierenden Therapieplanung. Gambhir et al. untersuchten 53 klinische Studien (insgesamt 4005 Patienten), die die Rolle der FDG-PET beim Staging von Lungenkrebs bewerteten. Die metabolische Bildgebung schnitt dabei mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 91% signifikant besser ab als die herkömmliche CT (Sensitivität 64% und Spezifität 74%) [Gambhir et al., 2001]. Van Tinteren et al. fanden in einer prospektiven Multicenterstudie heraus, dass mittels PET/CT-Staging eine von fünf unnötigen Operationen vermieden werden kann [van Tinteren et al., 2002]. Neuere Studien belegen diesen Benefit der PET/CT im Lungenkrebsstaging [Fischer et al., 2009], weisen jedoch drauf hin, dass die Methode oftmals falsch positive Ergebnisse erzielt, und deswegen eine Pathologische Absicherung trotzdem indiziert ist [Maziak et al., 2009].

Doch die Positronen-Emissions-Tomographie bietet weitaus mehr als nur eine Entscheidungshilfe bei der Frage, Tumor oder nicht Tumor. Neben ihren qualitativen Ergebnissen liefert das Verfahren auch quantitative Messresultate, welche Informationen über die Stoffwechselrate von malignem Gewebe liefern. Das heißt, dass zusätzlich zur bloßen Identifizierung einer Tumorerkrankung, auch Informationen über deren Volumen und Speicherverhalten gewonnen werden. Es wird damit dem Tumor ein neuer Charakterzug gegeben, der möglicherweise Rückschlüsse auf Verhaltensmuster erlaubt. Das Ziel ist deshalb, „die Aktivität und die Aktivitätskonzentration erkannter Läsionen absolut und relativ zu quantifizieren“ [Geworski, 2003]. Voraussetzung für die Quantifikation von Aktivitätskonzentrationen ist ein linearer Zusammenhang zwischen gemessenem Signal und korrespondierender Glukoseaufnahme des Gewebes. Um mögliche Einflussfaktoren, modifizierende Größen oder grundsätzlich die Leistungsfähigkeit des Bildgebungsverfahrens abschätzen zu können, wird im Folgenden auf die physikalischen und technischen Grundlagen der PET eingegangen.

**Funktionsweisen der Positronen-Emissions-Tomographie** Im Jahre 1930 beschrieb Otto Heinrich Warburg den erhöhten Glukosestoffwechsel in malignen Tumorzellen [Warburg, 1931, 1956]. Markiert man nun Glukose mit dem radioaktiven Fluor-18 Isotop so erhält man das Radiopharmakon 2'-[<sup>18</sup>F]-Fluor-2'-Desoxy-D-Glukose (FDG) (Abb. 1.1). Der Organismus unterscheidet meist nicht zwischen der markierten Glukose und seinem nichtradioaktiven Pendant.

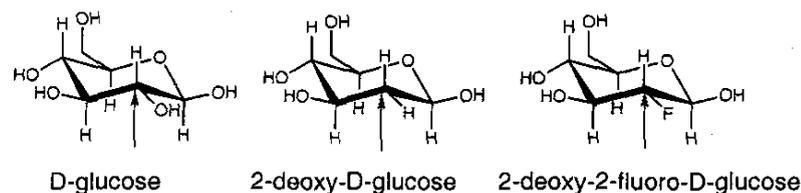


Abbildung 1.1: Es ist die Struktur von D-Glukose, 2-desoxy-D-Glukose und FDG (von links nach rechts) dargestellt [Fowler and Ido, 2002].

Die markierte Glukose wird über Glukosetransporter in die Zellen aufgenommen und dort durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert. Im Gegensatz zur natürlichen Glukose

kann die FDG nicht weiter verstoffwechselt werden und akkumuliert deshalb im Zellinneren, genannt „trapping“. Es besteht hierbei eine Proportionalität zwischen Akkumulation und Glukoseverbrauch [Krause et al., 2007].

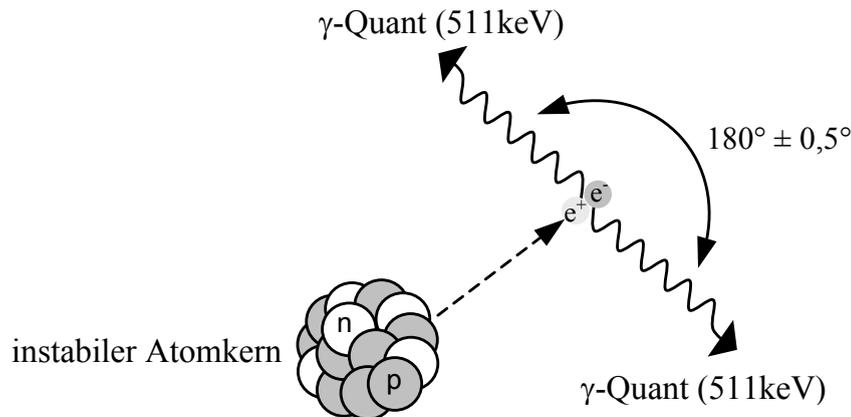


Abbildung 1.2: Paarvernichtung des emittierten Positrons ( $e^+$ ) mit einem Elektron ( $e^-$ ) (P= Proton, N= Neutron,  $\gamma$  = Strahlung) [Geworski, 2003]

Um die Aktivität der akkumulierten FDG zu messen, macht man sich das physikalische Phänomen des  $\beta^+$ -Zerfalls zunutze. Ein Proton im Kern des radioaktiven Tracers wandelt sich spontan in ein Neutron um. Es resultiert eine Emission eines Positrons und eines Neutrinos. Die mittlere Reichweite des Positrons im Gewebe des Körpers ist vergleichbar mit der im Wasser und beträgt circa 1 mm [Krause et al., 2007]. Während dieser kurzen Laufzeit verliert das Positron durch Reaktionen mit der umliegenden Materie fast vollständig seine kinetische Energie. Wurde das Positron vollständig abgebremst, kommt es zu einer Materie-Antimaterie-Reaktion (Annihilation) mit einem Hüllelektron und es entstehen aufgrund der Energieerhaltung ( $E_{\gamma_1} = E_{\gamma_2} = m_e c^2 = 511 \text{ keV}$ ) zwei  $\gamma$ -Quanten von jeweils 511 keV. Infolge der Impulserhaltung werden sie in einem Winkel von  $180^\circ$  gegenläufig abgestrahlt (Abb. 1.2).

Die Idee der PET besteht darin, die zwei emittierten  $\gamma$ -Quanten mit gegenüberliegenden Detektoren eines Ringsystems innerhalb eines extrem kleinen Zeitfensters von 4-15 ns zu registrieren (Koinzidenzmessung). Es lässt sich dadurch eine Linie (line of response, LOR) zwischen den zwei Detektionsstellen definieren, auf der der Annihilationsort gelegen haben muss [Geworski, 2003]. Man spricht hierbei von einer „echten Koinzidenz“ (true coincidence), da eine physikalische Korrelation zwischen den beiden Ereignissen besteht.

Als Detektoren werden derzeit Szintillatoren aus Cer-aktiviertem Gadolinium-Oxyorthosilikat (GSO) oder Cer-aktiviertem Lutetium-Oxyorthosilikat (LSO) verwendet, welche die Energie der Gammaquanten in sichtbares oder UV-Licht umwandeln. Im nachgeschalteten Photomultiplier lösen die Szintillationslichtquanten aus der Kathode Elektronen aus, deren Anzahl in der Dynodenstruktur vervielfacht wird (Abb. 1.3). Das an der Anode abgegriffene elektrische Signal ist direkt proportional zur Energie des absorbierten  $\gamma$ -Quanten [Krause et al., 2007]. Wurde ein  $\gamma$ -Quant von seiner Flugbahn zwischen seinem Entstehungsort zum Detektor durch Wechselwirkung mit der Materie abgelenkt,

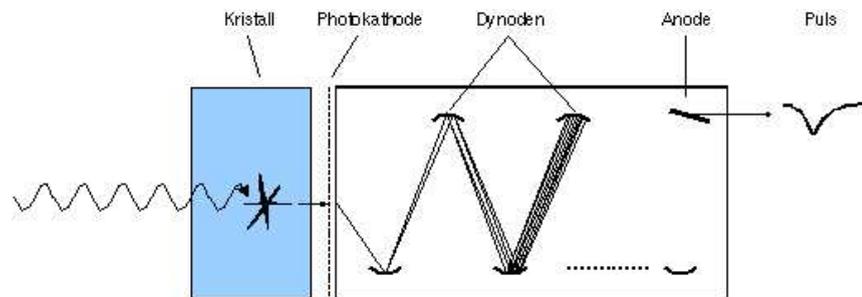


Abbildung 1.3: Detektion eines  $\gamma$ -Quantens im Szintillator mit in Reihe geschaltetem Photomultiplier [Schäfers, 2002]

deponiert er aufgrund der Compton-Streuung typischerweise eine niedrigere Energie im Detektor als 511 keV. Es lassen sich deshalb echte Koinzidenzen von Streukoinzidenzen (scattered coincidences) unterscheiden, und demnach Koinzidenzlinien vermeiden, die eine falsche Position des Annihilationsortes vortäuschen würden.

Ein weiteres Phänomen welches zu einer falschen LOR führen würde, sind zufällige Koinzidenzen (random coincidences). Es handelt sich hierbei um Photonen unterschiedlicher Entstehungsorte, die nur zufällig zu einem ähnlichen Zeitpunkt registriert werden. Durch die Wahl eines möglichst kleinen Koinzidenzzeitfensters lassen sich Zufallskoinzidenzen minimieren [Schäfers, 2002].

Aus dem gemessenen Datensatz von Koinzidenzlinien lässt sich mithilfe von Rekonstruktionsalgorithmen ein dreidimensionales Bild erstellen. Man verwendet hierfür iterative Rekonstruktionsverfahren. Physikalische Phänomene bzw. technische Schwächen bei der Datenakquisition lassen sich bei dieser Methode zum größten Teil heraus rechnen.

**Semiquantitative Tumormessung** Nach diesen Korrekturen und einer Kalibrierung des Systems erlaubt die PET nicht nur eine Lokalisation der Aktivität, sondern auch eine absolute Quantifizierung der Aktivitätsverteilung in Becquerel pro Volumeneinheit (Bq/ml) in vivo [Krause et al., 2007]. Um interindividuelle Vergleichbarkeit zu erlangen, ist in der Klinik eine semiquantitative Datenauswertungsmethode üblich, genannt Standardisierter Uptake Wert (SUV). Hierbei wird der Quotient aus regionaler Aktivitätskonzentration (z.B. mit der Einheit KBq/ml) zur Zeit T und injizierter Aktivität (z.B. mit der Einheit MBq) gebildet. Dies wird entweder auf das Körpergewicht (body weight, BW [g]), auf die Körperoberfläche (body surface area, BSA [m<sup>2</sup>]) oder auf die fettfreie Körpermasse (lean body mass, LBM [kg]) normiert:

$$SUV_{bw} = C_{Pet}(T) / (\text{Injected dose} / \text{Patient's weight})$$

Bezieht man sich auf das Körpergewicht, so bekommt man wie in der vorliegenden Studie eine Einheit von  $g/ml$ . Wäre die FDG gleichmäßig im Körper verteilt, würde man überall einen SUV von 1 messen. Ein SUV-Wert über 1 stellt Regionen mit gesteigerter Glukoseaufnahme dar, ein Wert unter 1 Regionen mit verminderter Glukoseaufnahme [Bar-Shalom et al., 2000].

Im Gegensatz zu anderen Quantifizierungsmethoden in der PET hat die SUV-Berechnung zwei entscheidende Vorteile: Sie ist rechnerisch einfach zu erlangen und benötigt bedeutend weniger Scanzzeit als etwa dynamische Untersuchungsverfahren [Weber et al., 1999]. Jedoch war die Reliabilität der SUV-Messung aufgrund ihrer Anfälligkeit gegenüber beeinflussender Faktoren oft Gegenstand von Diskussionen [Hamberg et al., 1994; Keyes, 1995; Huang, 2000]. Die wohl größte Schwäche ist die Abhängigkeit des Messergebnisses vom Untersuchungszeitpunkt nach Tracerinjektion. Aber auch Faktoren wie Glukoselevel [Hoekstra et al., 2000], Größe des Tumors [Eckelman et al., 2000], Statur des Patienten [Sugawara et al., 1999] und Geräteeinstellungen können interinstitutionell zu einer hohen Variabilität führen. Im Umgang mit SUV-Werten müssen diese Faktoren immer kritisch beurteilt werden. Auch ist auf eine Standardisierung der Untersuchungsprotokolle und Analysen zu achten, wobei insbesondere die Einhaltung der immer gleichen Zeitspanne zwischen Tracerapplikation und PET-Scan von entscheidender Bedeutung ist [Weber et al., 1999; Thie, 2004].

**Auflösung und Partialvolumeneffekt** Wie bei jedem anderen bildgebenden Verfahren auch, ist das Auflösungsvermögen der Positronen Emissions Tomographie von entscheidender Bedeutung. Es gibt den kleinstmöglichen, noch wahrnehmbaren Abstand zweier Punkte an. In der PET begrenzen physikalische Effekte das Auflösungsvermögen auf 1-2 mm. Als wichtigster Faktor sei hier die Flugbahn der Positronen genannt. Es handelt sich dabei um die Distanz, die die Positronen von dem eigentlichen Entstehungsort bis zur Annihilation zurücklegen. Zusätzlich zu den physikalischen Faktoren spielen noch technische Begebenheiten eine Rolle. Sie lassen das endgültige Auflösungsvermögen eines Positronen-Emissions-Tomographen derzeit auf 4-6 mm anwachsen [Krause et al., 2007].

Eine Folge des limitierten Auflösungsvermögens, die vom Tomographen selber nicht gelöst werden kann, ist der Partialvolumeneffekt (PVE). Kleinere Objekte decken dabei nur unvollständig den Detektorwinkel ab. Es resultieren artifiziell niedrig gemessene Volumina bei Läsionen, die kleiner als das Zwei- bis Dreifache der systemischen Ortsauflösung sind. Der Partialvolumeneffekt greift, wenn der Durchmesser des Objektes lediglich in einer Raumrichtung dieses Maß unterschreitet [Krause et al., 2007]. Bei einem angenommenen Ortsauflösungsvermögen von 6 mm würde der Partialvolumeneffekt also Objekte betreffen, die wenigstens in einer Raumrichtung weniger als 1,8 cm messen. Geht man nun von einer sphärischen Tumoraläsion aus, was bei den niedrigen NSCLC-Stadien eine durchaus realitätsnahe Schätzung darstellt, würde der PVE bei Tumorumfängen bis ca. 25 cm<sup>3</sup> die SUV-Messung beeinflussen.

**Möglichkeiten der SUV-Bestimmung und Tumorkonturierung** Für die Charakterisierung eines Tumors in einer PET-Untersuchung mittels der SUV-Messungen gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. Es können das Volumen des Tumors anhand seiner Stoffwechselrate bestimmt werden oder aber verschiedene Werte, die die FDG-Aufnahme des Tumors repräsentieren. Bei Letzterem ist die Methode des  $SUV_{max}$  verbreitet, bei dem das Voxel mit der höchsten Stoffwechselrate stellvertretend für die ganze Tumorregion steht. Alternativ dazu kann auch der Mittelwert der SUV-Werte aus allen Bildpunkten zur Beurteilung einer Tumorregion ermittelt werden, genannt  $SUV_{mwt}$ .

Soll ein Volumen anhand einer Aktivitätsmessung bestimmt werden, ergibt sich das Problem der Tumorkonturierung. Dabei stellt sich die Frage, anhand welcher Aktivitätswerte die Grenzen des Tumors definiert werden sollen. Zwei verschiedene Ansätze sind hier zu nennen. Einerseits kann die SUV-Schwelle, die die Abgrenzung von normalem Gewebe zu Tumorgewebe bestimmt, vom Signal-zu-Untergrund-Verhältnis abhängig gemacht werden, wie es Daisne et al. in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2003 vorschlugen [Daisne et al., 2003]. Eine andere Methode basiert auf der Fixierung von Schwellenwerten. Man kann sich hierbei auf konstante, absolute SUV-Werte beziehen, was im Allgemeinen Erfahrung wie einem SUV von 2,5 entspricht [Paulino and Johnstone, 2004; Nestle et al., 2009]. Oder aber es werden relative Schwellenwerte gebraucht, die alles Gewebe mit einer Aktivität über einem bestimmten Prozentsatz des SUV<sub>max</sub>, als Tumorgewebe definieren. Verbreitet ist hierbei der Gebrauch der 40%-Marke des SUV<sub>max</sub> [Erdi et al., 2002; Miller and Grigsby, 2002; Bradley et al., 2004]. Es wird dabei der maximale SUV-Wert des Tumors bestimmt, und anschließend alles Gewebe in das Zielvolumen eingeschlossen, das einen SUV-Wert höher als 40% aufweist.

## 1.4 Ziel der Arbeit

Patienten mit inoperablem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium T1-T2, N0, M0, kann derzeit mit der stereotaktischen Hochpräzisionsbestrahlung eine äußerst effektive und erfolgreiche Therapie angeboten werden. Obgleich diese neue Behandlungsmethode exzellente lokale Tumorkontrollraten liefert, und auch das klinische Staging unter Verwendung der FDG-PET deutlich verbessert wurde, ist die Überlebensprognose der Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung noch herabgesetzt. Die Hoffnung ist, mit einer Individualisierung der Therapieschemata, dies zu ändern. Dafür sind jedoch, zusätzlich zum derzeit gängigen Stagingsystem, neue Parameter zur besseren Abschätzung des Therapieerfolgs oder -misserfolgs von dringender Notwendigkeit. Als eine Möglichkeit bietet sich hier die Positronen Emissions Tomographie an, die eine Quantifizierung der Glukoseaufnahme von Tumorzellen erlaubt. Die Intensität der Stoffwechsel bzw. die Kinetik der Abnahme selbiger können eventuell Aufschluss über die Prognose und den Therapieerfolg geben.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob bei Patienten mit inoperablem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium I die prätherapeutische PET-Untersuchung Hinweise bezüglich des Überlebens oder Therapieversagens gibt. Anhand einer solchen möglichen prognostischen Wertigkeit wäre es möglich, frühzeitige Änderungen des Therapieregimes vorzunehmen und zu einer weiteren Individualisierung der NSCLC-Therapie beizutragen. So ließen sich Patienten identifizieren, die von einer zur Bestrahlung zusätzlichen Therapie in ihrem Überleben profitieren könnten. Bei anderen Patienten wiederum könnten überflüssige Therapiemaßnahmen vermieden werden. Eine derartige Einteilung der Patienten nach ihrem Risiko auf Tumorprogression könnte helfen, die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten effektiver auszuschöpfen und somit zu einer Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität in dieser Gruppe von Patienten führen.

## 2 Methoden

### 2.1 Das Patientenkollektiv

**Gesamtkollektiv** Von Dezember 2000 bis März 2010 wurde im Rahmen einer bereits publizierten Studie ein Kollektiv von 92 Patienten mit NSCLC (cT1-2, cN0,cM0, somit Stadium I) und stereotaktischer Bestrahlung beobachtet [Andratschke et al., 2011].

Gesamtkollektiv		
Anzahl der Patienten		92
Geschlecht	Weiblich	28
	Männlich	64
Alter (Jahre)	Median	75
	Range	53-93
Follow-up (Monate)	Median	21
	Spanne	3-87
NSCLC Histologie	Plattenepithelkarzinom	49
	Adenokarzinom	35
	Bronchoalveoläres Karzinom	2
	Nicht identifiziert	6
TNM-Stage	T1N0M0	31
	T2N0M0	61
Rezidive	Lokalrezidiv	10
	Mediastinale Lymphknotenmetastasen	15
	Fernmetastasen	19
Überleben	An Diagnose verstorben	25
	An sonstiger Ursache verstorben	29
Bestrahlungsdosis	Median	37,5 Gy
	Spanne	24-45 Gy

Tabelle 2.1: Patientendaten des ursprünglichen Gesamtkollektivs [Andratschke et al., 2011]

Patienten ab dem Jahre 2003 wurden prätherapeutisch anstatt mit normaler PET mit einem Hybrid-PET/CT-Scanner untersucht. Diese wurden in der vorliegenden Arbeit einer Subgruppenanalyse unterzogen. Die Beschreibung des Gesamtkollektivs sowie Bestrahlungsdaten sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

<b>Patientenbeschreibung</b>	
Anzahl der Patienten	45
Geschlecht	
Weiblich	14 (31,1%)
Männlich	31 (68,9%)
Alter bei Diagnose (Jahre)	
Median	77
Mittelwert	74
SD	8,2
Spanne	59-89
Follow-up (Monate)	
Median	22
Mittelwert	25
SD	17,8
Spanne	3-71
NSCLC Histologie	
Plattenepithelkarzinom	24
Adenokarzinom	18
Andere Entität/ Nicht identifiziert	3
TNM-Stage	
T1N0M0	15
T2N0M0	30
KPS	
Median	80
Spanne	60-90

Tabelle 2.2: Patientendaten des in der vorliegenden Studie verwendeten Kollektivs

**Patientenkollektiv** Das Kollektiv umfasst 45 Patienten, davon 14 (31,1%) weiblich und 31 (68,9%) männlich, die im Zeitraum von 2004 bis 2010 wegen eines inoperablen NSCLC am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, behandelt wurden (Tab 2.2). Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Behandlung zwischen 59 und 89 Jahre alt, im Mittel 74 ( $\pm 8$ ) Jahre. Das mediane Alter lag bei 77 Jahren. Bei allen 45 Patienten wurde histologisch ein nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom gesichert, davon 24 Plattenepithelkarzinome und 18 Adenokarzinome. Bei einem Patienten fand sich ein

<b>Therapiedaten</b>	
GTV (cm <sup>3</sup> )	
Median	21
Spanne	4-203
PTV (cm <sup>3</sup> )	
Median	66,4
Spanne	12-346
Gesamtdosis (Gy) (bezogen auf 60% Isodose)	
Median	37,5
Mittelwert	37,9
Spanne	24-45
Dosis pro Fraktion (Gy) (bezogen auf 60% Isodose)	
Median	12,5
Spanne	7-15
Anzahl der Fraktionen	
Median	3
Spanne	3-5

Tabelle 2.3: Bestrahlungsdaten des in der vorliegenden Studie verwendeten Kollektivs

Bronchioalveoläres Karzinom. Bei zwei Patienten war der phänohistologische Tumortyp nicht weiter differenzierbar. Klassifiziert waren die Tumore aller Patienten mit Stadium I, also ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen (N0, M0). 15 Patienten hatten ein T-Stadium von 1, 30 Patienten ein T-Stadium von 2. Der Differenzierungsgrad wurde bei 24 Patienten als G0, bei 11 Patienten als G2 und bei 10 Patienten als G3 eingestuft.

Die prätherapeutische Untersuchung beinhaltete bei allen Patienten eine körperliche Untersuchung, einen Lungenfunktionstest, eine Kontrastmittel-CT-Aufnahme von Thorax und Abdomen und einen FDG-PET/CT-Ganzkörper-Scan um mediastinale Lymphknotenmetastasen auszuschließen. Dabei wurde ein Karnowsky-Index von im Mittel 80 (Spanne: 60-100) ermittelt. Es gab keinerlei Ausschlusskriterien hinsichtlich Lungenfunktion.

Im Anschluss an den Diagnosealgorithmus unterliefen alle Patienten einer bronchoskopisch geführten Feinnadelaspiration (TBNA) für eine histologische oder zytologische Untersuchung. Im Falle eines negativen Resultats wurde eine CT-geführte Biopsie durchgeführt, um die Diagnose eines NSCLC zu belegen. War die Diagnose NSCLC mit Stadium 1, nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC), gesichert, gab es keinerlei Ausschlusskriterien hinsichtlich Tumorgöße, -lokalisation oder Lungenfunktion. In einem multidisziplinären Tumorboard wurde die Entscheidung über Inoperabilität des Patienten gefällt und die SBRT als Therapie festgelegt.

## 2.2 Stereotaktische Bestrahlung

SBRT war die einzige Behandlungsform bei allen Patienten nach Erstdiagnose. Die hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung folgte kurativer Intention, wobei Gesamtdosen zwischen 24 und 45 Gy, in 3-5 Fraktionen, innerhalb von 5-12 Tagen appliziert wurden (Tab. 2.3). Tumorgöße, -lokalisierung und Lungenfunktion bestimmten dabei die Wahl der Dosis- und Fraktionierungsschemata. So wurden periphere Tumore mit einem Durchmesser  $\leq 5$  cm mit 30-45 Gy in 3 Fraktionen bestrahlt. Tumore  $\geq 5$  cm oder Tumore nahe einer Pulmonalvene oder eines Bronchus erhielten 35-45 Gy in 4-5 Fraktionen. Das PTV komplett umfassend, wurden Dosen auf die 60%-Isodose verordnet.

Die Ruhigstellung des Patienten während der Therapie wurde durch Anwendung eines Immobilisationssystems aus Vakuummatratze und Unterdruckfolie (Medical Intelligence GmbH, Schwabmünchen, Deutschland) sicher gestellt. Eine Bauchpresse wurde zur Minimierung der Zwerchfellbewegung verwendet. Um die Atembewegung auf ein Minimum zu reduzieren, wurde den Patienten während der Behandlung reiner Sauerstoff zum Atmen gegeben.

Das Gross Tumor Volume (GTV) wurde anhand der im Lungenfenster sichtbaren Tumorkontur der CT-Planungsaufnahme festgelegt. Unter der Annahme, dass mikroskopisch sichtbare Areale von Residualtumor mit nur 30-40% der Isodose kontrolliert werden können, wurde das CTV dem GTV ohne zusätzlichen Rand gleichgesetzt. Um die Atemverschieblichkeit zu berücksichtigen, wurde anhand von CT-Aufnahmen (Untersuchung vor jeder Fraktion) ein Sicherheitssaum des Bestrahlungsfeldes bestimmt, der zum CTV dazu addiert wurde. Das somit definierte PTV wurde von der 60%-Isodose komplett umfasst.

## 2.3 Follow-up

Um strahlenbedingte Toxizität frühzeitig zu erfassen, wurden die Patienten während der Stereotaxie-Behandlung durch tägliche Untersuchungen überwacht.

Die Nachsorgeuntersuchungen fanden 4-6 Wochen, 4, 7 und 12 Monate nach Therapieende statt. Im Anschluss daran waren diese alle 6 Monate angesetzt. Sie beinhalteten eine Lungenfunktionsprüfung und ein Computertomogramm des Thorax. Akute toxisitätsbedingte Reaktionen wurden während der Radiotherapie und bis drei Monate im Anschluss daran anhand der Kriterien des National Cancer Institute CTCAE v3.0, evaluiert. Spätreaktionen wurden nach RTOG/EORTC-Kriterien klassifiziert. Bei Verdacht auf Progression der Tumorerkrankung in Form von regionalen Metastasen oder Fernmetastasen führte man weitere bildgebende Verfahren, wie FDG-PET, durch.

Bei einem Auftreten von Rezidiven war die Wahl der Zweittherapie hauptsächlich vom Allgemeinzustand des Patienten abhängig und wurde individuell angepasst. Lokalrezidive wurden teilweise palliativ chemotherapiert, teilweise rebestrahlt oder es wurde auf weitere Therapiemaßnahmen verzichtet.

Bestrahlung, Radiochemo- oder Chemotherapie stellten die Behandlung von neu aufgetretenen mediastinalen Lymphknotenmetastasen dar. Fernmetastasen wurden meist symptomatisch mittels Chemotherapie behandelt.

Die klinischen Endpunkte der Analyse einer prognostischen Wertigkeit der FDG-Aufnahme wurden wie folgt definiert:

<b>Gesamtüberleben</b>	Zeitintervall vom letzten Tag der SBRT bis zum Tod, egal welcher Ursache bzw. bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit
<b>Krankheitsspezifisches Überleben</b>	Zeitintervall vom letzten Tag der SBRT bis zum Tod als Ursache von Lungenkrebs oder Ende der Nachbeobachtungszeit
<b>Lokalrezidivfreies Intervall</b>	Zeitintervall vom letzten Tag der SBRT bis zum Auftreten einer Vergrößerung des Tumolvolumens um mehr als 25% im CT mit gleichzeitig gesteigerter metabolischer Aktivität im FDG-PET und/oder positivem Histologiebefund
<b>Mediastinales-metastatenfreies Intervall</b>	Zeitintervall vom letzten Tag der SBRT bis zum Ereignis eines neu aufgetretenen Größenprogresses eines mediastinalen Lymphknotens im CT-Befund bei gleichzeitig neuer Aktivitätssteigerung im FDG-PET Befund
<b>Fernmetastatenfreies Intervall</b>	Zeitintervall vom letzten Tag der SBRT bis zum Ereignis eines, betreffend der Lokalisation mit jeweiliger Untersuchungsmethode erfolgten Nachweises von NSCLC-Metastase
<b>Progressionsfreies Intervall</b>	Zeitintervall vom letzten Tag der SBRT bis zum Auftreten einer Zunahme des Tumolvolumens um mehr als 25% in der CT-Aufnahme, kombiniert mit einem Aktivitätsnachweis in der PET und/oder einer positiven Histologie
<b>Ereignisfreies Intervall</b>	Zeitintervall vom letzten Tag der SBRT bis zum Auftreten von Tumorwachstum im Sinne eines Lokalrezidivs, einer mediastinalen Lymphknotenmetastase oder einer Fernmetastase bzw. bis Patient an anderer Diagnose verstorben ist

## 2.4 Positronen-Emissions-Tomographie

**Untersuchungsprotokoll** Die prätherapeutischen PET-Aufnahmen wurden mit einem Biograph 16 PET-CT der Firma Siemens durchgeführt. Die Patienten mussten mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben. Bei jedem Patienten wurde das Blutglukoselevel gemessen. Dieses musste für die Studie unter einem Wert von 150 mg/dl liegen. Die intravenöse Tracerapplikation der  $^{18}\text{F}$ -FDG geschah 90 Minuten vor der Untersuchung mit einer Dosis von 1 MBq/kg Körpergewicht. Der PET-Ganzkörperscan wurde in Abhängigkeit der Körpergröße des Patienten in 6-8 Bettpositionen gemessen. In jeder Bettposition betrug die Scanzeit 2 Minuten. Alle Aufnahmen wurden unter Normalatmung durchgeführt.

**PET-Quantifikation** Die Datenauswertung der PET-Aufnahmen erfolgte mittels Siemens Software Syngo MMWP (Multi Modality Workplace), Version VE 36 A. Mit Unterstützung der Software wurden Tumorumfänge und Anreicherungsparameter semiautomatisch gemessen. Dabei erfolgte eine grobe manuelle Erfassung der sich mit FDG-anreichernden Tumorregion mittels 3D-ROI-Technik ("Region of Interest"). Aus der festgelegten Auswahl wurden SUVmean und SUVmax ermittelt. Die Einheit dieser SUV-Werte lässt sich definieren in  $\text{g/ml}$ . Die genauen Tumorgrenzen des so genannten „Volume of Interest“ (VOI) für die Volumenbestimmung wurden mittels SUV-Schwellenwerten bestimmt. So wurde zum einen der absolute SUV-Wert 2,5 als Schwellenwert genommen, zum anderen relative SUV-Werte, die 40% des maximalen SUV-Wertes im Tumor ausmachten. Jedes Voxel, das einen höheren SUV-Wert als den Schwellenwert der jeweiligen Methode aufwies, wurde als Tumorgewebe definiert und zum Tumorumfang hinzugezählt. Das Tumorumfang in der CT-Aufnahme wurde im Lungenfenster durch manuelle Auswahl bestimmt. Alle Tumorumfänge in dieser Arbeit beziehen sich auf die Einheit  $\text{cm}^3$ .

Das Total Glycolytic Volume (TGV) bezeichnet das Produkt aus SUVmean und Volumen gemessen im CT. Es trägt die Einheit  $\text{SUV cm}^3$ .

## 2.5 Statistische Analyse

Die Darstellung quantitativer Daten erfolgte durch den Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Absolute und relative Häufigkeiten wurden für qualitative Daten gezeigt. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden für das Gesamtüberleben mittels der Kaplan-Meier-Methode untersucht. Dabei wurde als Ereignis der Tod des Patienten, egal welcher Ursache, definiert. Hatte ein Patient bis zum Ende seiner Beobachtungszeit überlebt oder ging in der Beobachtung verloren („lost to follow-up“), galt dies als Zensierung. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt, wobei die Schätzer für medianes Überleben mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall angegeben sind.

**Cox-Regressionen** Eine Regressionsmethode, die zur Analyse der vorliegenden Überlebensdaten benutzt wurde, ist die Cox-Regression, auch proportionales Hazard-Modell genannt. Im Allgemeinen wird das Cox-Modell eingesetzt, wenn man vermutet, dass

mehrere oder eine metrische Einflussgröße womöglich Auswirkungen auf eine Zielvariable haben, und man diesen Einfluss quantifizieren will. Hierbei wird wieder die oben beschriebene Hazardrate <sup>1</sup> im Hinblick auf ein Ereignis geschätzt. Zur besseren Interpretierbarkeit wird das Verhältnis der Hazardraten gebildet, ohne explizit auf den Hazard einzugehen. Es resultiert die so genannte Hazard-Ratio. Sie beschreibt die Erhöhung (bzw. die Verringerung) des Risikos, wenn sich die Einflussvariable um eine Einheit erhöht. Zentrale Annahme der Cox-Methode ist, dass die ermittelte Hazard-Ratio über die Zeit hinweg konstant bleibt. Somit lassen sich auch nur gleichmäßige Einflüsse der Unterschiedsstärke über die Nachbeobachtungszeit hinweg zeigen [Ziegler et al., 2007]. Bezogen auf das vorliegende Kollektiv wurde der Einfluss der gemessenen PET-Daten (SUVmean, SUVmax, Vol 2,5, Vol 40%, Vol CT, TGV) auf die Überlebensparameter untersucht. Das Cox-Modell liefert in diesem Fall einen Schätzer wie groß der Effekt der einzelnen PET-Daten auf das Überleben der Patienten ist.

**Competing-Risk-Problematik** Die Kaplan-Meier-Methode schätzt für jedes Zeitintervall eines Nachbeobachtungszeitraumes die Wahrscheinlichkeit für das Überleben eines Patienten unter Einbeziehung möglicher Zensierungen. Zentrale Voraussetzung ist hierbei die Annahme, dass Ereigniszeiten und Zensierungszeiten voneinander unabhängig sind. Mit anderen Worten, zwischen den Verteilungen des Auftretens von Zensierungen und des Auftretens von Ereignissen besteht kein Zusammenhang. Ist diese Unabhängigkeit gegeben, so bedeutet dies, dass ein zensierter Patient für den Zeitraum nach seiner Zensierung hypothetisch das gleiche Risiko ein Ereignis zu haben aufweist, wie ein Patient der zu diesem Zeitpunkt noch nachbeobachtet wird.

Existieren allerdings mehrere Ereignistypen gleichzeitig (tumorbedingter Tod, Tod an Begleitdiagnose, Lokalrezidiv etc.), entsteht ein Bias des Kaplan-Meier-Schätzers, sofern eines/mehrere Ereignisse als Zensierungen laufen. Benannt wird diese Art von Ereigniswahrscheinlichkeiten als konkurrierende Risiken (Competing Risks). Ein konkurrierendes Ereignis (Competing risk event) kann das Auftreten des untersuchten Ereignisses verhindern oder seine Auftrittswahrscheinlichkeit modifizieren.

In der Kaplan-Meier-Analyse würden Competing risk events als Zensierungen verbucht werden, und die Annahme von Unabhängigkeit von Zensierungszeiten und Ereigniszeiten wäre verletzt. Die resultierende Verzerrung lässt sich wie folgt erklären: Wenn ein Patient aufgrund eines konkurrierenden Ereignisses (z.B. Tod an Begleitdiagnose) zensiert wird, impliziert das die Annahme, er hätte in der Folgezeit das selbe Risiko für ein interessierendes Ereignis wie ein Patient, der zu dem Zeitpunkt weiterhin nachbeobachtet wird. Jedoch kann der Patient sicherlich kein Ereignis mehr erleben (da er tot ist) und hat deswegen eine reale Wahrscheinlichkeit von Null.

Da Patienten mit einem konkurrierenden Ereignis bei einer Zensierung betrachtet werden, als ob sie nach wie vor ein Ereignis haben könnten, gilt für den klassischen („naiven“) Kaplan-Meier-Schätzer, dass dieser die Inzidenz der Ereignisse überschätzt. Die dazugehörigen Überlebenswahrscheinlichkeiten werden somit unterschätzt. Je größer die

---

<sup>1</sup>Der Hazard, bzw. die Hazardrate  $h(t)$  gibt grob gesprochen die „infinitesimale“ Wahrscheinlichkeit wieder, dass ein Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt  $t$  stirbt (bzw. ein Ereignis hat), gegeben, er hat mindestens bis zu diesem Zeitpunkt gelebt. Die Formel dafür lautet:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t | t \leq T)}{\Delta t} = 0, \text{ mit } T \text{ gleich der Überlebenszeit [Wikipedia, 2011]}$$

Vereinfacht wird auch von Risiko (=„hazard“) gesprochen.

Inzidenz konkurrierender Ereignisse, desto größer ist auch der Bias (Verzerrung) des Kaplan-Meier-Schätzers [Putter et al., 2007; Satagopan et al., 2004; Dignam and Kocherginsky, 2008].

**Kumulierte Inzidenz Funktionen** Um diesem Problem zu entgehen, wurden in der vorliegenden Arbeit kumulative Inzidenzfunktionen angewendet. Dabei wird nicht die Überlebenswahrscheinlichkeit abgetragen, sondern die gegenteilige Wahrscheinlichkeit ein Ereignis zu haben. Gibt es nur ein mögliches Ereignis, so gilt:

Kumulierte Inzidenzfunktion = „1 – Kaplan-Meier-Schätzer“.

Definieren lässt sich die kumulierte Inzidenzfunktion (cumulative incidence function) vereinfacht als kumulative Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses zu einem Zeitpunkt. Im Gegensatz zum Kaplan-Meier-Schätzer werden konkurrierende Ereignisse bei der Schätzung der Inzidenz adäquat berücksichtigt.

Summiert man alle ereignisspezifischen, kumulierten Inzidenzfunktionen, erhält man „1 – Overall-survival“ [Satagopan et al., 2004; Dignam and Kocherginsky, 2008; Kim, 2007].

Bezüglich des vorliegenden Kollektivs wurden sieben verschiedene klinische Endpunkte definiert: Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, Lokalrezidiv, Mediastinale Metastase, Fernmetastase und Progression des Tumors. Betrachtet man die Zeit bis zum Eintreten einer dieser Überlebensparameter, so stellen die anderen Endpunkte konkurrierende Ereignisse dar. Eine Kaplan-Meier-Analyse des Endpunktes Lokalrezidiv (als ein Beispiel der sieben klinischen Endpunkte), wäre wegen des oben erklärten Sachverhaltes nicht adäquat, da ein Patient, der an sagen wir Fernmetastasen verstirbt, informativ zensiert werden würde. Das heißt, dem zensierten Patienten würde nach seinem Tod das gleiche Risiko zugestanden ein Lokalrezidiv zu bekommen, wie noch unter Beobachtung stehenden Patienten. Da der verstorbene Patient kein Lokalrezidiv mehr bekommen kann, ist sein Risiko jedoch Null. Die Inzidenz des untersuchten Ereignisses würde deshalb überschätzt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die einzelnen klinischen Endpunkte aus erläuterten Gründen mittels kumulierten Inzidenzfunktionen, gemäß Dignam und Kocherginsky [Dignam and Kocherginsky, 2008] analysiert.

**Generalized Maximally Selected Statistics** Untersucht man in der Medizin Biomarker oder allgemein prädiktive Faktoren einer Erkrankung, so bedarf es meist eines sogenannten Cut-Off-Wertes, der vorhersagt, ab wann die klinische Messung einer stetigen Variable mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit, als pathologisch einzustufen ist. Ziel ist eine Dichotomisierung eines stetigen Parameters. Mit anderen Worten, man transformiert eine kontinuierliche Variable in eine kategoriale Variable, indem man die Werte zu zwei Kategorien gruppiert. Bei der Wahl dieses Cut-Off-Wertes, wird oft der „optimale“ Cut-Off-Wert gebraucht. Gemeint ist damit der Wert, welcher nach der Aufteilung der Variable zur größten Teststatistik führt, will man den Unterschied der zwei Gruppen abschätzen.

Gerade im klinischen Alltag sind solche Dichotomisierungen von Messwerten für die Einfachheit der Interpretation von entscheidender Bedeutung, da die Mehrzahl der Entscheidungsprozesse auf einer binären Klassifikation basiert, wie z.B. Rezidiv Ja/Nein, Hochrisiko/Niedrigrisiko, gutartig/bösartig, Behandlungsindikation/keine Behandlungs-

indikation. Jedoch gibt es einige Autoren, die diese Aufteilung von Daten ablehnen [MacCallum et al., 2002; Altman et al., 1994; Austin and Brunner, 2004]. Problem ist, dass die von den klassischen Tests gelieferten p-Werte bei der Suche nach dem optimalen Cut-Off-Wert nicht adäquat sind. In Anbetracht dieser Problematik wurde in der vorliegenden Studie ein von Hothorn und Zeileis 2008 entwickeltes Verfahren [Hothorn and Zeileis, 2008] angewendet, das die Assoziation der Einflussgröße mit der Zielgröße anhand eines Permutationstests beurteilt. So wurden für die unterschiedlichen Ereignisse (Tod, krankheitsspezifischer Tod, Lokalrezidiv, Mediastinale Metastase, Fernmetastasen) die besten Cut-Off-Werte zur Unterscheidung hoher von niedrigen ereignisspezifischen Hazardraten mittels Maximally-Selected-Logrank-Statistics geschätzt. Sowohl Cut-Off-Points als auch korrespondierende p-Werte werden in dieser Arbeit gezeigt. Letztere unterscheiden sich von p-Werten eines Logrank-Tests, würde man die Gruppen mit dem ermittelten Cut-Off-Point vergleichen.

**Bland-Altman-Diagramm** Zur graphischen Darstellung des Methodenvergleichs bei der Volumenmessung wurde, neben dem herkömmlichen Punktediagramm, zusätzlich das Bland-Altman-Diagramm verwendet. Hierbei wird die Differenz gegen den Mittelwert der beiden Messmethoden aufgetragen. Besonders gut darstellbar sind die Schwankungsbreite der Übereinstimmung, etwaige systematische Abweichungen der beiden Methoden und deren Abhängigkeit von der Höhe der Abweichungen [Bland and Altman, 1986].

**Datenanalyse** Die statistische Datenanalyse wurde mit folgenden zwei Programmen durchgeführt: SPSS Version 19 (2010, SPSS Inc.) und R [R Development Core Team (2011)], mit den Zusatzpaketen *cmprsk* [Gray, 2010] für die Analyse von Competing-Risk-Daten und *coin* [Hothorn et al.] zur Auswertung der Permutationstests der Maximally Selected Statistics. Alle Tests wurden auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  durchgeführt.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Beschreibung der Überlebensdaten

**Patientenüberleben** Im Zeitraum von Dezember 2000 bis März 2010 wurden am Klinikum Rechts der Isar 92 Patienten mit histologisch gesichertem NSCLC, Stadium I, als inoperabel befunden und konsekutiv einer Stereotaktischen Body Radiation Therapie zugeführt. 45 dieser Patienten erhielten eine PET/CT-Untersuchung prätherapeutisch innerhalb von 4 Wochen vor Bestrahlung, was sie für die vorliegende retrospektive Analyse zugänglich machte. In Tabelle 2.2 und 2.3 werden die Daten dieser Patienten gezeigt und im Methodenteil beschrieben. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 25,3 Monate, mit einer Standard-Abweichung von 17,8 Monaten (Abb. 3.1).

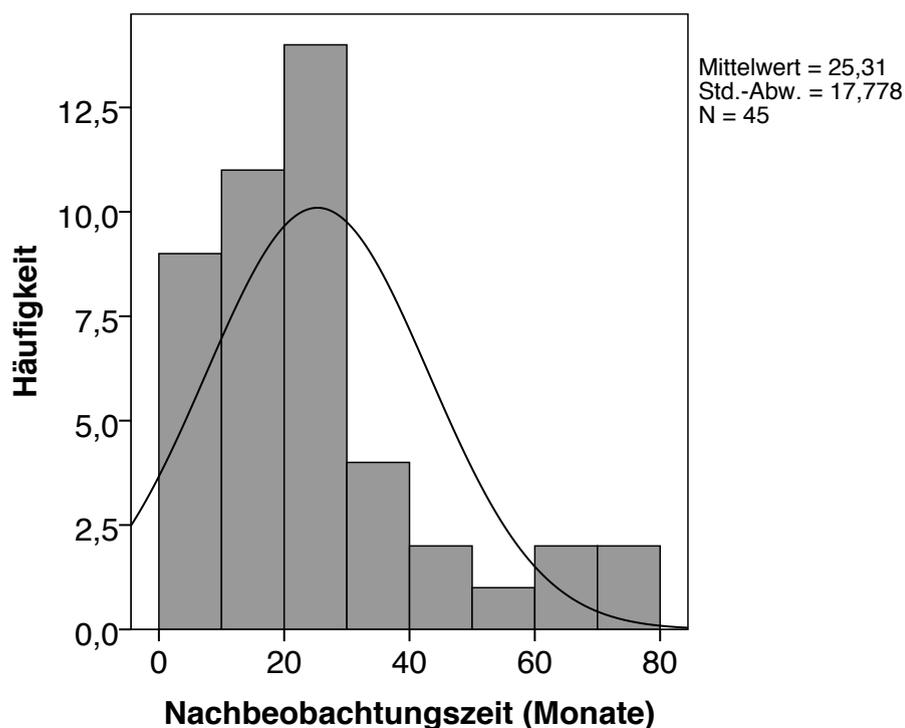


Abbildung 3.1: Histogramm der Nachbeobachtungszeit

Die beobachteten Überlebensdaten werden in Tabelle 3.1 gezeigt. Eine Kaplan-Meier-Analyse ergab ein medianes Gesamtüberleben von  $26 \pm 4$  Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 18,0-34,0 Monaten. In den ersten 12 Monaten starben 9 Patienten, von denen drei den Folgen der Tumorerkrankung erlagen. Der Rest verstarb an Begleiterkrankungen. Nach 36 Monaten waren 26 Patienten tot. 12 davon verstarben tumorspezifisch. In der kompletten Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten sind

<b>Überlebensdaten (SBRT)</b>		
<b>Verstorben</b>		
Nein	17 (37,8%)	
Ja	28 (62,2%)	
Tumorspezifischer Tod	13 (27,8%)	
Tod aufgrund anderer Ursachen	15 (33,3%)	
<b>Gesamtüberleben (Monaten)</b>		<b>95% CI</b>
Median	26	18,0 – 34,0
Mean	31	23,3 – 37,9
<b>Lokalrezidiv</b>		
Nein	38 (84,4%)	
Ja	7 (15,6%)	
<b>Mediastinale Metastase</b>		
Nein	34 (75,6%)	
Ja	11 (24,4%)	
<b>Fernmetastasen</b>		
Nein	34 (75,6%)	
Ja	11 (24,4%)	

Tabelle 3.1: Die Tabelle zeigt die Überlebensdaten der Patienten im Kollektiv während der Nachbeobachtungszeit.

### 3.1. Beschreibung der Überlebensdaten

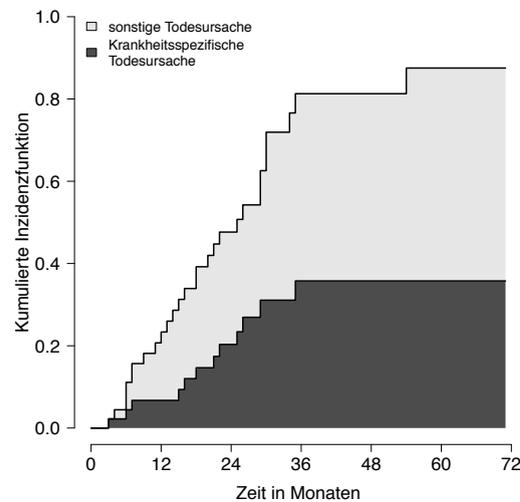


Abbildung 3.2: Es ist die Aufsummierung der kumulierten Inzidenzfunktionen zu sehen, wobei die schwarze untere Kurve den Anteil der tumorspezifisch-verstorbenen Patienten wiedergibt. Aufsummiert wurde die Fläche des Anteils, der an anderen Gründen verstarb. Die weiße Fläche beschreibt noch lebende oder zensierte Patienten.

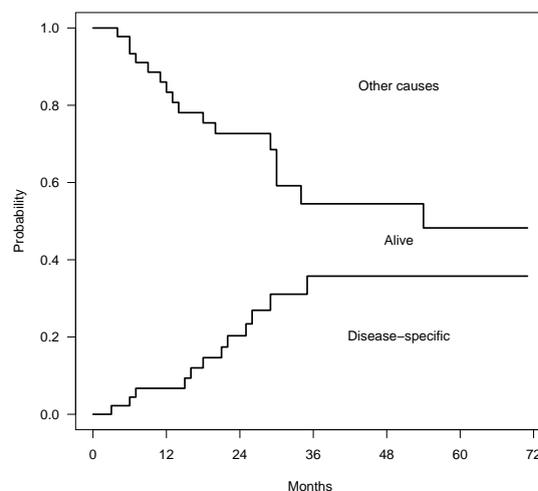


Abbildung 3.3: Die Graphik zeigt die beiden kumulierten Inzidenzfunktionen von tumorspezifischen und nicht-tumorspezifischen Todesfällen im Kollektiv gegeneinander aufgetragen. Absteigend wurden die Todesursachen ohne Assoziation zum Tumor abgetragen. Von unten kommend, sieht man die Kurve der Todesfälle in Verbindung mit der Tumorerkrankung. Jede Stufe in den Kurven stellt ein Ereignis dar. Die Fläche zwischen den zwei Kurven beschreibt den noch lebenden bzw. zensierten Anteil des Kollektivs.

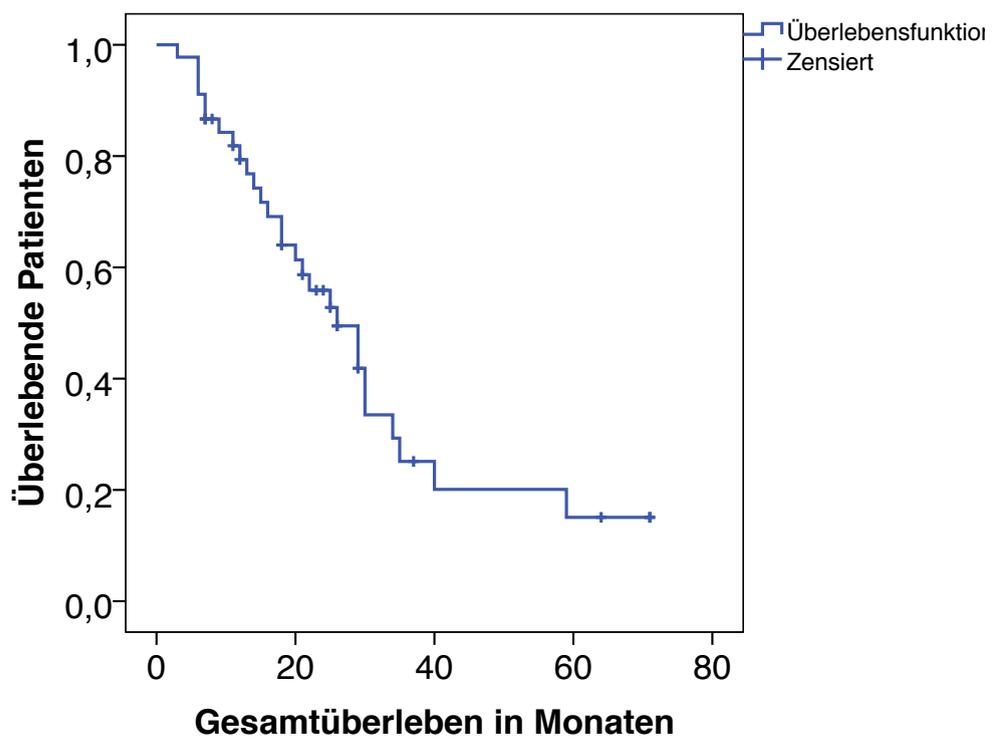


Abbildung 3.4: Die Kurve beschreibt den Kaplan-Meier-Schätzer, wobei jede Treppstufe ein Ereignis darstellt. Kreuze markieren Zensierungen.

28 (62,2%) der 45 Patienten verstorben. Abbildung 3.4 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben.

Die Todesursache wurde bei 13 Patienten (27,8%) als tumorspezifisch angegeben. Bei den anderen 15 Patienten trat der Tod aufgrund von Nebendiagnosen auf. Da das Ereignis „Tod aufgrund einer Nebendiagnose“ (= nichtkrankheitsspezifischer Tod) hier als konkurrierendes Ereignis gewertet werden muss, sind in der Abbildung 3.3 für die zwei verschiedenen Todesursachen die kumulierten Inzidenzfunktionen gezeigt. Wie oben in 2.5 erläutert, würde hier ein naiver Kaplan-Meier-Schätzer einen nicht unerheblichen Bias aufweisen, da konkurrierende Ereignisse als Zensierungen betrachtet würden. Somit wäre die zentrale Annahme des Kaplan-Meier-Schätzers (Unabhängigkeit zwischen Zensierungszeiten und Ereigniszeiten) verletzt. Die Höhe der Kurve spiegelt den Anteil des jeweiligen Ereignisses am Gesamtkollektiv wieder. Bei Abbildung 3.2 wurden die beiden kumulierten Inzidenzkurven von krankheitsspezifischen und nicht-krankheitsspezifischen Todesursachen aufaddiert. Man erkennt hier deutlich, dass die Summe der beiden Kurven der „1 – Gesamtüberlebens-Kaplan-Meier-Kurve“ in Abbildung 3.4 entspricht. Zu beachten ist, dass nicht jede Treppenstufe der Kurve sonstiger Todesursachen als Ereignis gewertet werden darf. Hierfür dient besser Abbildung 3.3, bei der die kumulierten Inzidenzkurven gegeneinander aufgetragen wurden. Von oben abgetragen, sieht man die nicht-krankheitsspezifischen Todesereignisse. Von unten kommend, sind die tumorspezifischen Todesursachen gezeigt. Die Fläche in der Mitte entspricht dem zum jeweiligen Zeitpunkt geschätzten Anteil an ereignisfreien Patienten. Die Ereignisse tumorspezifischer Tod treten hauptsächlich im Zeitraum vom 12. bis 36. Monat auf. Der Großteil der Patienten mit nicht-krankheitsspezifischem Tod verstarb in den ersten 18 Monaten. Die kumulativen Inzidenzraten für den krankheitsspezifischen Tod nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten waren 6,7%, 20,3%, 35,3%, 35,3%, 35,3%. Dem gegenüber waren die kumulativen Inzidenzen für Tod aufgrund anderer Ursachen zu den gleichen Zeitpunkten 16,6%, 27,3%, 45,5%, 45,5% und 51,8%.

**Klinische Endpunkte** Wie im Kapitel „Competing Risk Problematik“ des Methodenteils 2.5 bereits erläutert, ist die isolierte Schätzung der Überlebensfunktionen für einzelne klinische Endpunkte nicht möglich. Für eine adäquate Handhabung der konkurrierenden Ereignisse wurde daher eine kumulierte Inzidenzfunktion erstellt, in der nur das erste Ereignis eines Patienten als Ereignis gewertet wurde. Abbildung 3.5 zeigt die ereignisspezifischen kumulierten Inzidenzkurven. Das Ereignis krankheitsspezifischer Tod kommt bei der Betrachtung des ersten Ereignisses nicht vor. Auffallend ist auch bei dieser Graphik das Gleichgewicht zwischen den Flächen der tumorspezifischen Ereignisse und des tumor-unspezifischen Todes.

Auch bei dieser Abbildung gilt: Die Summe aller kumulierten Inzidenzkurven jedes möglichen Ereignisses, wie in Abbildung 3.5 zu sehen, entspricht der inversen Kaplan-Meier-Funktion jedes möglichen Ereignisses (Abb. 3.6). Die Auswertung aller Ereignisse, egal ob Erst- oder Folgeereignisse, ergab 6 Lokalrezidive, 6 Patienten mit einer mediastinalen Metastase und 7 Patienten mit Fernmetastasen nach einem Zeitintervall von 12 Monaten. Im Laufe von 36 Monaten hatten 7 Patienten ein Lokalrezidiv, bei 10 zeigten sich mediastinale Metastasen und bei 10 Fernmetastasen. Nach 60 Monaten blieb es bei der Zahl von 7 Lokalrezidiven. 11 Patienten stellten sich in diesem Zeitraum mit einer mediastinalen Metastase vor und 11 Patienten mit Fernmetastasen (Tab. 3.2).

### 3.1. Beschreibung der Überlebensdaten

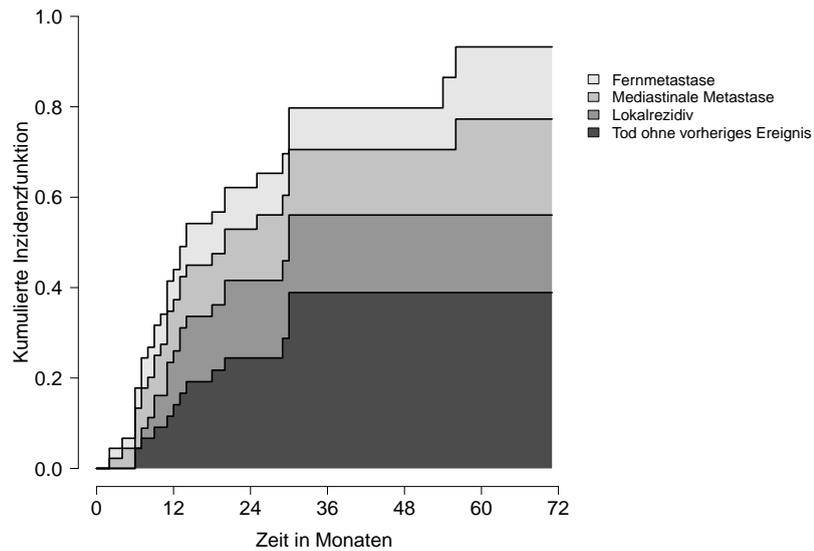


Abbildung 3.5: Kumulierte Inzidenzfunktion des ersten Ereignisses. Die Fläche teilt sich auf in die einzelnen, addierten Inzidenzfunktionen der spezifischen ersten Ereignisse.

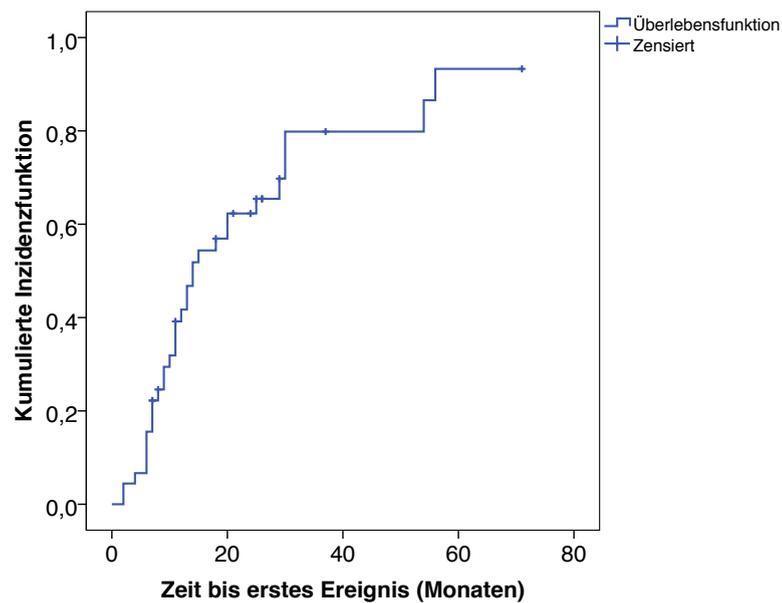


Abbildung 3.6: Es wird die inverse Kaplan-Meier-Kurve aller möglichen Ereignisse gezeigt, mit der Implikation, dass nur das erste Ereignis eines Patienten gewertet wird.

Auftreten der Ereignisse				
Follow-up (Monate)	12	36	60	72
Tod	9	26	28	28
Krankheitsspez. Tod	3	12	12	12
Lokalrezidiv	6	7	7	7
Mediastinale Metastase	6	10	11	11
Fernmetastase	7	10	11	11

Tabelle 3.2: Ereignisse im Verlauf von 1, 3, 5 und 6 Jahren.

### 3.2 Beschreibung der metabolischen Tumormessungen und Volumenmessungen

**Messungen** Es wurden die Werte  $SUV_{mwt}$ ,  $SUV_{max}$ ,  $Volumen-SUV_{2,5}$ ,  $Volumen-40\%SUV_{max}$ ,  $VolCT$  sowie auch das *Total Glycolytic Volume (TGV)* gemessen. Der Mittelwert aller  $SUV_{mwt}$ -Messungen lag bei 6,21 mit einer Standardabweichung von 2,08. Die Spanne der Werte reichte von 1,67 bis 13,36.  $SUV_{max}$  war im Mittel  $13,32 \pm 7,06$ . Werte lagen zwischen 2,9 und 43,1. Das im Mittel gemessene  $Vol-SUV_{2,5}$  belief sich auf 28,05 mit einer Standardabweichung von 36,68 und einer Spanne von 0 bis 163. Bei den Messungen des  $Vol-40\%SUV_{max}$  kam als Mittelwert  $13,58 \pm 15,50$  heraus. Die Spanne hier betrug 1,86–77,62.  $Vol CT$  lag im Mittel bei  $23,89 \pm 29,50$  (Spanne: 2,15–114,07). Der Mittelwert des TGV ergab 170,04 mit einer Standardabweichung von 232,10 und einer Spanne von 5,18–887,23. Tabelle 3.3 fasst die Daten zusammen.

Messungen im FDG-PET			
<i>Tumormessungen</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Spanne</i>
$SUV_{mwt}$	6,21	2,08	1,67–13,36
$SUV_{max}$	13,32	7,06	2,9–43,1
$Vol 2,5$	28,05	36,68	0–163
$Vol 40\%$	13,58	15,50	1,86–77,62
$Vol CT$	23,89	29,50	2,15–114,07
TGV	170,4	232,10	5,18–887,23

Tabelle 3.3: PET/CT-Messungen

### 3.3 Reliabilitätsprüfung der Volumenmessungen

Zur Messung des Tumorumfanges wurden unterschiedliche Methoden verwendet. So wurden bei der Bestimmung des Vol-2,5 alle Tumorvoxel gezählt, die eine Aktivität größer einem SUV von 2,5 aufwiesen. Hingegen wurde bei der Methode des Vol-40% $_{SUV_{max}}$  zuerst der maximale SUV der ROI ermittelt. Jedes Voxel mit einem Wert größer-gleich 40% von diesem SUV $_{max}$ , wurde als Tumorumfang definiert (vgl. Methoden 2.4). Bei einer weiteren Methode wurde das Volumen in der CT-Aufnahme manuell bestimmt. Sowohl in der Computertomographie als auch in der Positronen-Emissions-Tomographie lassen sich zwar die Grenzen eines Tumorumfanges durch die Amplitude der gemessenen Werte abschätzen, jedoch ist die exakte Vorhersage über die Malignität einer Zelle bzw. der Zellen in einem Voxel meist nicht möglich. Entscheidet man sich für eine Strahlentherapie wie z.B. die SBRT eines Tumors, so kann man auch im Nachhinein mangels OP-Resektat keine histologische Aussage über das tatsächliche Tumorumfang treffen. Eine Referenzmessung für nicht-invasive Verfahren der Tumorumfangmessung wurde noch nicht etabliert, und somit ist eine Validitätsprüfung der unterschiedlichen Methoden zur Messung des Tumorumfanges nicht möglich. Mit anderen Worten, man weiß schlichtweg nicht, welche der nicht-invasiven Messmethoden das tatsächliche Tumorumfang am zuverlässigsten wiedergibt. Jedoch lässt sich eine Aussage über die Vergleichbarkeit der Methoden machen. Diese Testung der Reliabilität wurde anhand von graphischen Verfahren durchgeführt. Hierzu verwendet wurden das Streudiagramm und der Bland-Altman-Plot (siehe Kap. 2.5).

**Vergleich der Tumorumfänge** Bei dem Vergleich von Vol 2,5 mit Vol-40% $_{SUV_{max}}$  zeigte sich, dass das Tumorumfang mit der 2,5-Methode tendenziell größer eingeschätzt wird als mit der 40%-Methode. Dieser Unterschied fällt umso größer aus, je größer das Volumen ist. Man sieht im Streudiagramm 3.7a eine Abweichung der Werte von der Winkelhalbierenden, die bei steigendem Volumen scheinbar linear größer wird. Bei der Darstellung des Bland-Altman-Plots 3.7b weichen die Werte von der horizontalen Nulllinie nach oben hin ab. Man kann hier gut erkennen, dass für sehr kleine Tumore (ca.  $< 10 \text{ cm}^3$ ) der Unterschied nicht so stark ins Gewicht fällt.

Für die zwei Methoden der Volumenmessung Vol-2,5 und Vol-CT schien die Übereinstimmung am besten zu sein (Abb. 3.8). Eine systematische Abweichung war hier nicht zu beobachten, jedoch eine mit steigenden Tumorumfängen größer werdende Streuung. Zu erkennen ist dies an der Abweichung der Werte von der Winkelhalbierenden im Streudiagramm 3.8a und von der horizontalen Nulllinie im Bland-Altman-Plot 3.9b, die bei größeren Tumorumfängen stark zunimmt. In Abbildung 3.9 fällt, wie schon im Vergleich von Vol 2,5 und Vol-40% $_{SUV_{max}}$ , auf, dass das Vol-40% $_{SUV_{max}}$  grundsätzlich kleiner eingeschätzt wird. Hier im Vergleich mit der Methode Vol-CT. Auch hier nimmt diese Tendenz mit der Tumorgöße zu und ist bei sehr kleinen Tumoren (ca.  $< 10 \text{ ml}$ ) nicht stark ausgeprägt.

### 3.3. Reliabilitätsprüfung der Volumenmessungen

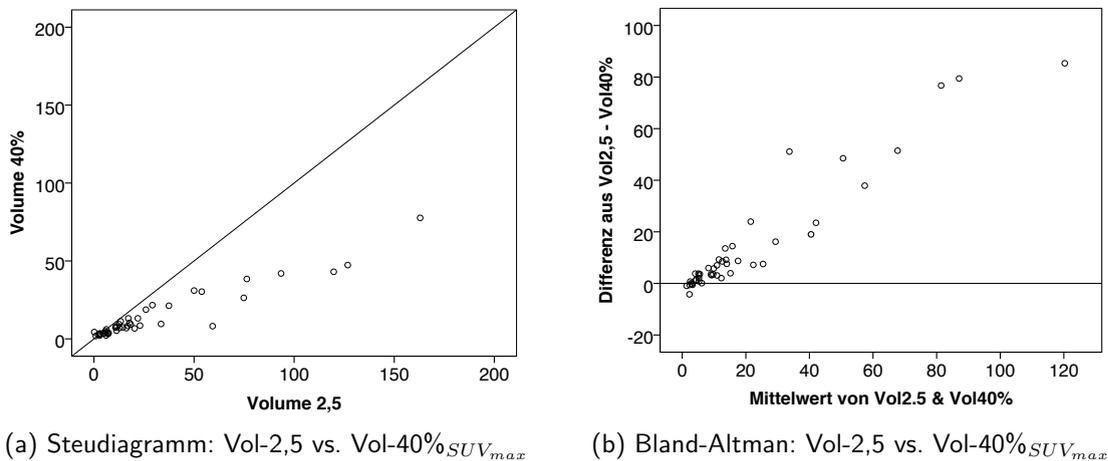


Abbildung 3.7: Graphischer Vergleich der beiden Volumenmessmethoden Vol-2,5 und Vol-40% $SUV_{max}$ , links im Streudiagramm und rechts im Bland-Altman-Diagramm. In beiden Abbildungen erkennt man die mit zunehmenden Tumolvolumen größer werdende Abweichung der beiden Messmethoden.

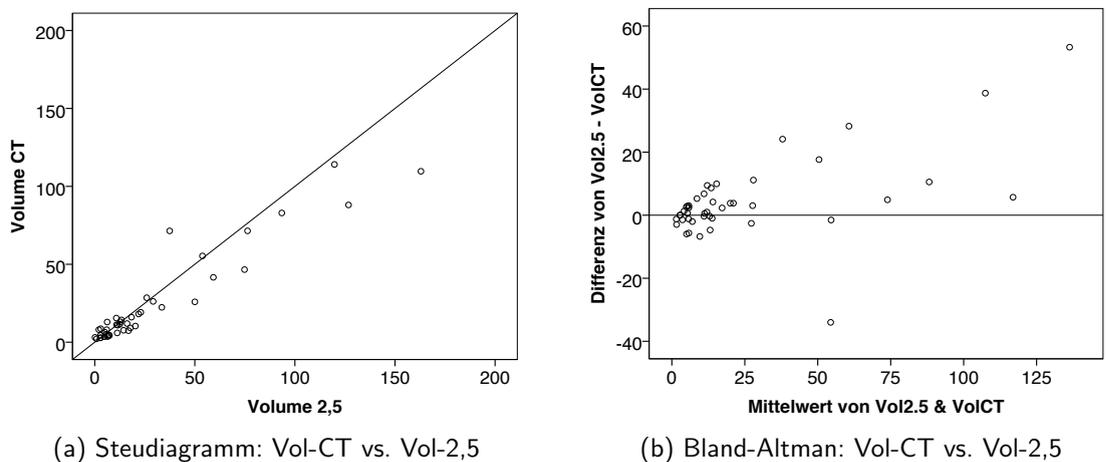


Abbildung 3.8: Graphischer Vergleich der beiden Volumenmessmethoden Vol-CT und Vol-2,5, links im Streudiagramm und rechts im Bland-Altman-Diagramm. In beiden Abbildungen erkennt man die mit zunehmenden Tumolvolumen größer werdende Streuung.

**Korrelation nach Spearman** Die oben gezeigte Korrelation zwischen den drei Methoden der Messung des Tumolvolumens zeigt sich auch deutlich bei der Bestimmung des Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r > 0,85$ ). Bezieht man die SUV-Messung in die Analyse mit ein, so fällt eine starke Korrelation zwischen SUVmwT und SUVmax ( $r=0,94$ ) auf. Die Korrelation zwischen den SUV-Werten und dem Tumolvolumen ist mäßig bis stark (ca. 0,6 - 0,8)(Tab. 3.4).

### 3.3. Reliabilitätsprüfung der Volumenmessungen

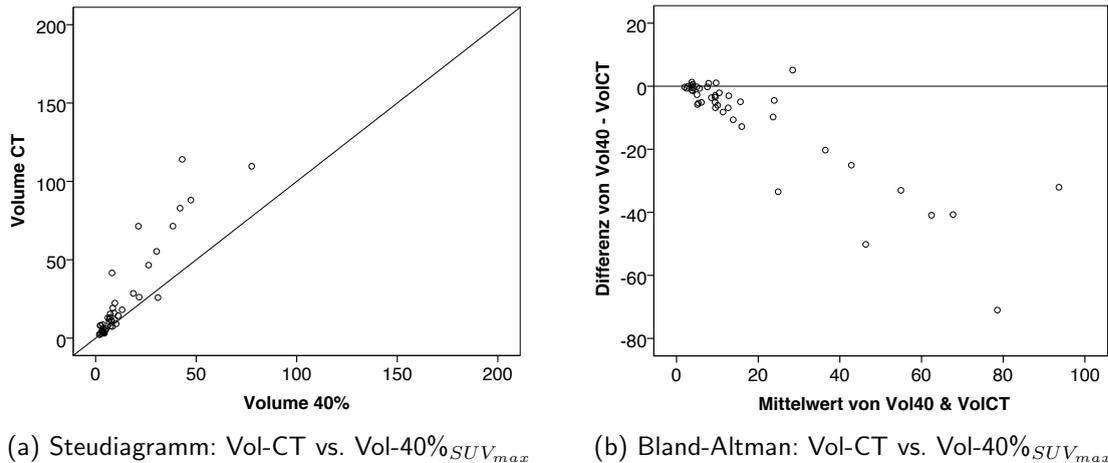


Abbildung 3.9: Graphischer Vergleich der beiden Volumenmessmethoden Vol-CT und Vol-40% $SUV_{max}$ , links im Streudiagramm und rechts im Bland-Altman-Diagramm. In beiden Abbildungen erkennt man die mit zunehmenden Tumolvolumen größer werdende Abweichung der beiden Messmethoden.

<b>Spearman's ratio</b>	SUVmwt	SUVmax	Vol2,5	Vol40%	VolCT
SUVmwt	1,000	0,983	0,710	0,601	5,82
SUVmax	0,938	1,000	0,789	0,648	6,79
Vol2,5	0,710	0,789	1,000	0,940	0,904
Vol40%	0,601	0,648	0,940	1,000	0,861
Vol CT	0,582	0,679	0,904	0,861	1,000

Tabelle 3.4: Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Signifikanzlevel zweiseitig bei 0,01)

## 3.4 Regressionsanalyse

Ziel der Regressionsanalyse ist es herauszufinden, ob einer der prätherapeutischen PET-Untersuchungswerte (=unabhängige Variablen) eine prognostisch signifikante Bedeutung für die Überlebensdaten des Patienten (= abhängige Variablen) hat. Anders gesagt: Besteht eine Korrelation zwischen den unabhängigen und den abhängigen Variablen? Diese Fragestellung wurde mit zwei unterschiedlichen Methoden angegangen:

Um ein Maß für die Stärke eines möglichen Zusammenhangs zu bekommen, wurden die Hazard-Ratios der Cox-Regression ermittelt. Für die bessere Darstellung der Ergebnisse und im Hinblick auf klinische Verwertbarkeit der Daten, wurde des Weiteren eine Dichotomisierung durch die Generalized Maximally Selected Statistics-Analyse (Max-Stat-Test) vorgenommen. Für relevante Einfluss- und Zielgrößen sind kumulierte Inzidenzfunktionen für die entsprechenden Gruppen graphisch dargestellt (Abb.3.10-3.16).

Unabhängige Variablen umfassten die Werte SUVmwt, SUVmax, Vol-2,5, Vol-40%, Vol-CT und TGV. Der Zusammenhang dieser Parameter wurde mit folgenden abhängigen Variablen auf eine Korrelation untersucht: Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, Lokalrezidiv, mediastinale Metastase, Fernmetastase, progressionsfreies Überleben und ereignisfreies Intervall.

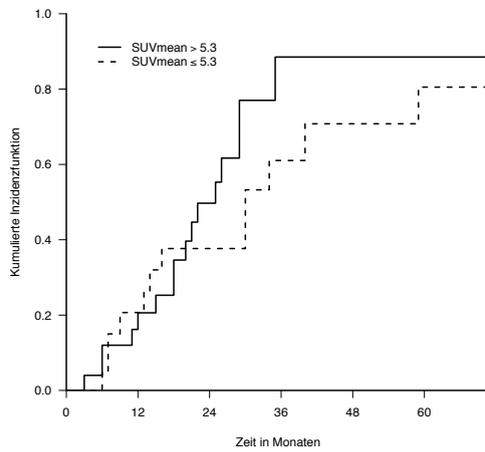
**Gesamtüberleben** Bei der Regressionsanalyse des Datensatzes der PET-Untersuchung mit dem Gesamtüberleben wurde keine statistisch signifikante Korrelation festgestellt. So ergab die Cox-Regression eine Signifikanz von 0,772 für die Hazard-Ratio des SUVmwt. Den Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und SUVmax betreffend, wurde eine zu 0,934 signifikante Hazard-Ratio zugeordnet. Die Signifikanzen der Hazard-Ratios für Vol-2,5, Vol-40% und TGV betragen 0,108, 0,074 und 0,076. Einzig die Korrelation zwischen Gesamtüberleben und Volumen im CT stellte sich bei einem Signifikanzniveau von 0,05 mit einer Hazard-Ratio von 1,013 als signifikant heraus (Tab. 3.5).

Mittels Generalized Maximally Selected Statistics wurden bezüglich des Gesamtüberlebens optimale Cut-Off-Werte von 5,3 und 13,12 für die metabolischen Parameter SUVmwt und SUVmax ermittelt. Selbiges Verfahren wurde für die Volumenmessungen Vol-2,5, Vol-40%, Vol-CT und für das TGV durchgeführt. Die ermittelten Cut-Off-Werte lagen bei 20,30 cm<sup>3</sup>, 2,77 cm<sup>3</sup>, 3,88 cm<sup>3</sup> und für das TGV bei 25,45 SUV cm<sup>3</sup>. Gemäß diesen Werten wurden die jeweiligen stetigen Parameter in zwei Gruppen geteilt, welche in kumulativen Inzidenzfunktionen gegeneinander aufgetragen wurden (Abb. 3.10). Der Test auf die Signifikanz der Unterschiedlichkeit der jeweiligen Gruppen fiel bei allen sechs Parametern negativ aus (Tab. 3.12).

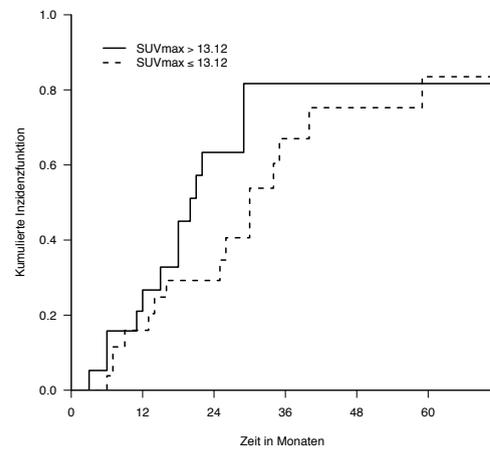
**Krankheitsspezifisches Überleben** Bei der Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens ergaben sich mit der Methode nach Cox signifikante Ergebnisse für Volumen-assoziierte Werte.

Die Signifikanzen des SUVmwt und SUVmax beliefen sich auf 0,382 und 0,574. Wohingegen sowohl Vol-2,5 als auch Vol-40% sich mit Hazard-Ratios von 1,017 und 1,046 als statistisch signifikant ( $p=0,006$ ) herausstellten. Auch die Hazard-Ratios von Vol-CT und TGV (1,022 und 1,005) erwiesen sich, bezogen auf das krankheitsspezifische-Überleben, als signifikant. Wird demnach ein Parameter, wie zum Beispiel Vol-40%, um eine Einheit (1cm<sup>3</sup>) erhöht, ändert sich das Risiko an einem krankheitsspezifischen Tod zu versterben

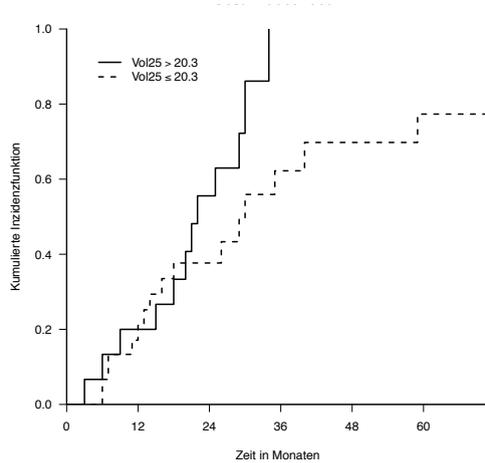
### 3.4. Regressionsanalyse



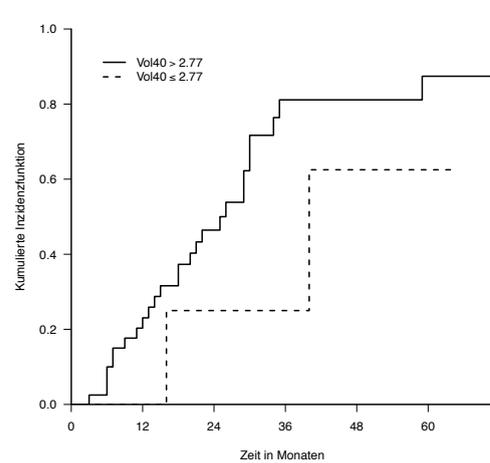
(a) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>mean</sub>*



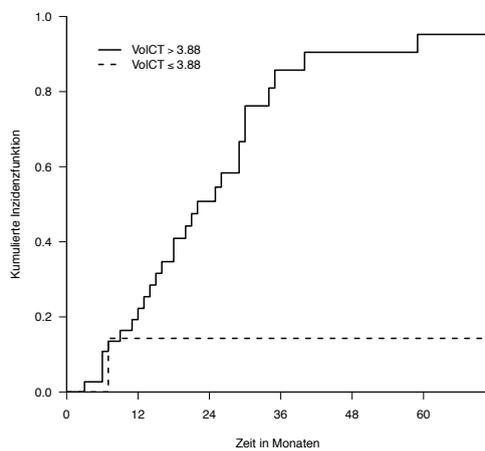
(b) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>max</sub>*



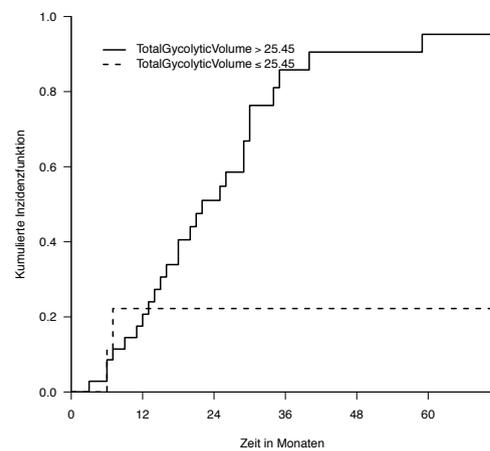
(c) Aufteilung der Patienten nach *Vol-2,5*



(d) Aufteilung der Patienten nach *Vol-40%*



(e) Aufteilung der Patienten nach *Vol-CT*



(f) Aufteilung der Patienten nach *TGV*

Abbildung 3.10: Die Patienten des analysierten Kollektivs wurden anhand des Cut-Off-Wertes aus dem Max-Stat-Test in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich des **Gesamtüberlebens** verglichen. Die durchgezogene Linie beschreibt die Patienten mit einem Wert größer dem Cut-Off-Wert, die gestrichelte umfasst die Patienten mit einem Wert kleiner-gleich dem Cut-Off.

	Signifikanz	Hazard-Ratio	95% - Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
<i>SUVmwt</i>	0,772	1,027	0,856	1,233
<i>SUVmax</i>	0,934	0,998	0,946	1,053
<i>Vol-2,5</i>	0,108	1,009	0,998	1,019
<i>Vol-40%<sub>SUVmax</sub></i>	0,074	1,024	0,998	1,051
<i>Vol-CT</i>	0,045	1,013	1,000	1,026
<i>TGV</i>	0,076	1,001	1,000	1,003

Tabelle 3.5: Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich dem Gesamtüberleben

um den Faktor der Hazard-Ratio, also 1,046.

Der Max-Stat-Test ergab für *SUVmwt*, *SUVmax*, *Vol-2,5*, *Vol-40%*, *Vol-CT* und *TGV*, Cut-Off-Werte von 5,3g/ml, 12,25g/ml, 53,82 cm<sup>3</sup>, 21,26 cm<sup>3</sup>, 15,48 cm<sup>3</sup> und 333,21 SUV cm<sup>3</sup>, wie aus Abbildung 3.11 ersichtlich. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 stellte sich keine der Aufteilungen als signifikant unterschiedlich in ihrer krankheitsspezifischen Überlebensprognose heraus. Nur knapp nicht signifikant ist allerdings der Cut-Off-Wert bei *Vol-2,5*, mit einem Wert von 0,051 (Tab. 3.12).

**Lokalrezidiv** Das Risiko ein Lokalrezidiv zu bekommen, zeigte sich bei dem Kollektiv als signifikant abhängig von den volumetrischen Tumormessungen. Die ermittelten Hazard-Ratios für *Vol-2,5*, *Vol-40%*, *Vol-CT* und *TGV* beliefen sich auf 1,019, 1,061, 1,023 und 1,003 (Signifikanzen: 0,018, 0,006, 0,029 und 0,038). Die metabolischen Messungen *SUVmwt* und *SUVmax* zeigten sich im Bezug auf das Ereignis Lokalrezidiv mit p-Werten von 0,656 und 0,567 als nicht signifikant (Tab. 3.7).

Der Cut-Off-Wert für *Vol-2,5* von 20,3 cm<sup>3</sup> stellte den besten Trennpunkt für Patienten mit hohem und niedrigem Risiko ein Lokalrezidiv zu bekommen (p=0,031). Patienten mit *Vol-40%*-Werten > 21,26 cm<sup>3</sup> (p=0,005), *Vol-CT*-Werten > 16,07 (p=0,037) und *TGV*-Werten > 116,7 cm<sup>3</sup> (p=0,016) wurden als Patienten mit einem gesteigerten Risiko für ein Lokalrezidiv identifiziert. Die für die metabolischen Messungen *SUVmwt* und *SUVmax* ermittelten Cut-Off-Werte erwiesen sich in ihrer Unterteilung der Patienten als nicht signifikant (p<sub>*SUVmwt*</sub>=0,319, p<sub>*SUVmax*</sub>=0,327). Abbildungen 3.12c bis 3.12f zeigen, dass die dazugehörigen kumulativen Inzidenzfunktionen bei der Identifikation von Hoch- und Niedrigrisikopatienten bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidivs helfen. Wie in den Abbildungen 3.12a bis 3.12b zu erkennen, trat kein Lokalrezidiv bei Patienten mit einem niedrigerem SUV-Wert als dem Cut-Off auf.

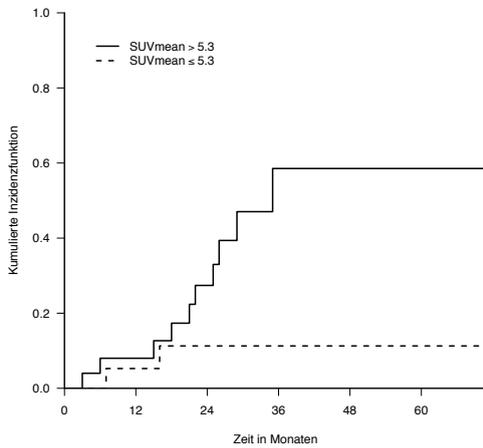
	Signifikanz	Hazard-Ratio	95% - Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
<i>SUVmwt</i>	0,382	1,111	0,878	1,406
<i>SUVmax</i>	0,574	1,019	0,955	1,087
<i>Vol-2,5</i>	0,006	1,017	1,005	1,029
<i>Vol-40%<sub>SUVmax</sub></i>	0,006	1,046	1,013	1,080
<i>Vol-CT</i>	0,007	1,022	1,006	1,039
<i>TGV</i>	0,012	1,003	1,001	1,005

Tabelle 3.6: Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens

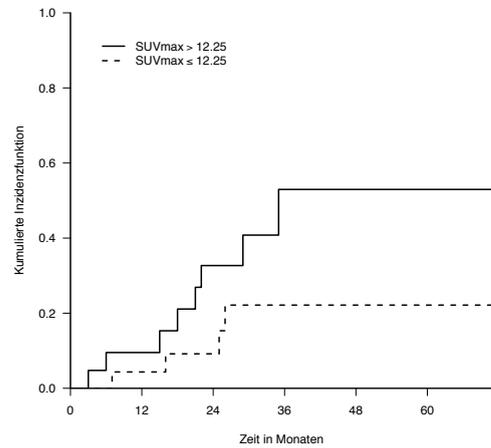
	Signifikanz	Hazard-Ratio	95% - Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
<i>SUVmwt</i>	0,656	1,074	0,784	1,472
<i>SUVmax</i>	0,567	1,024	0,944	1,110
<i>Vol-2,5</i>	0,018	1,019	1,003	1,034
<i>Vol-40%<sub>SUVmax</sub></i>	0,006	1,063	1,018	1,109
<i>Vol-CT</i>	0,029	1,021	1,002	1,040
<i>TGV</i>	0,038	1,003	1,000	1,005

Tabelle 3.7: Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens

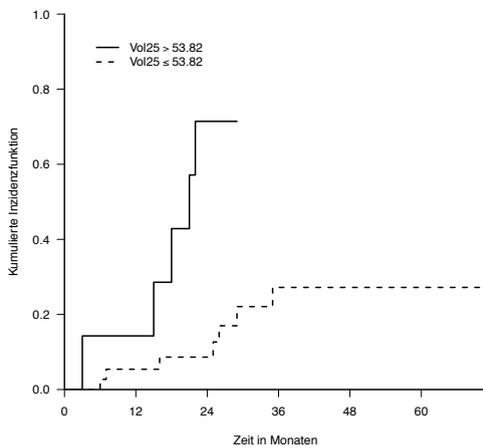
### 3.4. Regressionsanalyse



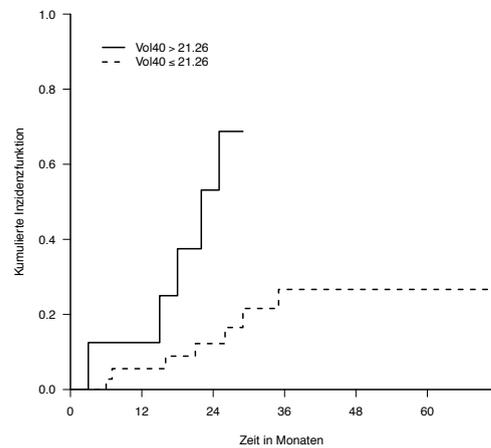
(a) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>mw</sub>*



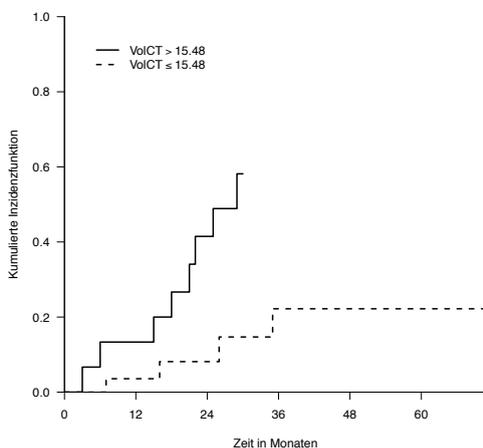
(b) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>max</sub>*



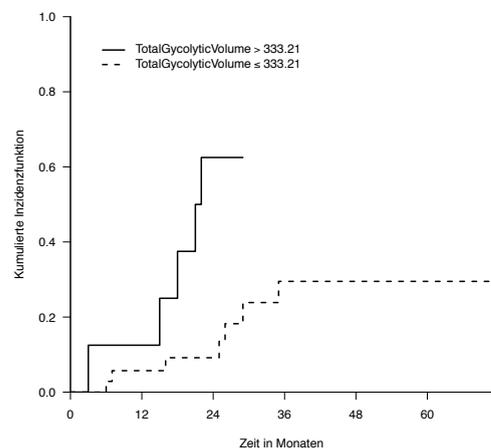
(c) Aufteilung der Patienten nach *Vol-2,5*



(d) Aufteilung der Patienten nach *Vol-40%*



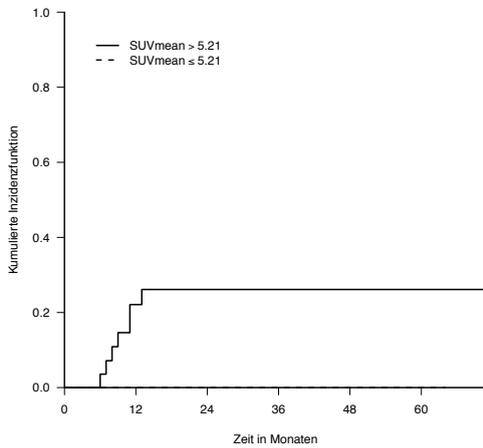
(e) Aufteilung der Patienten nach *Vol-CT*



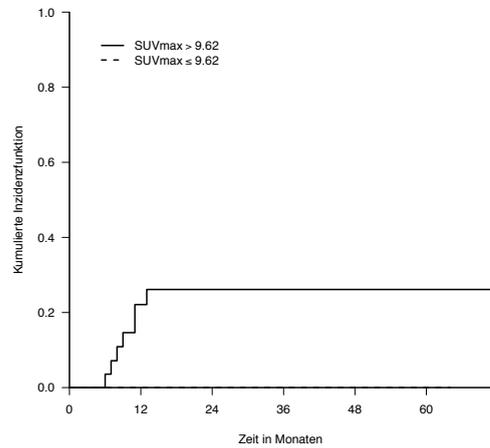
(f) Aufteilung der Patienten nach *TGV*

Abbildung 3.11: Die Patienten des analysierten Kollektivs wurden anhand des Cut-Off-Wertes aus dem Max-Stat-Test in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich des **krankheitsspezifischen Überlebens** verglichen. Die durchgezogene Linie beschreibt die Patienten mit einem Wert größer dem Cut-Off-Wert, die gestrichelte umfasst die Patienten mit einem Wert kleiner-gleich dem Cut-Off.

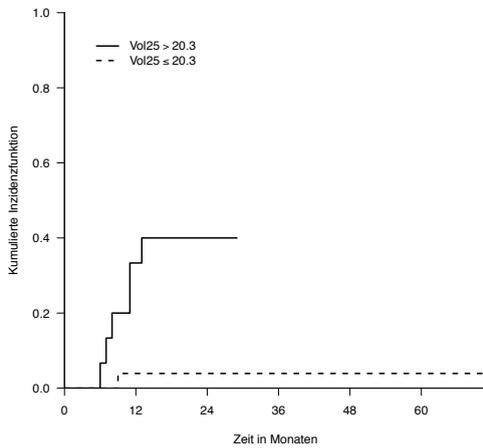
### 3.4. Regressionsanalyse



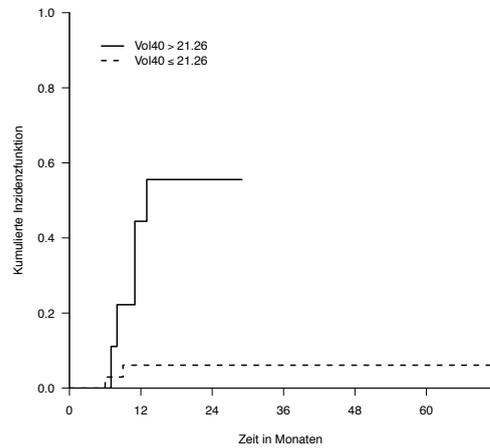
(a) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>mw</sub>*



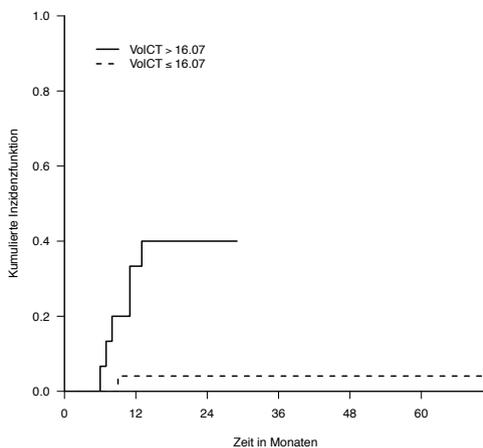
(b) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>max</sub>*



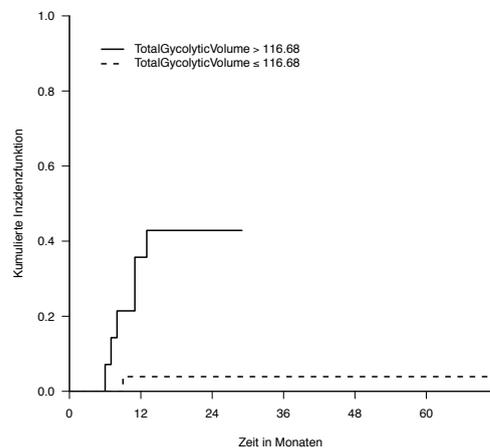
(c) Aufteilung der Patienten nach *Vol-2,5*



(d) Aufteilung der Patienten nach *Vol-40%*



(e) Aufteilung der Patienten nach *Vol-CT*



(f) Aufteilung der Patienten nach *TGV*

Abbildung 3.12: Die Patienten des analysierten Kollektivs wurden anhand des Cut-Off-Wertes aus dem Max-Stat-Test in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich des **lokalrezidivfreien Überlebens** verglichen. Die durchgezogene Linie beschreibt die Patienten mit einem Wert größer dem Cut-Off-Wert, die gestrichelte umfasst die Patienten mit einem Wert kleiner gleich dem Cut-Off.

	Signifikanz	Hazard-Ratio	95% - Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
<i>SUVmwt</i>	0,358	1,117	0,882	1,416
<i>SUVmax</i>	0,732	1,012	0,945	1,083
<i>Vol-2,5</i>	0,318	1,008	0,993	1,023
<i>Vol-40%<sub>SUVmax</sub></i>	0,109	1,030	0,993	1,069
<i>Vol-CT</i>	0,358	1,009	0,990	1,029
<i>TGV</i>	0,177	1,002	0,999	1,004

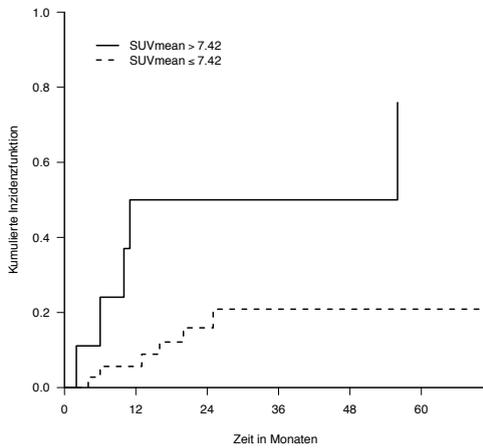
Tabelle 3.8: Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des mediastinalmetastasenfreien Überlebens

**Mediastinale Metastasen** In der Cox-Regressions-Analyse fand sich keine signifikante Beziehung zwischen dem Überleben des Kollektivs ohne Auftreten von mediastinalen Metastasen und den Parametern der PET/CT- Untersuchung. Der p-Wert lag für SUVmwt bei 0,358, für SUVmax bei 0,732, für Vol-2,5 bei 0,318, für Vol-40% bei 0,109, für Vol-CT bei 0,358 und für TGV wurde ein p-Wert von 0,358 ermittelt. Die dazugehörigen Hazard-Ratios werden in Tabelle 3.8 aufgeführt.

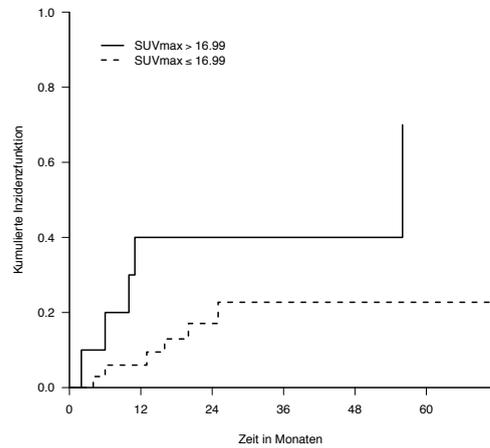
Die kumulierten Inzidenzfunktionen zum mediastinal-metastasenfreien Überleben werden in Abbildung 3.13 dargestellt. Auch hier wurde das Kollektiv jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt. Patienten mit Werten größer dem Cut-Off und Patienten mit Werten kleiner-gleich dem Cut-Off bildeten die zwei Gruppen. Die Aufteilung für SUVmwt lag bei 7,42 g/ml ( $p=0,206$ ), für SUVmax bei 16,99 g/ml ( $p=0,591$ ), für Vol-2,5 bei 10,77 cm<sup>3</sup> ( $p=0,820$ ), für Vol-40% bei 5,28 cm<sup>3</sup> ( $p=0,863$ ) für Vol-CT bei 7,41 cm<sup>3</sup> ( $p=0,265$ ) und für TGV bei 27,41 ( $p=0,472$ ) (Tab. 3.12). Keine der Aufsplittungen erwies sich im Unterschied der beiden Fraktionen als statistisch signifikant.

**Fernmetastasen** Die Auswertung der Cox-Regression zeigte eine signifikante Korrelation zwischen dem Vol-2,5 und dem Auftreten von Fernmetastasen mit einer Signifikanz von  $p=0,034$ . Die korrespondierende Hazard-Ratio belief sich auf einen Wert von 1,014. Es wurde somit die Methode der Volumenmessung als einzige statistisch signifikante Methode angesehen, die eine prognostische Wertigkeit bezüglich der Vorhersage von Fernmetastasen hat. Im Gegensatz dazu, fielen die Signifikanztests der restlichen Untersuchungsmethoden negativ aus. Im einzelnen waren die p-Werte für SUVmwt gleich 0,392, für SUVmax gleich 0,552, für Vol-2,5 gleich 0,034, für Vol-40% gleich 0,089, für Vol-CT gleich 0,06 und für TGV gleich 0,068. Die Hazard-Ratios werden in Tabelle 3.9 aufgeführt.

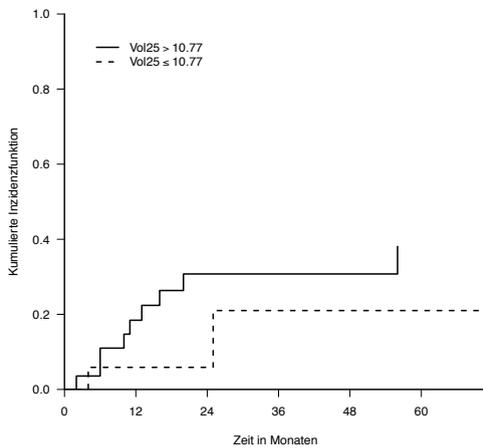
### 3.4. Regressionsanalyse



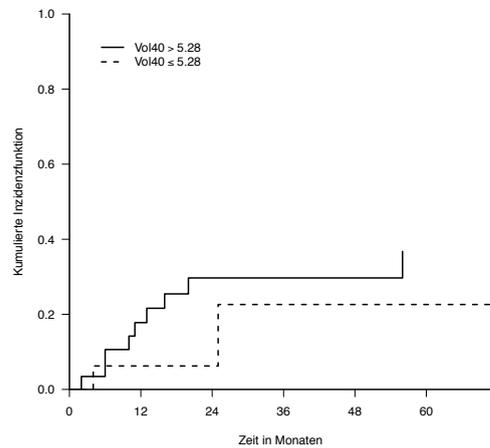
(a) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>mw</sub>*



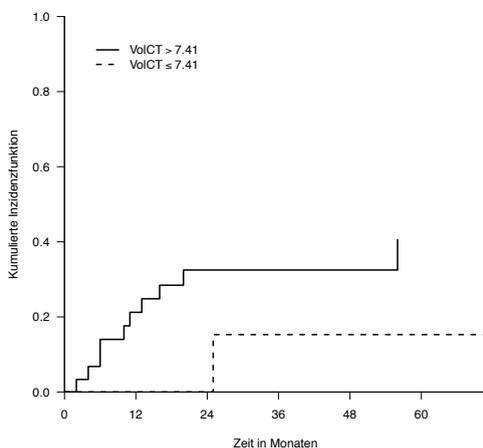
(b) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>max</sub>*



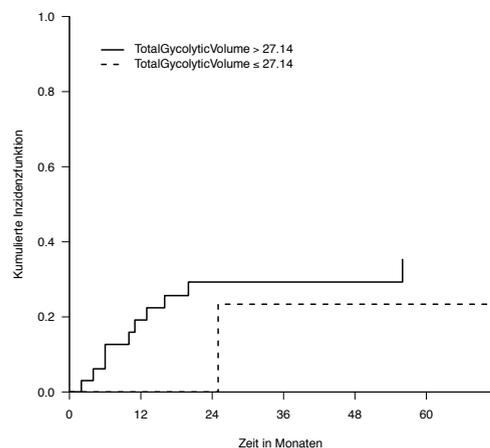
(c) Aufteilung der Patienten nach *Vol-2,5*



(d) Aufteilung der Patienten nach *Vol-40%*



(e) Aufteilung der Patienten nach *Vol-CT*



(f) Aufteilung der Patienten nach *TGV*

Abbildung 3.13: Die Patienten des analysierten Kollektivs wurden anhand des Cut-Off-Wertes aus dem Max-Stat-Test in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich des **mediastinal-metastasenfreien Überlebens** verglichen. Die durchgezogene Linie beschreibt die Patienten mit einem Wert größer dem Cut-Off-Wert, die gestrichelte umfasst die Patienten mit einem Wert kleiner gleich dem Cut-Off.

	Signifikanz	Hazard-Ratio	95% - Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
<i>SUVmwt</i>	0,329	1,128	0,886	1,438
<i>SUVmax</i>	0,552	1,021	0,954	1,092
<i>Vol-2,5</i>	0,034	1,014	1,001	1,027
<i>Vol-40%<sub>SUVmax</sub></i>	0,089	1,031	0,995	1,067
<i>Vol-CT</i>	0,060	1,016	0,999	1,034
<i>TGV</i>	0,068	1,002	1,000	1,004

Tabelle 3.9: Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des fernmetastasenfreien Überlebens

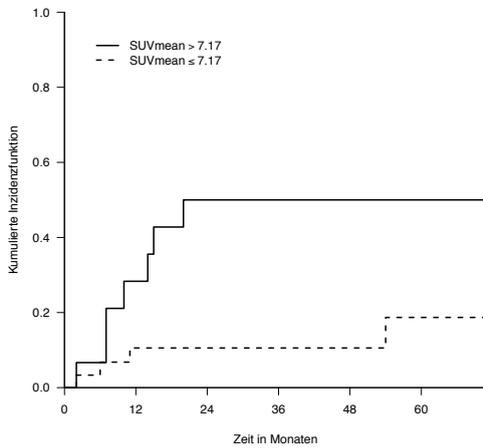
Der ermittelte Cut-Off-Wert für SUVmwt bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen lag bei 7,17 g/ml, ist allerdings mit einem p-Wert von 0,088 als nicht signifikant anzusehen. Auch die restlichen Cut-Off-Werte, für SUVmax bei 12,25 g/ml ( $p=0,189$ ), für Vol-2,5 bei 53,82 ( $p=0,126$ ), für Vol-40% bei 6,73 ( $p=0,597$ ), für Vol-CT bei 7,41 ( $p=0,391$ ) und für TGV bei 333,21 ( $p=0,224$ ), stellten sich ebenso alle als nicht signifikant heraus. In Graphik 3.14 werden die kumulierten Inzidenzfunktionen zu den einzelnen PET-Parametern veranschaulicht.

**Progressionsfreies Überleben** Die Auswertung der Cox-Regression das progressionsfreie Überleben betreffend, erbrachte keine signifikanten Korrelationen zwischen den Untersuchungswerten und Untersuchungsergebnissen. Im Einzelnen waren die p-Werte für SUVmwt gleich 0,596, für SUVmax gleich 0,897, für Vol-2,5 gleich 0,070 cm<sup>3</sup>, für Vol-40% gleich 0,057 cm<sup>3</sup>, für Vol-CT gleich 0,130 cm<sup>3</sup> und für TGV gleich 0,106 SUV cm<sup>3</sup>. Die Hazard-Ratios werden in Tabelle 3.10 aufgeführt.

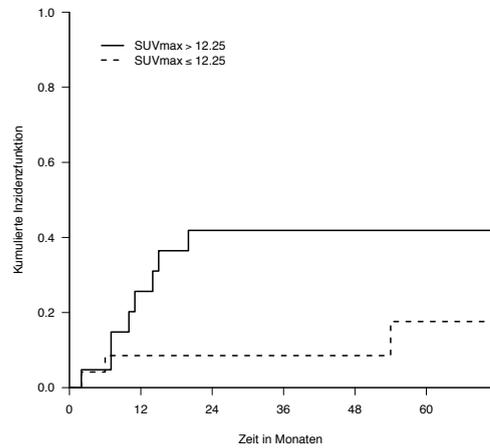
Die Aufteilung der Daten nach der Max-Stat-Methode ermittelte für den SUVmwt einen optimalen Cut-Off-Wert von 7,17 g/ml ( $p=0,509$ ), für den SUVmax einen Wert von 16,99 g/ml ( $p=0,358$ ), für das Vol-2,5 einen Wert von 53,82 cm<sup>3</sup> ( $p=0,770$ ), für das Vol-40% einen Wert von 21,26 cm<sup>3</sup> ( $p=0,486$ ), für das Vol-CT einen Wert von 3,88 cm<sup>3</sup> ( $p=0,094$ ) und für das Total Glycolytic Volumen eine Cut-Off-Wert von 26,49 SUV cm<sup>3</sup> ( $p=0,289$ ). Keiner dieser Werte unterteilte die Patienten so, dass ein signifikanter Unterschied der Gruppen, im progressionsfreien Überleben, gesehen werden konnte (Abb. 3.15).

**Ereignisfreies Intervall** Bei der Untersuchung der ereignisfreien Überlebenszeit wurde jegliches Ereignis, ob Lokalrezidiv oder Tod an Begleiterkrankung, gewertet. In der

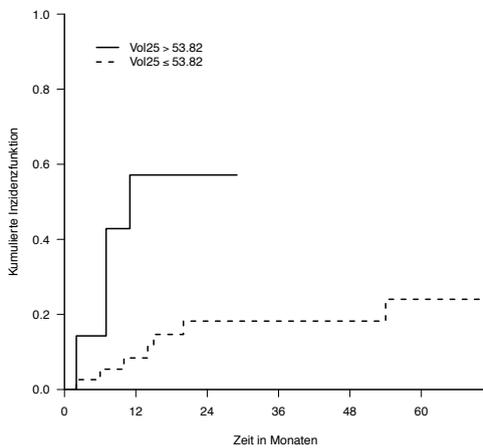
### 3.4. Regressionsanalyse



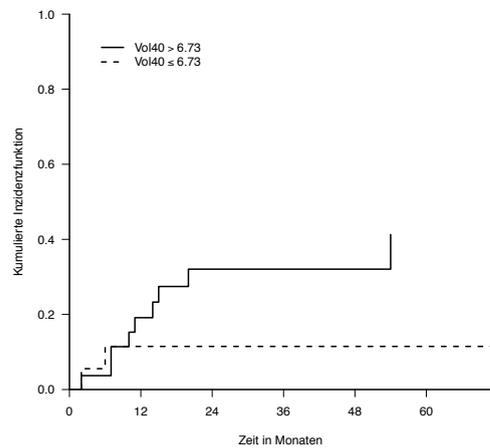
(a) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>mw</sub>*



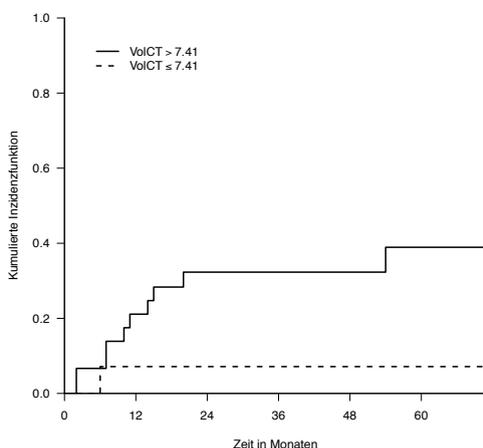
(b) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>max</sub>*



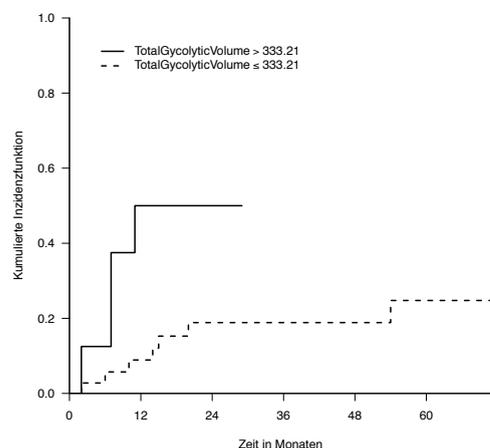
(c) Aufteilung der Patienten nach *Vol-2,5*



(d) Aufteilung der Patienten nach *Vol-40%*



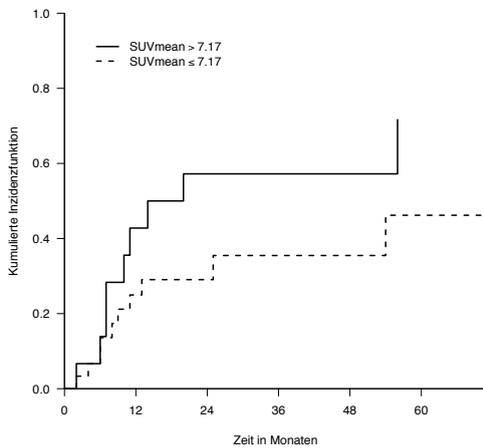
(e) Aufteilung der Patienten nach *Vol-CT*



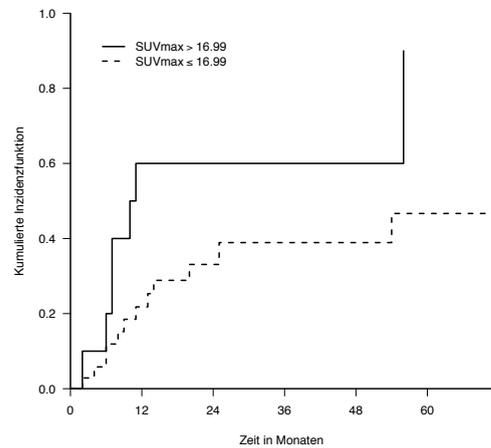
(f) Aufteilung der Patienten nach *TGV*

Abbildung 3.14: Die Patienten des analysierten Kollektivs wurden anhand des Cut-Off-Wertes aus dem Max-Stat-Test in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich des **Fernmetastasenfreien Überlebens** verglichen. Die durchgezogene Linie beschreibt die Patienten mit einem Wert größer dem Cut-Off-Wert, die gestrichelte umfasst die Patienten mit einem Wert kleiner gleich dem Cut-Off.

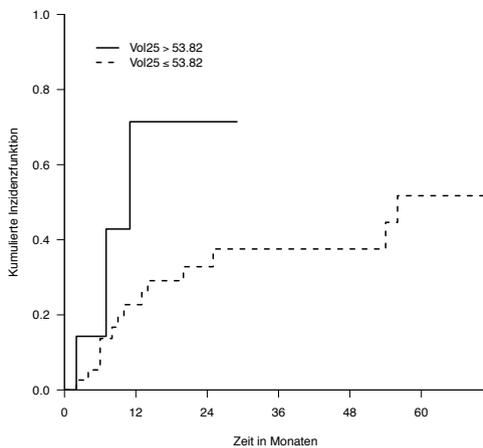
### 3.4. Regressionsanalyse



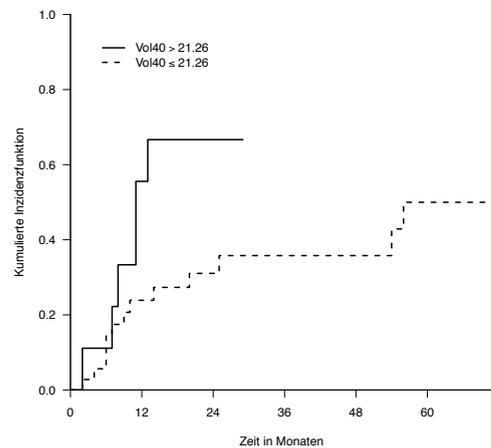
(a) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>mw</sub>*



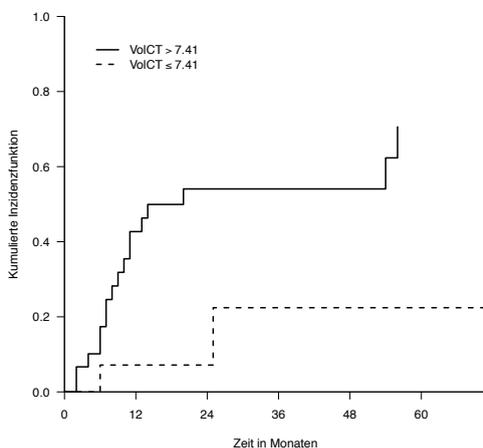
(b) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>max</sub>*



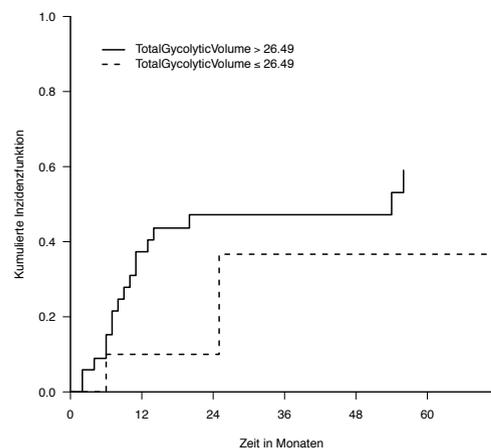
(c) Aufteilung der Patienten nach *Vol-2,5*



(d) Aufteilung der Patienten nach *Vol-40%*



(e) Aufteilung der Patienten nach *Vol-CT*



(f) Aufteilung der Patienten nach *TGV*

Abbildung 3.15: Die Patienten des analysierten Kollektivs wurden anhand des Cut-Off-Wertes aus dem Max-Stat-Test in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich des **progressionsfreien Überlebens** verglichen. Die durchgezogene Linie beschreibt die Patienten mit einem Wert größer dem Cut-Off-Wert, die gestrichelte umfasst die Patienten mit einem Wert kleiner gleich dem Cut-Off.

	Signifikanz	Hazard-Ratio	95% - Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
<i>SUVmwt</i>	0,596	1,056	0,864	1,290
<i>SUVmax</i>	0,897	1,004	0,948	1,062
<i>Vol-2,5</i>	0,070	1,010	0,999	1,021
<i>Vol-40%<sub>SUVmax</sub></i>	0,057	1,028	0,999	1,057
<i>Vol-CT</i>	0,130	1,011	0,997	1,024
<i>TGV</i>	0,106	1,001	1,000	1,003

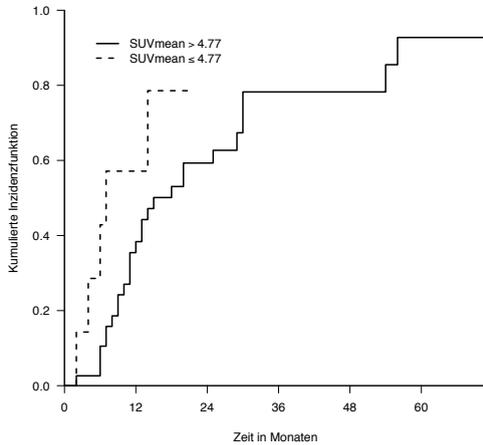
Tabelle 3.10: Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens

dazugehörigen Cox-Regressions-Analyse war jedoch keine der ermittelten Hazard-Ratios statistisch signifikant. Wie in Tabelle 3.11 zu sehen, lagen der p-Wert für SUVmwt bei 0,898, für SUVmax bei 0,806, für Vol-2,5 bei 0,255, für Vol-40% bei 0,023, für Vol-CT bei 0,229, und für TGV ergab die Berechnung des p-Wertes 0,296.

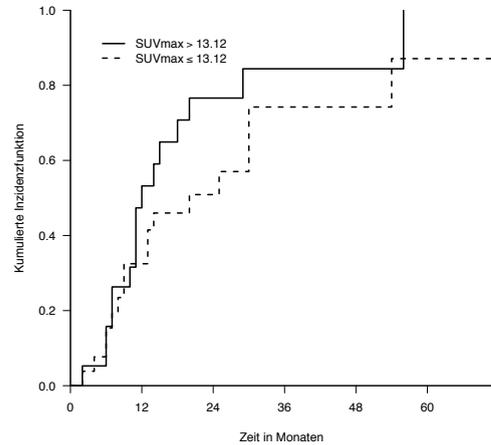
In der Max-Stat-Analyse errechneten sich die Trennpunkte für eine ideale Aufteilung des Kollektivs in Hoch- und Niedrigrisikopatienten wie folgt: SUVmwt wurde bei 4,77 g/ml geteilt, wobei sich ein p-Wert von 0,776 ergab. Der SUVmax wies einen Cut-Off-Wert von 13,12 auf, mit einer Signifikanz von  $p=0,784$ . Für die Volumina Vol-2,5, Vol-40% und Vol-CT ergaben sich optimale Trennwerte von  $33,51 \text{ cm}^3$  ( $p=0,770$ ),  $18,76 \text{ cm}^3$  ( $p=0,868$ ) und  $3,88 \text{ cm}^3$  ( $p=0,094$ ). Der beste Cut-Off-Wert für das TGV lag bei 26,49 mit einem p-Wert von 0,135. Alle Aufteilungen erwiesen sich als nicht signifikant. Die entsprechenden kumulierten Inzidenzfunktionen werden in Abbildung 3.16 gezeigt.

**Zusammenfassung der Max-Stat-Ergebnisse** Einen Überblick über die Cut-Off-Werte mit korrespondierenden p-Werten aller klinischen Endpunkte wird in Tabelle 3.12 gegeben. Wie bereits in Kapitel 2.5 erläutert, errechnet sich der p-Wert in der Generalized Maximally Selected Statistics anders, als wenn man einen Log-Rang-Test der beiden entstandenen Gruppen des Parameters durchführen würde.

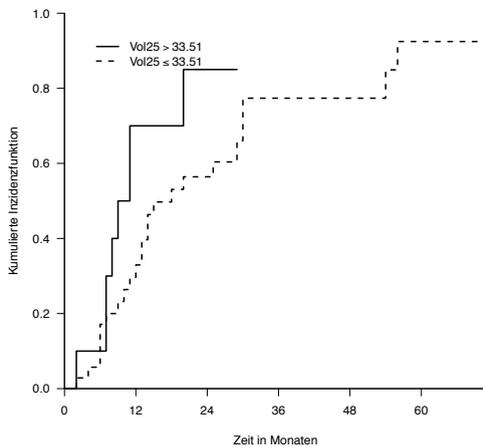
### 3.4. Regressionsanalyse



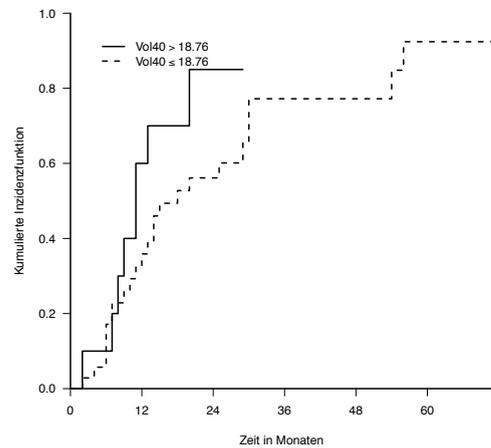
(a) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>mw</sub>*



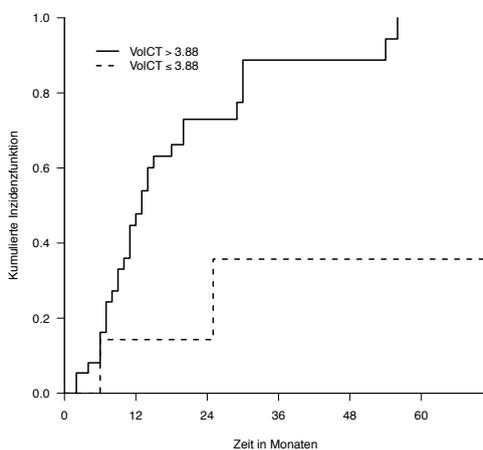
(b) Aufteilung der Patienten nach *SUV<sub>max</sub>*



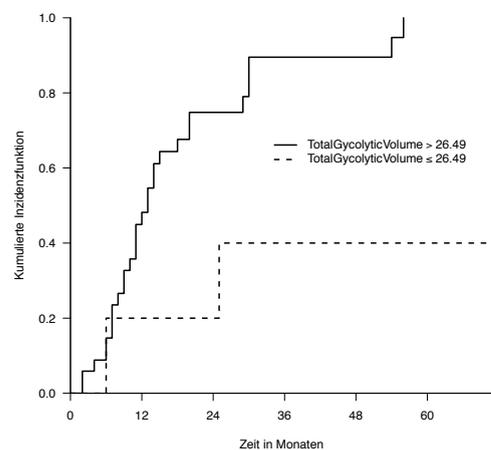
(c) Aufteilung der Patienten nach *Vol-2,5*



(d) Aufteilung der Patienten nach *Vol-40%*



(e) Aufteilung der Patienten nach *Vol-CT*



(f) Aufteilung der Patienten nach *TGV*

Abbildung 3.16: Die Patienten des analysierten Kollektivs wurden anhand des Cut-Off-Wertes aus dem Max-Stat-Test in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich des **ereignisfreien Überlebens** verglichen. Die durchgezogene Linie beschreibt die Patienten mit einem Wert größer dem Cut-Off-Wert, die gestrichelte umfasst die Patienten mit einem Wert kleiner gleich dem Cut-Off.

	Signifikanz	Hazard-Ratio	95% - Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
<i>SUVmwt</i>	0,898	1,011	0,856	1,193
<i>SUVmax</i>	0,806	0,994	0,946	1,044
<i>Vol-2,5</i>	0,255	1,006	0,996	1,016
<i>Vol-40%<sub>SUVmax</sub></i>	0,230	1,015	0,990	1,041
<i>Vol-CT</i>	0,229	1,007	0,995	1,019
<i>TGV</i>	0,296	1,001	0,999	1,002

Tabelle 3.11: Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens

	SUV mwt		SUV max		Vol 2,5		Vol 40% <sup>SUV<sub>max</sub></sup>		Vol CT		TGV	
	p-Wert	Cut-Off	p-Wert	Cut-Off	p-Wert	Cut-Off	p-Wert	Cut-Off	p-Wert	Cut-Off	p-Wert	Cut-Off
Gesamt- überleben	0,896	5,30	0,701	13,12	0,620	20,30	0,642	2,77	0,084	3,88	0,207	25,45
Krankheitsspez. Überleben	0,212	5,30	0,479	12,25	0,051	53,82	0,127	21,26	0,152	15,48	0,099	333,21
Lokalrezidiv	0,319	5,21	0,327	9,62	0,031	20,30	0,005	21,26	0,037	16,07	0,016	116,70
Mediastinal- rezidiv	0,206	7,42	0,591	16,99	0,820	10,77	0,863	5,28	0,265	7,41	0,472	27,14
Fernmetastasen	0,088	7,17	0,189	12,25	0,126	53,82	0,597	6,73	0,391	7,41	0,224	333,21
Progression	0,509	7,17	0,673	16,99	0,358	52,82	0,486	21,26	0,078	7,41	0,289	26,49
Ereignis	0,776	4,77	0,784	13,12	0,770	33,51	0,868	18,76	0,094	3,88	0,135	26,49

Tabelle 3.12: Überblick über die Cut-Off-Werte mit korrespondierenden p-Werten aller klinischen Endpunkte

## 4 Diskussion

Mit der SBRT wurde für nicht-operable NSCLC-Patienten mit frühen Tumorstadien ein effektives und vielversprechendes Therapieverfahren entwickelt (Tab. 1.3). Die Therapieerfolge lassen sich mit denen aus der Chirurgie vergleichen. Jedoch werden diese positiven Ergebnisse noch immer durch eine relativ niedrige Gesamtüberlebensdauer getrübt, was nicht zuletzt an der hohen Rate an Komorbiditäten in dieser Gruppe von Patienten liegt. Es wäre daher wünschenswert, frühzeitig individuell präzisere Prognosen für die einzelnen Patienten stellen zu können. Biomarker, die den Erfolg oder Misserfolg der Stereotaktischen Radiotherapie vorhersagen, wären hierbei in zweierlei Hinsicht von wertvoller Bedeutung: Zum einen wäre eine positive Patientenselektion möglich, bei welcher Patienten mit einem erhöhten Risiko eines Rückfalls eine Therapieerweiterung empfohlen werden könnte. Ein Beispiel einer solchen Therapieerweiterung wäre eine adjuvante Chemotherapie, wie sie die Forschergruppe um Harubumi Kato anwendete. Sie unterteilten ein Kollektiv von 999 Patienten mit vollständig reseziertem Adenokarzinom der Lunge, Stadium I, randomisiert in zwei Gruppen. Eine Hälfte der Patienten wurde zwei Jahre lang mit Tegafur/Uracil postoperativ nachbehandelt und zeigte im Vergleich mit der Kontrollgruppe, welche keine adjuvante Therapie erhielt, einen signifikanten Überlebensvorteil mit einem p-Wert von 0,04 [Kato et al., 2004]. Trodella et al. erzielten ähnlich erfolgversprechende Ergebnisse mit einer adjuvanten Radiotherapie [Trodella et al., 2002]. Zum anderen könnte dem gegenüber eine zusätzliche Chemotherapie bei einem Teil der Patienten aufgrund ihrer schlechten klinischen Verfassung eine überflüssige und zusätzlich belastende Maßnahme darstellen. Eine negative Patientenselektion könnte deswegen helfen, die Patienten zu identifizieren, welche aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht mehr von einer zusätzlichen Therapie profitieren würden.

In den letzten Jahren wurde bei der Suche solcher prognostischer Biomarker vermehrt die Positronen-Emissions-Tomographie in Betracht gezogen. So fanden Vesselle et al. im Jahre 2000 eine signifikante Assoziation ( $p < 0,0001$ ) zwischen dem partial-volumenkorrigierten SUV<sub>max</sub> und der Tumordifferenzierung [Vesselle et al., 2000]. Da nach Fuwa et al. die Differenzierung der NSCLC im Stadium I die Auftretenswahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen beeinflusst [Fuwa et al., 2007], könnte man vermuten, dass dies auch für den prätherapeutischen SUV-Wert gelten könnte. Eine dadurch entstehende Korrelation mit dem Gesamtüberleben scheint durchaus denkbar. Studien zur prognostischen Wertigkeit der PET in nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen fielen jedoch in ihren Schlussfolgerungen sehr heterogen aus, so dass der routinemäßige Einsatz der PET zur prätherapeutischen Prognosebestimmung derzeit immer noch umstritten ist. Mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Studien können sein: nicht-homogene Patientenkollektive, verschiedene Bildgebungsprotokolle, unterschiedliche SUV-Berechnungsalgorithmen, verschiedene Therapieschemata oder aber auch eine Kombination dieser Faktoren. Da in manchen Studien nicht alle Tumore histologisch gesichert waren, kann das Vorkommen unspezifischer Läsionen in diesen Kollektiven nicht

ausgeschlossen werden, was zu Verzerrungen der Resultate geführt haben könnte.

Es wäre durchaus denkbar, dass eine prognostische Wertigkeit des SUV-Wertes nur für eine Subgruppe der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome existiert. Das Tumorstadium oder die Art der Behandlung könnten hier einen Einfluss haben. Es wurde daher in der vorliegenden Studie auf eine maximale Homogenität des Kollektives Wert gelegt. Bei allen 45 Patienten lag eine pathologische Sicherung mittels Biopsie der Diagnose NSCLC im Stadium I vor. Jeder der Patienten wurde in der Folge ausschließlich mit stereotaktischer Radiotherapie behandelt.

Bezüglich der prognostischen Wertigkeit des prätherapeutischen PET/CTs fand sich keine statistisch signifikante prädiktive Wertigkeit bei prätherapeutischen SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mwt</sub> oder TGV. Jedoch korrelierten die Tumolvolumenmessungen teilweise mit dem Überleben und dem Auftreten von Lokalrezidiven. Werden diese Ergebnisse mit anderen Studien verglichen, so darf die Besonderheit des Kollektivs mit seiner durchwegs hohen Rate an Begleiterkrankungen nicht außer Acht gelassen werden.

## 4.1 Überlebensdaten

Von den 45 nachbeobachteten Patienten verstarben insgesamt 28 (62,2%). Da es sich ausschließlich um inoperable Fälle handelte, ist es nicht verwunderlich, dass mit 15 Todesfällen aufgrund von Begleitdiagnosen mehr als die Hälfte der Todesursachen nicht auf den Tumor zurückzuführen war. Eine zusätzliche Therapie kann deswegen bei einem Großteil der Patienten als nutzlos angesehen werden, da sie unabhängig von der Therapie an Begleitdiagnosen sterben werden. Eine Patientenselektion wäre deshalb von wesentlicher Bedeutung.

Beim Vergleich des Auftretens der verschiedenen Todesursachen fällt die unterschiedliche zeitliche Verteilung auf. Das Versterben in Folge von pulmonalen oder kardialen Komorbiditäten trat hauptsächlich in den ersten 12 Monaten auf, wohingegen tumorssoziierte Todesfälle erst ab einem Jahr in Erscheinung traten (Abb. 3.3). Es handelt sich hierbei um den Teil der Patienten, die von einer adjuvanten Therapie profitieren könnten.

## 4.2 Prognostische Wertigkeit der prätherapeutischen PET/CT-Messungen

Die metabolischen Messungen SUV<sub>max</sub> und SUV<sub>mwt</sub> zeigten sowohl als kontinuierliche, als auch als dichotomisierte Variable keine signifikante prognostische Wertigkeit bezüglich Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, Lokalrezidiv, mediastinalen Metastasen, Fernmetastasen, Tumorprogression oder des Auftretens eines dieser Ereignisse. Die volumetrischen Messungen korrelierten mit dem Auftreten von Lokalrezidiven und teilweise mit dem krankheitsspezifischen Überleben.

**Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben** Bei der Analyse der Vorhersage der Sterbefälle, egal welcher Ursache, zeigte sich bei keinem der PET/CT-Parameter eine Signifikanz. Zwei mögliche Erklärungen sollten in Erwägung gezogen

werden: Da das Gesamtüberleben neben der Aggressivität des Tumors ebenso abhängig ist von einhergehenden kardiovaskulären und pulmonalen Morbiditäten, könnte es sein, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen Metabolismus und Tumortod gar nicht zum Tragen gekommen ist. In der untersuchten Gruppe von Patienten starben 33% an einer nichtkrankheitsspezifischen Ursache. Das sind mehr als die Hälfte aller beobachteten Todesfälle. Das heißt, konkurrierende Ereignisse maskieren die eigentliche Korrelation zwischen prätherapeutischen PET-Untersuchungen und Überlebensdaten. Eine alternative Erklärung wäre, dass ein solcher Zusammenhang in dieser Gruppe von Patienten so marginal ist, dass er aufgrund des relativ kleinen Kollektivs als nicht signifikant eingeschätzt wurde.

Ähnliche Überlegungen müssen für den klinischen Endpunkt des krankheitsspezifischen Überlebens angeführt werden, denn auch hier fand sich keine Korrelation zu den metabolischen Messungen. Lediglich die Volumenmessungen, egal ob in der PET oder im CT, ergaben in der Cox-Analyse eine signifikante Korrelation mit einem p-Wert von unter 0,007. Kann es also sein, dass das Fehlen einer Korrelation zwischen metabolischen Messungen und Überleben, egal ob allgemein oder krankheitsspezifisch, mit der Größe des Kollektivs oder dem Risiko von konkurrierenden Ereignissen zu begründen ist? Oder besteht schlichtweg kein Zusammenhang bei dieser Gruppe von Patienten, und nur in anderen Tumorstadien oder anderen Therapieprotokollen tritt eine prognostische Wertigkeit des PET auf, weil Überleben und Rückfallsraten abhängig von Tumorstadium und Therapie sind?

In der aktuellen Literatur finden sich in diesem Zusammenhang zwei Arbeiten. Im Jahre 2007 veröffentlichten Hoopes et al. eine prospektive Studie, in der sie den Nutzen der Positronen-Emissions-Tomographie bei NSCLC, Stadium I, Patienten untersuchten [Hoopes et al., 2007]. Von den 58 mit SBRT therapierten Patienten waren bei 32 die SUVmax-Werte bekannt. Diese Gruppe wurde anhand des medianen SUV von 6,35 aufgeteilt und mit dem 3-Jahres-Überleben und der Tumorkontrolle auf eine Korrelation hin untersucht. Sowohl mit dem medianen SUV als Cut-Off-Wert als auch mit anderen Cut-Off-Werten (SUV zwischen 3,0 und 10,0) fand sich kein signifikanter Zusammenhang. Drei Jahre später erschien die Arbeit von Burdick et al. [Burdick et al., 2010]. Ihr Kollektiv bestand aus 72 funktionell inoperablen Patienten im Tumorstadium I, welche ausschließlich mit einer SBRT therapiert wurden. Auch bei ihnen zeigte sich keinerlei signifikante Beziehung zwischen dem prätherapeutischen SUVmax und den klinischen Endpunkten, wie dem Auftreten von mediastinaler- oder Fernmetastasen oder dem Gesamtüberleben, wobei die SUV-Werte sowohl als kontinuierliche Variable oder als dichotomisierte Variable (Cut-Off-Wert bei SUV=5) untersucht wurden.

Im Gegensatz dazu gibt es einige Studien, die Gegenteiliges berichten. Ihre Untersuchungen beziehen sich jedoch auf chirurgisch therapiertes Patientengut oder gemischt behandelte Kollektive. Goodgame et al. untersuchten 136 Patienten, deren Stadium I NSCLC vollständig reseziert wurde. Um die prognostische Wertigkeit der präoperativen SUV-Werte zu ermitteln, teilten sie das Kollektiv am medianen SUVmax-Wert von 5,5 auf. Patienten mit einem höheren SUVmax zeigten signifikant häufigere Rezidivraten (37% vs. 14%,  $p = 0,002$ ) und ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Gesamtüberleben (74% vs. 53%,  $p = 0,006$ ). In einer Studie von 96 Patienten mit pathologischen Stadium I und Stadium II, welche chirurgisch behandelt wurden, beschrieben Hanin et al. eine Korrelation zwischen der Glukoseaufnahme und dem krankheitsspezifischen- und

Gesamtüberleben [Hanin et al., 2008]. Ähnliche Resultate beschreiben die Arbeiten von Ohtsuka et al., Dooms et al. und Kim et al. [Ohtsuka et al., 2006; Dooms et al., 2009; Kim et al., 2009], in denen sie operativ behandelte Patienten mit NSCLC im Frühstadium untersuchten. In einer Metaanalyse zu NSCLC, Stadium I, erklären Nair et al. die Heterogenität der Studien in diesem Feld als Grund für ihr Verzicht auf eine quantitative Zusammenführung der einzelnen Ergebnisse. Jedoch kommen auch sie anhand ihrer neun untersuchten Studien zu dem Schluss, dass eine höhere FDG-Aufnahme in Primärtumoren im Stadium I, bei operativ behandelten Patienten signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [Nair et al., 2009].

Betreffend alle NSCLC-Stadien veröffentlichte die European Lung Cancer Working Party im Jahre 2008 eine Neuauflage ihrer Metaanalyse hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit der FDG-PET bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom. Diese schloss 13 Studien aus den Jahren 1998 bis 2005 mit ein. Bei Patienten mit einer Krankheit im Stadium I bis III kamen sie zu dem Ergebnis, dass bei hoher FDG-Aufnahme der Hazard, an dem Tumor zu versterben, doppelt so hoch sei, wie bei Patienten mit niedriger FDG-Speicherung (HR 2,09, 95% CI 1,54-2,83) [Paesmans et al., 2010]. Aufgrund der recht unterschiedlichen Schlussfolgerungen der einzelnen in der Analyse untersuchten Studien geben Paesmans et al. jedoch zu bedenken, dass sie nicht in der Lage wären, den unabhängigen, prognostischen Wert des SUV zu beurteilen. Auch hier bezogen sich die analysierten Arbeiten fast ausschließlich auf nichtkleinzellige Lungenkarzinome, die eine chirurgische Behandlung erfuhren.

Doch ebenso wie bei radiotherapeutisch behandelten NSCLCs, gibt es auch in der aktuellen Studienlage zu resezierten NSCLCs gegenteilige Meinungen bezüglich des Vorhersagewertes der prätherapeutischen PET. So fanden Agarwal et al. in einer retrospektiven Studie mit einem Kollektiv von 363 Patienten, dem weitaus größten Kollektiv unter den Studien, dass der präoperative SUVmax kein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben ist [Agarwal et al., 2010]. Hoang et al. untersuchten die prognostische Wertigkeit von Flourine-18 Flourodessoxyglukose PET bei 214 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und fanden keine Korrelation zwischen metabolischer Aktivität in Form von SUVmax des Primärtumors und Überleben der Patienten [Hoang et al., 2008].

Nun stellt sich die Frage nach der Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse der Studien, die sowohl die Studienlage bei operativ behandelten nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen als auch bei anderweitig therapierten NSCLCs dominieren.

Ein Grund ist wahrscheinlich der Partialvolumeneffekt, der in den meisten Arbeiten nicht berücksichtigt wird. Wie in 1.3 bereits erläutert, wird bei kleineren Tumoren systematisch ein zu niedriger SUV gemessen. Das heißt, kleineren Tumoren wird systematisch ein zu kleiner SUV-Wert zugeordnet. Da aber das Tumolvolumen über das Stadium hinaus mit der Überlebensprognose korreliert [Jefferson et al., 1996; Chandrachud et al., 1997; Lacasse et al., 1998], könnte es sein, dass sich diese Beziehung fälschlicherweise in der FDG-Aufnahme in Form des SUV widerspiegelt, wie es Vesselle et al. in ihrer 2007 veröffentlichten Studie vorschlagen [Vesselle et al., 2007]. Ihrer Meinung nach lassen die Studien, die einen prognostischen Effekt des Glukosemetabolismus beobachteten [Vans-teenkiste et al., 1999; Dhital et al., 2000; Jeong et al., 2002; Borst et al., 2005; Cerfolio et al., 2005; Sasaki et al., 2005], in ihren multivariablen Analysen einheitlich das Tumolvolumen außer Acht. Stattdessen wird lediglich das T-Stadium in seiner Beziehung zu

den Überlebensdaten untersucht. Da das T-Stadium in Korrelationsanalysen die Tumorgöße jedoch nicht ausreichend ersetzt, wird der Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Überleben – vermittelt durch den Partial Volumen Effekt – dem SUV bzw. Glukosestoffwechsel zugewiesen. Unterstützen könnte diese These die Beobachtung, dass bei höhergradigen Tumoren keine prognostische Wertigkeit des Glukosestoffwechsels zu beobachten ist [Hoang et al., 2008]. Mit anderen Worten, bei Tumorentitäten, die per Definition (NSCLC Stadieneinteilung 1.1) wesentlich größer sind als die gemittelten 3 cm (T-Stadium > 1; siehe 1.1) im Durchmesser, kommt der Partialvolumeneffekt nicht zum Tragen, mit der Folge, dass auch keine Falschassoziation zwischen niedrigem SUV-Wert und der durch die Tumorgöße bestimmten Überlebenswahrscheinlichkeit beobachtet werden kann.

Eine andere Erklärung wäre, dass bei höheren Stadien per se keine prognostische Wertigkeit des Glukosestoffwechsels vorliegt. Die anatomische Ausbreitung hat bei diesen Tumorentitäten wahrscheinlich eine solche prognostische Bedeutung, dass der Vorhersagewert des FDG-Metabolismus nicht mehr wirksam ist. In Studien wie der von Vesselle et al. [Vesselle et al., 2007] mit heterogenen (bezüglich der Stadien) Kollektiven, würde ein prognostisches Potential des SUV in niedrigeren Stadien schlichtweg überdeckt werden [Hoang et al., 2008].

Obwohl in der vorliegenden Studie keine Partialvolumenkorrektur (PVC) durchgeführt wurde, fanden sich auch hier keine prognostischen Informationen bezüglich des Überlebens. Es lässt sich argumentieren, dass im Falle der Existenz der systematischen Verzerrung durch Nichtbeachten des Partialvolumeneffekts, auch in dieser Arbeit eine prognostische Wertigkeit zu sehen sein müsste. Da das nicht der Fall ist, könnte im Umkehrschluss die oben erklärte Hypothese als widerlegt gelten. Jedoch sollte bei dieser Überlegung ein weiterer Faktor bedacht werden. So könnte der Grund für diese Ausnahme hinsichtlich der aktuellen Studienlage in der Zusammenstellung des vorliegenden Kollektivs liegen. Konkurrierende Todesursachen maskieren möglicherweise den Effekt, der fälschlicherweise eine Korrelation des SUV mit dem Überleben, die eigentlich auf den PVE und die Tumorgöße zurückzuführen ist, widerspiegelt.

## 4.3 Regressionsanalyse der Volumenmessungen

Im Gegensatz zu den metabolischen, prätherapeutischen Messungen, korrelierten die volumetrischen Parameter mit dem Auftreten von Lokalrezidiven sowie teilweise mit dem krankheitsspezifischen Überleben. Die Regressionsanalyse nach Cox ergab für  $Vol_{40\%SUV_{max}}$  hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidivs eine Hazard-Ratio von 1,063, bei einem p-Wert von 0,006 (Tab 3.7). Das bedeutet, wenn sich das Volumen um einen Kubikzentimeter, sprich eine Einheit, erhöht, so steigt das Risiko an einem Lokalrezidiv zu erkranken, um den Faktor 1,063. Bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens resultierte eine Hazard-Ratio von 1,046 bei gleicher Signifikanz (Tab. 3.6). Auch die restlichen Tumolvolumenmessungen korrelierten signifikant (p-Wert < 0,05) mit dem krankheitsspezifischen Überleben und dem Auftreten von Lokalrezidiven. Für die Einschätzung der Reliabilität der Volumenmessungen wurden die drei Verfahren untereinander verglichen.

#### 4.3.1 Verschiedene Methoden der Tumordelineation mittels FDG-PET im Vergleich

Die Gegenüberstellung der drei Messmethoden zur Volumenbestimmung ergab eine gute Übereinstimmung für kleinere Tumorumfänge. Für größere Tumorumfänge zeigten sich größere Schwankungen zwischen den einzelnen Verfahren. Im Allgemeinen wurde das  $\text{Vol-40\%}_{SUV_{max}}$  systematisch kleiner eingeschätzt als das Vol-2,5 oder das Vol-CT. Diese Abweichung nahm mit größer werdenden Tumorumfängen an Ausmaß zu. Dies ist deutlich in den Abbildungen 3.7 und 3.9 zu erkennen, sowie bei der Analyse der Mittelwerte in Tabelle 3.3.

In einer Arbeit von 2005 sahen sich Nestle et al. mit der Tatsache konfrontiert, dass es bei der in-situ Volumenbestimmung von Lungentumoren keinen Goldstandard gibt. Genau wie in der vorliegenden Studie verglichen sie deshalb die Ergebnisse der einzelnen Messmethoden, um eine Aussage über die Reliabilität treffen zu können. Die untersuchten Methoden waren Vol-2,5,  $\text{Vol-40\%}_{SUV_{max}}$ , Vol-CT, eine visuelle Tumorbegrenzung und eine auf der Hintergrundstrahlung der PET-Aufnahme basierende Volumenbestimmung. Es fanden sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Volumenbestimmungsverfahren, welche mit SUVmax, Tumorumfängen und Läsionsgröße korrelierten. Als auffallendstes Ergebnis bezeichneten Nestle et al. jedoch ein anderes Phänomen. Genau wie in der vorliegenden Studie beobachtet, erzeugte die Methode der Tumorbegrenzung mit dem Schwellenwert  $40\%_{SUV_{max}}$  im Vergleich mit anderen Verfahren grundsätzlich das kleinste Tumorumfang. Als Ursache für die systematische Abweichung vermuteten Nestle et al. die Unvollständigkeit der Methode bei der Erfassung allen malignen Gewebes [Nestle et al., 2005]. Suzawa et al. untersuchten in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2011 Faktoren, die bei NSCLC möglicherweise die FDG-Aufnahme in der PET beeinflussen. Sie fanden heraus, dass das Tumorumfang signifikant mit der FDG-Aufnahme korreliert [Suzawa et al., 2011]. Auch bei der Analyse der vorliegenden Daten fällt auf, dass der SUVmax moderat bis stark mit der Tumorumfänge korreliert. Je größer demnach der Tumor an sich ist (stellvertretende Referenzmethode ist Vol CT), desto größer fällt der SUVmax aus ( $r=0,68$ ). Bei einem höheren SUVmax jedoch werden weniger Voxel als Tumorgewebe definiert. Dies hat zur Konsequenz, dass das  $\text{Vol-40\%}_{SUV_{max}}$  bei größeren Tumoren selbige womöglich unvollständig abdeckt und somit eine relativ kleinere Einschätzung des Volumens resultiert. Es kann aus den Daten ein ähnlicher Schluss gezogen werden wie es Nestle et al. taten. Ihrer Ansicht nach eignet sich die Volumenbestimmung durch den Schwellenwert 40 % des SUVmax aus erläuterten Gründen nicht zur GTV-Bestimmung in der Bestrahlungsplanung [Nestle et al., 2005]. Auch wenn man in Erinnerung behalten sollte, dass das  $\text{Vol-40\%}_{SUV_{max}}$  nur die stoffwechselaktivsten Areale eines Tumors betrachtet und somit das Tumorumfang unterschätzt wird, so ist trotzdem eine Analyse der prognostischen Wertigkeit von Interesse.

#### 4.3.2 Vorhersage des Lokalrezidivs

Die Daten der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass die meisten Lokalrezidive in den ersten 24 Monaten auftreten. Es wurden keine weiteren Lokalrezidive zu späteren Zeitpunkten beobachtet. Entsprechend ereigneten sich auch die meisten krankheitsspezifischen Todesfälle zwischen dem 12. und dem 36. Monat. Da primär das Auftreten

des Lokalrezidivs und sekundär auch der krankheitspezifische Tod mit den prätherapeutischen Volumenmessungen korrelieren, wäre es denkbar, eine Erweiterung der Therapie anhand der PET/CT-Volumenmessungen für diesen Zeitraum anzusetzen. Es mag nicht überraschen, dass Tumore mit einem größeren Volumen prognostisch schlechtere Kontrollraten aufweisen. Jedoch könnte es sich von Vorteil erweisen, bei der prätherapeutischen SBRT-Planung nicht nur den Durchmesser des Tumores zu bestimmen, sondern auch das dazugehörige Volumen. Die in der Arbeit ermittelten Cut-Off-Werte könnten hierbei dienen, konsekutiv das ermittelte Volumen risikomäßig zu beurteilen. Patienten mit einem gesteigerten Risiko für ein Lokalrezidiv zeigten sich mit Vol-40%-Werten  $> 21,26 \text{ cm}^3$  ( $p=0,005$ ), Vol-CT-Werten  $> 16,07$  ( $p=0,037$ ), Vol-2,5  $> 20,3$  ( $p=0,031$ ) und TGV-Werten  $> 116,7 \text{ cm}^3$  ( $p=0,016$ ). Bei der Betrachtung der kumulierten Inzidenzfunktion der Vol-2,5 im Bezug auf den Lokalrezidiv in Abbildung 3.12c ist deutlich die Schere zu erkennen, mit der die beiden Kurven divergieren. Nur bei einem von sieben Lokalrezidiven wurde ein Vol-2,5-Wert von unter 20,3 gemessen. Dieses prognostische Potential einer prätherapeutischen Volumenanalyse sollte in zukünftigen Studien erörtert werden.

Eine Studie von Kozak et al. aus dem Jahre 2011 kam zu ähnlichen Ergebnissen als sie 13 Patienten mit lokal fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen vor einer trimodalen Therapie untersuchten. Es zeigte sich, dass die Aufteilung ihres Kollektivs anhand des prätherapeutischen Medians des Tumorumfanges signifikant mit dem 3-Jahre-progressionsfreien-Überleben korreliert [Kozak et al., 2011].

## 4.4 Fernmetastasen

Die Analyse der vorliegenden Daten spricht gegen eine prognostische Wertigkeit der prätherapeutischen PET-Untersuchungen bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen. Bestätigen sich diese Ergebnisse in Studien mit größeren Kollektiven, ist es wahrscheinlich, dass eine hohe FDG-Aufnahme nicht spezifisch ist für Zellklone mit einem hohen Potential zu metastasieren. Innerhalb der sechs Jahre Beobachtungszeit nach Ende der SBRT entwickelten 11 Patienten (24%) Fernmetastasen. Die Mehrzahl dieser Metastasen trat zwischen dem 12. und dem 36. Monat auf. Würde man nun Patienten mit erhöhtem Risiko für Fernmetastasen eine Chemotherapie während dieses Zeitraumes zukommen lassen, könnte das auch zu einer Reduktion der Fernmetastasen beitragen. Es sind somit sicherlich andere Biomarker zwingend notwendig, um das tatsächliche Risiko Fernmetastasen zu entwickeln, abschätzen zu können.

In gleichem Sinne wie für das Auftreten von Fernmetastasen, konnte auch für das Auftreten von mediastinalen Metastasen und das progressionsfreie Intervall nach SBRT kein prognostischer Wert aus den Daten ermittelt werden. Auch bei der Analyse, bei der alle möglichen Ereignisse als solche gewertet wurden, womit sich die Gesamtzahl der Ereignisse erhöhte, ließ sich keine Vorhersage durch eine der prätherapeutischen Messungen treffen. Gründe dafür lassen sich wahrscheinlich wieder in der Natur des Kollektivs finden.

## 4.5 Posttherapeutische PET-Messungen

Im Rahmen dieser Studie wurde auch eine Analyse des Zusammenhangs zwischen posttherapeutischer PET/CT-Parameter und den Überlebens- und Rezidivraten bei 29 Patienten des Patientenkollektivs durchgeführt. Im Gegensatz zu den prätherapeutischen Daten zeigte sich hier, dass sowohl SUV<sub>mwt</sub> und SUV<sub>max</sub> als auch der prozentuale Anteil der SUV-Reduktion ein Jahr nach Therapieende signifikant mit dem krankheitsspezifischen Überleben und dem Auftreten von Lokalrezidiven korrelieren. Folgende Cut-Off-Werte waren dabei von Bedeutung: Ein posttherapeutischer SUV<sub>max</sub> höher als 5,48, ein SUV<sub>mwt</sub> höher als 3,44, eine relative Abnahme des SUV<sub>max</sub> von weniger als 52% oder ein Abfall des SUV<sub>mwt</sub> von weniger als 43% nach Therapie waren mit einem signifikanten Risiko verbunden, ein Rezidiv zu erleiden.

Erklären lässt sich diese Korrelation am ehesten durch residuelles, metabolisch aktives Tumorgewebe bei den Patienten, die posttherapeutisch ein Lokalrezidiv entwickeln. In dem Kollektiv gab es jedoch nur einen Patienten, dessen SUV<sub>max</sub> und SUV<sub>mwt</sub> nach der Bestrahlung nicht abfielen.

Eine posttherapeutische Verminderung des SUV<sub>max</sub> von weniger als 62% war mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten mediastinaler Metastasen assoziiert.

Trotz der Korrelation zwischen posttherapeutischen PET/CT-Messungen und dem krankheitsspezifischen Überleben bzw. dem Auftreten von rezidivierendem lokalen Tumorstadium, konnte kein signifikanter Zusammenhang zum Gesamtüberleben oder dem Auftreten von Fernmetastasen entdeckt werden.

In Bezug auf die Selektion der krankheitsspezifischen Todesfälle zeigte sich das posttherapeutische PET als eine prognostisch wertvollere Methode als die prätherapeutischen Untersuchungen. Mit den posttherapeutischen Messungen konnte der Teil der Patienten identifiziert werden, welcher einem erhöhten Risiko eines tumorspezifischen Todes unterlag. Angesichts der Tatsache, dass die Mehrzahl der lokalen Rückfälle zwischen dem 12. und dem 36. Monat auftrat und auf einen entsprechend ähnlichen zeitlichen Rahmen die krankheitsspezifischen Todesfälle fielen, könnte man während dieses Zeitraumes mit einer zusätzlichen Therapie und dazugehörigen Nachsorge für die jeweiligen Patienten das Überleben vielleicht verbessern. So könnte zum Beispiel eine zusätzliche Chemotherapie für Patienten mit einem Rückgang des SUV<sub>max</sub> von weniger als 62% innerhalb des ersten Jahres nach Therapieende von großem Nutzen sein.

Bezüglich der Fernmetastasen ist posttherapeutisch, gleich wie bei den prätherapeutischen Untersuchungen, keine signifikante Korrelation aufgetreten. Es wird daher die schon vertretene Hypothese gestärkt, dass die Fähigkeit zur Metastasierung nicht mit dem Glukosemetabolismus in Zusammenhang steht. Da in dem vorliegenden Kollektiv jedoch immerhin 11 Patienten (24%) Fernmetastasen entwickelten, würde sich auch hier eine zusätzliche rechtzeitige Therapie lohnen. Es ist deshalb erstrebenswert, nach weiteren Biomarkern im Bezug auf die Entstehung von Fernmetastasen zu suchen.

**Zeitpunkt der posttherapeutischen Untersuchung** Die Frage, die sich jedoch bei posttherapeutischen PET-Kontrollen stellt, ist, wie lange nach Ende der Strahlentherapie die Untersuchung erfolgen sollte. Je früher eine solche Untersuchung angesetzt wird, desto eher kann man den Therapieplan bei etwaigem Therapieversagen anpassen. Jedoch sind Forscher nach einer Pilot-Studie an der Universität von Groningen der Ansicht, dass

FDG-PET-Untersuchungen zur Therapiebeurteilung 12 Wochen nach Ende der SBRT nur mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Ihrer Ansicht nach wäre es noch zu früh, die radiologische response adäquat zu beurteilen, da ein Großteil der Patienten immer noch deutlich erhöhte SUV-Werte aufweisen würde [Wiegman et al., 2011]. Letzteres könnte an der relativ langsamen Antwort der Tumorzellen auf die Bestrahlung liegen. Des Weiteren können reaktive Prozesse des Lungengewebes auf die Bestrahlung dazu führen, dass es zu einer zeitweisen entzündlichen Reaktion kommt, welche sich durch Makrophageneinwanderung und konsekutiv gesteigertem Glukosemetabolismus auszeichnen. Da es einige Autoren gibt die diese Hypothese kritisieren, sei die Forschergruppe um Henderson et al. zitiert. Sie betonen in ihrer Arbeit von 2009, dass es bei der Diskussion um postradiotherapeutische Reaktionen der Lunge von enormer Wichtigkeit ist, zwischen den Folgen einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie und einer stereotaktischen Bestrahlung zu unterscheiden [Henderson et al., 2010]. In der Tat ist es von großer Bedeutung zu sehen, dass sich die meisten Studien bezüglich Bestrahlungsreaktion im PET auf konventionelle Radiotherapien beziehen. Die SBRT mit höheren Dosen pro Fraktion unterscheidet sich jedoch deutlich von der konventionellen Fraktionierungsweise, sowohl in Bezug auf den Tumor als auch auf die Reaktion des Normalgewebes [Henderson et al., 2010].

Ein weiteres Argument gegen eine so frühe Nachuntersuchung ist die Tatsache, dass auch im Falle eines positiven Befundes bei den meisten Patienten eine Rebestrahlung aufgrund der zeitlichen Nähe noch kontraindiziert wäre. Eine derart frühe Untersuchung hätte deshalb erst einmal wenig therapeutische Konsequenzen.

Ein Jahr nach Bestrahlungsende wäre eine Rebestrahlung möglich. Es sollte in einer entsprechenden prospektiven Studie überprüft werden, ob eine Zusatztherapie für die mit den PET-Messungen identifizierten Hochrisikopatienten zu einer Verbesserung des Überlebens führen kann.

## 4.6 Limitationen und Ausblick

Als Kritikpunkte der vorliegenden Arbeit sind ihre retrospektive Natur und sicherlich das relativ kleine Kollektiv zu nennen. Jedoch sollte in Anbetracht der derzeitigen Studienlage zum Thema prognostische Wertigkeit des PET/CT bei NSCLC auf die Homogenität des Kollektivs hingewiesen werden. So wurden ausschließlich Patienten im Tumorstadium I in die Studie aufgenommen, deren Diagnose bioptisch bestätigt war. Jeder der Patienten erhielt prätherapeutisch eine Hybrid-PET/CT-Aufnahme, wobei alle Messungen an derselben Klinik anhand der gleichen Messprotokolle durchgeführt wurden. Bezüglich der Therapie wurden die Patienten einheitlich am Klinikum rechts der Isar bestrahlt.

In Anbetracht der zunehmenden Präferenz für die stereotaktische Bestrahlung aufgrund ihrer hohen Therapieerfolgsraten, wäre es interessant auch Patientenkollektive zu untersuchen, die weniger von Begleitdiagnosen geprägt sind. Da die SBRT ähnliche Therapieerfolge wie die Chirurgie zu verbuchen hat, ist es in Zukunft durchaus denkbar, operablen Patienten als Therapiealternative eine stereotaktische Bestrahlung anzubieten. In diesem Falle wäre ein neue Art von Patienten für die Erforschung der prognostischen Wertigkeit der PET/CT zugänglich.

Als weiterer Punkt sollte angemerkt werden, dass für die weitere Erforschung dieses

Themengebietes eine dringende Notwendigkeit besteht, PET-Verfahren und SUV-Berechnungsmethoden interinstitutionell zu standardisieren, so dass eine bessere Vergleichbarkeit der Studien möglich wäre. Insbesondere im Hinblick auf den Vergleich von Cut-Off-Werten wäre wünschenswert.

Die in der vorliegenden Studie dargelegten Ergebnisse bezüglich des Potentials das Volumenmessungen in der Vorhersage von krankheitspezifischen Überlebens aufweisen, scheinen vielversprechend. Es wäre deshalb interessant zu sehen, ob sich die erarbeiteten Cut-Off-Werte bei den Volumenmessungen in einer großangelegten prospektiven Studie bestätigen ließen. Damit bestünde die Möglichkeit, Hochrisikopatienten zu einem deutlich früheren Zeitpunkt zu identifizieren. Entsprechend dazu ließe sich die jeweilige Therapie individuell modifizieren und die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessern. Bei einer der häufigsten Tumorarten der Welt wäre das sowohl für die betroffenen Patienten als auch für die behandelnden Ärzte ein beachtlicher Fortschritt.

## 5 Zusammenfassung

Patienten mit inoperablem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium I kann derzeit mit der Stereotaktischen Hochpräzisionsbestrahlung eine äußerst effektive und erfolgreiche Therapie angeboten werden. Obgleich diese neue Behandlungsmethode exzellente lokale Tumorkontrollraten liefert, weichen jedoch die Überlebensprognosen der Patienten im Vergleich zu denen einer Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung noch ab. Eine Hoffnung dies zu verbessern ist eine Individualisierung der Therapieschemata. Mit der Positronen Emissions Tomographie könnten hier neue Parameter definiert werden, welche neben dem derzeit gängigen Stagingssystem eine bessere Abschätzung des Therapieerfolgs oder -misserfolgs zulassen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob bei Patienten mit nichtoperablem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium I die prätherapeutische Positronen Emissions Tomographie Hinweise bezüglich des Überlebens oder Therapieversagens gibt. Anhand einer solchen möglichen prognostischen Wertigkeit wäre es möglich, frühzeitige Änderungen des Therapieregimes vorzunehmen und zu einer weiteren Individualisierung der NSCLC-Therapie beizutragen.

45 Patienten mit inoperablem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, cT1-2, N0, M0, erhielten als einzige Behandlungsform eine hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung mit kurativer Intention. In der Follow-Up-Periode wurden die klinischen Endpunkte gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben, sowie lokalrezidivfreies-, mediastinalmetastasenfreies-, fernmetastasenfreies-, progressionsfreies- und ereignisfreies Intervall dokumentiert. Aus den Datensätzen der prätherapeutischen PET/CT-Untersuchung wurden sowohl die Anreicherungsparameter SUV<sub>mt</sub> und SUV<sub>max</sub> als auch unterschiedliche Tumorumfänge bestimmt. Letztere wurden über Segmentierung im CT oder über den Gebrauch unterschiedlicher SUV-Schwellenwerte in der PET-Aufnahme definiert. So wurde bei dem Volumen Vol-2,5 ein absoluter SUV-Wert von 2,5 für die Abgrenzung des Tumors zu seiner Umgebung genommen, wohingegen das Volumen Vol-40% durch einen relativen Schwellenwert definiert wurde, welcher 40% des maximal gemessenen SUVs im Tumor betrug.

Um die erhobenen Daten auf eine Korrelation zwischen den gemessenen PET/CT-Daten und den Überlebensparametern zu untersuchen, wurde eine Analyse mittels Cox-Regression respektive proportionalem Hazard-Modell durchgeführt. Für die bessere Darstellung der Ergebnisse und im Hinblick auf die klinische Verwertbarkeit der Daten wurde des Weiteren eine Dichotomisierung durch die Generalized Maximally Selected Statistics-Analyse vorgenommen.

Die metabolischen Messungen SUV<sub>mt</sub> und SUV<sub>max</sub> zeigten sowohl als kontinuierliche, als auch als dichotomisierte Variable keine signifikante prognostische Wertigkeit betreffend Gesamtüberleben, krankheitsspezifischem Überleben, Lokalrezidiv, mediastinalen Metastasen, Fernmetastasen oder dem Auftreten eines dieser Ereignisse. Die volumetrischen Messungen hingegen korrelierten mit dem Auftreten von Lokalrezidiven und teilweise mit dem krankheitsspezifischen Überleben bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

---

Patienten mit gesteigertem Risiko für ein Lokalrezidiv zeigten sich mit Vol-40%-Werten  $> 21,26 \text{ cm}^3$  ( $p=0,005$ ), Vol-CT-Werten  $> 16,07$  ( $p=0,037$ ), Vol-2,5  $> 20,3$  ( $p=0,031$ ) und TGV-Werten  $> 116,7 \text{ cm}^3$  ( $p=0,016$ ). Die ermittelten Hazard-Ratios hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidivs für Vol-2,5, Vol-40%, Vol-CT und TGV beliefen sich auf 1,019, 1,061, 1,023 und 1,003 (p-Werte: 0,018, 0,006, 0,029 und 0,038). Bei der Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens ergaben sich mit der Analyse noch Cox signifikante Ergebnisse für Vol-2,5, Vol-40%, Vol-CT und TGV. Die dazugehörigen Hazard-Ratios waren 1,017 ( $p=0,006$ ), 1,046 ( $p=0,006$ ), 1,022 ( $p=0,007$ ) und 1,003 ( $p=0,012$ ). Bei der Auswertung mittels Generalized Maximally Selected Statistics-Analyse wurden keine signifikanten Ergebnisse beobachtet, welche einen Cut-Off-Wert definiert hätten.

Es wurde keine Korrelation zwischen den prätherapeutischen, metabolischen Messungen der PET/CT und den Überlebensdaten des Patienten gefunden. Als Erklärung könnte dienen, dass ein etwaiger Zusammenhang derart marginal ist, dass er bei der Größe des Kollektivs als nicht signifikant eingeschätzt wurde. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass eine Korrelation durch konkurrierende Ereignisse maskiert wurde. Vor allem die hohe Rate an Komorbiditäten innerhalb des Kollektivs könnten diese Hypothese stützen. Allerdings lässt sich durch einen Blick auf die aktuelle Studienlage feststellen, dass Autoren mit ähnlichen Kollektiven auch keine Beziehung der prätherapeutischen, metabolischen PET/CT-Messungen mit den Überlebensdaten finden und der prätherapeutischen Positronen Emissions Tomographie in diesem Fall eine prognostische Wertigkeit absprechen. Die Regressionsanalyse der volumetrischen Parameter ergab hingegen eine Korrelation mit dem Auftreten von Lokalrezidiven sowie teilweise mit dem krankheitsspezifischen Überleben. Durch die Cut-Off-Werte bestünde die Möglichkeit, Hochrisikopatienten zu einem deutlich früheren Zeitpunkt zu identifizieren und zu einer Verbesserung der NSCLC-Therapie beizutragen. Aufgrund der geringen Größe des Kollektivs ist es jedoch notwendig, in einer großangelegten Studie zu untersuchen, ob sich erarbeitete Cut-Off-Werte bestätigen lassen.

# Literaturverzeichnis

- M. Agarwal, G. Brahmanday, S. K. Bajaj, K. P. Ravikrishnan, and C.-Y. O. Wong. Revisiting the prognostic value of preoperative (18)F-fluoro-2-deoxyglucose ( (18)F-FDG) positron emission tomography (PET) in early-stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37(4):691–8, Apr 2010. doi: 10.1007/s00259-009-1291-x.
- D. G. Altman, B. Lausen, W. Sauerbrei, and M. Schumacher. Dangers of using optimal cutpoints in the evaluation of prognostic factors. *J Natl Cancer Inst*, 86(11):829–35, Jun 1994.
- N. Andratschke, F. Zimmermann, E. Boehm, S. Schill, C. Schoenknecht, R. Thamm, M. Molls, C. Nieder, and H. Geinitz. Stereotactic radiotherapy of histologically proven inoperable stage I non-small cell lung cancer: Patterns of failure. *Radiother Oncol*, 101(2):245–9, Nov 2011. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.009.
- P. C. Austin and L. J. Brunner. Inflation of the type I error rate when a continuous confounding variable is categorized in logistic regression analyses. *Stat Med*, 23(7):1159–78, Apr 2004. doi: 10.1002/sim.1687.
- R. Bar-Shalom, A. Y. Valdivia, and M. D. Blaufox. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med*, 30(3):150–85, Jul 2000.
- P. Baumann, J. Nyman, M. Hoyer, B. Wennberg, G. Gagliardi, I. Lax, N. Drugge, L. Ekberg, S. Friesland, K.-A. Johansson, J.-A. Lund, E. Morhed, K. Nilsson, N. Levin, M. Paludan, C. Sederholm, A. Traberg, L. Wittgren, and R. Lewensohn. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*, 27(20):3290–6, Jul 2009. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5681.
- J. M. Bland and D. G. Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476):307–10, Feb 1986.
- W. Böcker, H. Denk, P. U. Heitz, and M. H. *Pathologie*. Urban & Fischer, Elsevier GmbH, 2004.
- G. R. Borst, J. S. A. Belderbos, R. Boellaard, E. F. I. Comans, K. De Jaeger, A. A. Lammertsma, and J. V. Lebesque. Standardised FDG uptake: a prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 41(11):1533–41, Jul 2005. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.026.
- J. Bradley, W. L. Thorstad, S. Mutic, T. R. Miller, F. Dehdashti, B. A. Siegel, W. Bosch, and R. J. Bertrand. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in

- non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59(1):78–86, May 2004. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.044.
- M. J. Burdick, K. L. Stephans, C. A. Reddy, T. Djemil, S. M. Srinivas, and G. M. M. Videtic. Maximum standardized uptake value from staging FDG-PET/CT does not predict treatment outcome for early-stage non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78(4):1033–9, Nov 2010. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.081.
- R. J. Cerfolio, A. S. Bryant, B. Ohja, and A. A. Bartolucci. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130(1):151–9, Jul 2005. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.11.007.
- L. M. Chandrachud, N. Pendleton, D. M. Chisholm, M. A. Horan, and A. M. Schor. Relationship between vascularity, age and survival in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 76(10):1367–75, 1997.
- J. D. Chapman, J. D. Bradley, J. F. Eary, R. Haubner, S. M. Larson, J. M. Michalski, P. G. Okunieff, H. W. Strauss, Y. C. Ung, and M. J. Welch. Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55(2):294–301, Feb 2003.
- I. F. Ciernik, E. Dizendorf, B. G. Baumert, B. Reiner, C. Burger, J. B. Davis, U. M. Lütolf, H. C. Steinert, and G. K. Von Schulthess. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57(3):853–63, Nov 2003.
- J.-F. Daisne, M. Sibomana, A. Bol, T. Doumont, M. Lonneux, and V. Grégoire. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiother Oncol*, 69(3):247–50, Dec 2003.
- K. Dhital, C. A. Saunders, P. T. Seed, M. J. O’Doherty, and J. Dussek. [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 18(4):425–8, Oct 2000.
- J. J. Dignam and M. N. Kocherginsky. Choice and interpretation of statistical tests used when competing risks are present. *J Clin Oncol*, 26(24):4027–34, Aug 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.12.9866.
- C. Dooms, A. van Baardwijk, E. Verbeken, R. J. van Suylen, S. Stroobants, D. De Ruyscher, and J. Vansteenkiste. Association between 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake values and tumor vitality: prognostic value of positron emission tomography in early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 4(7):822–8, Jul 2009. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a97df7.
- W. C. Eckelman, J. L. Tatum, K. A. Kurdziel, and B. Y. Croft. Quantitative analysis of tumor biochemistry using PET and SPECT. *Nucl Med Biol*, 27(7):633–5, Oct 2000.

- Y. E. Erdi, K. Rosenzweig, A. K. Erdi, H. A. Macapinlac, Y. C. Hu, L. E. Braban, J. L. Humm, O. D. Squire, C. S. Chui, S. M. Larson, and E. D. Yorke. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol*, 62(1):51–60, Jan 2002.
- A. J. Fakiris, R. C. McGarry, C. T. Yiannoutsos, L. Papiez, M. Williams, M. A. Henderson, and R. Timmerman. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75(3):677–82, Nov 2009. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.042.
- B. Fischer, U. Lassen, J. Mortensen, S. Larsen, A. Loft, A. Bertelsen, J. Ravn, P. Clementsen, A. Høgholm, K. Larsen, T. Rasmussen, S. Keiding, A. Dirksen, O. Gerke, B. Skov, I. Steffensen, H. Hansen, P. Vilmann, G. Jacobsen, V. Backer, N. Maltbaek, J. Pedersen, H. Madsen, H. Nielsen, and L. Højgaard. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*, 361(1):32–9, Jul 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0900043.
- J. S. Fowler and T. Ido. Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med*, 32(1):6–12, Jan 2002. doi: 10.1053/snuc.2002.29270.
- N. Fuwa, T. Mitsudomi, T. Daimon, Y. Yatabe, M. Shinoda, S. Hatooka, S. Mori, T. Fukui, and Y. Inaba. Factors involved in lymph node metastasis in clinical stage I non-small cell lung cancer—from studies of 604 surgical cases. *Lung Cancer*, 57(3): 311–6, Sep 2007. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.04.003.
- S. S. Gambhir, J. Czernin, J. Schwimmer, D. H. Silverman, R. E. Coleman, and M. E. Phelps. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med*, 42(5 Suppl): 1S–93S, May 2001.
- L. Geworski. Voraussetzung für die Quantifizierung in der Emissions-Tomographie, Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach experimentelle Nuklearmedizin, Humbolt - Universität Berlin, 2003.
- G. Goeckenjan, H. Sitter, M. Thomas, M. Branscheid, D. and Flentje, F. Griesinger, N. Niederle, M. Stuschke, T. Blum, K.-M. Deppermann, J. Ficker, L. Freitag, A. Lübke, T. Reinhold, E. Späth-Schwalbe, D. Ukena, M. Wickert, M. Wolf, S. Andreas, T. Auberger, R. Baum, B. Baysal, J. Beuth, H. Bickeböller, A. Böcking, R. Bohle, I. Brüske, O. Burghuber, N. Dickgreber, S. Diederich, H. Dienemann, W. Eberhardt, S. Eggeling, T. Fink, B. Fischer, M. Franke, G. Friedel, T. Gauler, S. Gütz, H. Hautmann, A. Hellmann, D. Hellwig, F. Herth, C. Heußel, W. Hilbe, F. Hoffmeyer, M. Horneber, R. Huber, J. Hübner, H.-U. Kauczor, K. Kirchbacher, D. Kirsten, T. Kraus, S. Lang, U. Martens, A. Mohn-Staudner, K.-M. Müller, J. Müller-Nordhorn, D. Nowak, U. Ochmann, B. Passlick, I. Petersen, R. Pirker, B. Pokrajac, M. Reck, S. Riha, C. Rube, A. Schmittel, N. Schönfeld, W. Schütte, M. Serke, G. Stamatidis, M. Steingraber, M. Steins, E. Stoelben, L. Swoboda, H. Teschler, H. Tessen, M. Weber, A. Werner, H.-E. Wichmann, E. Irlinger Wimmer, C. Witt, and H. Worth. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie*, 64(Supplement 2):e1–e164, 2010.

- P. Goldstraw, J. Crowley, K. Chansky, D. J. Giroux, P. A. Groome, R. Rami-Porta, P. E. Postmus, V. Rusch, L. Sobin, International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2(8):706–14, Aug 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
- B. Gray. cmprsk: Subdistribution analysis of competing risks. URL <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>, rpackage version 2.2-1, 2010.
- A. Grosu, M. Piert, and M. Molls. Experience of PET for target localisation in radiation oncology. The British Institute of Radiology, 2005.
- E. J. Hall and G. A. J. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, sixth edition, 2006.
- L. M. Hamberg, G. J. Hunter, N. M. Alpert, N. C. Choi, J. W. Babich, and A. J. Fischman. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med*, 35(8):1308–12, Aug 1994.
- F.-X. Hanin, M. Lonneux, J. Cornet, P. Noirhomme, C. Coulon, J. Distexhe, and A. J. Poncelet. Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 33(5):819–23, May 2008. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.02.005.
- J. E. Harris. Cigarette smoking among successive birth cohorts of men and women in the united states during 1900-80. *J Natl Cancer Inst*, 71(3):473–9, Sep 1983.
- M. A. Henderson, D. J. Hoopes, J. W. Fletcher, P.-F. Lin, M. Tann, C. T. Yiannoutsos, M. D. Williams, A. J. Fakiris, R. C. McGarry, and R. D. Timmerman. A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(3):789–95, Mar 2010. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.051.
- G. u. M. Herold. *Innere Medizin*. Gerd Herold, 2009.
- J. K. Hoang, L. F. Hoagland, R. E. Coleman, A. D. Coan, J. E. Herndon, 2nd, and E. F. Patz, Jr. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced-stage non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*, 26(9):1459–64, Mar 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.14.3628.
- C. J. Hoekstra, I. Paglianiti, O. S. Hoekstra, E. F. Smit, P. E. Postmus, G. J. Teule, and A. A. Lammertsma. Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med*, 27(6):731–43, Jun 2000.
- D. J. Hoopes, M. Tann, J. W. Fletcher, J. A. Forquer, P.-F. Lin, S. S. Lo, R. D. Timmerman, and R. C. McGarry. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 56(2):229–34, May 2007. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.12.009.

- T. Hothorn and A. Zeileis. Generalized maximally selected statistics. *Biometrics*, 64(4): 1263–9, Dec 2008. doi: 10.1111/j.1541-0420.2008.00995.x.
- T. Hothorn, K. Hornik, M. A. van de Weil, and A. Zeileis. A lego system for conditional inference. *The American Statistician* 60: 257-263.
- S. C. Huang. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. *Nucl Med Biol*, 27(7):643–6, Oct 2000.
- R. M. Huber. Lungenkarzinom. *Internist (Berl) (Der Internist)*, 47(6):611–20, 2006.
- M. F. Jefferson, N. Pendleton, E. B. Faragher, G. R. Dixon, M. W. Myskow, and M. A. Horan. 'tumour volume' as a predictor of survival after resection of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer*, 74(3):456–9, Aug 1996.
- A. Jemal, M. J. Thun, L. A. G. Ries, H. L. Howe, H. K. Weir, M. M. Center, E. Ward, X.-C. Wu, C. Ehemann, R. Anderson, U. A. Ajani, B. Kohler, and B. K. Edwards. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst*, 100(23):1672–94, Dec 2008. doi: 10.1093/jnci/djn389.
- A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, and D. Forman. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61(2):69–90, 2011. doi: 10.3322/caac.20107.
- H.-J. Jeong, J.-J. Min, J. M. Park, J.-K. Chung, B. T. Kim, J. M. Jeong, D. S. Lee, M. C. Lee, S. K. Han, and Y. S. Shim. Determination of the prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun*, 23(9):865–70, Sep 2002.
- B. Jeremic, J. Classen, and M. Bamberg. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 54(1):119–130, Sep 2002.
- H. Kato, Y. Ichinose, M. Ohta, E. Hata, N. Tsubota, H. Tada, Y. Watanabe, H. Wada, M. Tsuboi, N. Hamajima, M. Ohta, and Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*, 350(17):1713–21, Apr 2004. doi: 10.1056/NEJMoa032792.
- J. W. Keyes, Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med*, 36(10): 1836–9, Oct 1995.
- H. R. Kim, D.-J. Kim, W. W. Lee, S. Jheon, and S. W. Sung. The significance of maximum standardized uptake values in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 35(4):712–6; discussion 716–7, Apr 2009. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.12.030.
- H. T. Kim. Cumulative incidence in competing risks data and competing risks regression analysis. *Clin Cancer Res*, 13(2 Pt 1):559–65, Jan 2007. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1210.

- M. M. Kozak, J. D. Murphy, M. L. Schipper, J. S. Donington, L. Zhou, R. I. Whyte, J. B. Shrager, C. D. Hoang, J. Bazan, P. G. Maxim, E. E. Graves, M. Diehn, W. Y. Hara, A. Quon, Q.-T. Le, H. A. Wakelee, and B. W. Loo, Jr. Tumor volume as a potential imaging-based risk-stratification factor in trimodality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 6(5):920–6, May 2011.
- B. J. Krause, A. Buck, and M. Schwaiger. *Nuklearmedizinische Onkologie*. ecomed Medizin, 2007.
- Y. Lacasse, H. C. Bucher, E. Wong, L. Griffith, S. Walter, R. J. Ginsberg, and G. H. Guyatt. Incomplete resection in non-small cell lung cancer: need for a new definition. Canadian Lung Oncology Group. *Ann Thorac Surg*, 65(1):220–6, Jan 1998.
- F. J. Lagerwaard, C. J. A. Haasbeek, E. F. Smit, B. J. Slotman, and S. Senan. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(3):685–92, Mar 2008. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.053.
- R. C. MacCallum, S. Zhang, K. J. Preacher, and D. D. Rucker. On the practice of dichotomization of quantitative variables. *Psychol Methods*, 7(1):19–40, Mar 2002.
- D. E. Maziak, G. E. Darling, R. I. Inculet, K. Y. Gulenchyn, A. A. Driedger, Y. C. Ung, J. D. Miller, C.-S. Gu, K. J. Cline, W. K. Evans, and M. N. Levine. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 151(4):221–8, W-48, Aug 2009.
- A. McNeill. Tobacco use and effects on health. In: Prepared by the Aspect Consortium EC, Hrsg. Tobacco or health in the European Union – past, present und future. Prepared by the Aspect Consortium, European Commission. Luxemburg: Office für Official Publication of the European Communities, 2004.
- W. Michael, D. Jürgen, and W. Frederik. *Strahlentherapie*, volume 1. Springer Berlin / Heidelberg, 2006.
- T. R. Miller and P. W. Grigsby. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(2):353–9, Jun 2002.
- J. R. Molina, A. A. Adjei, and J. R. Jett. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Chest*, 130(4):1211–9, Oct 2006. doi: 10.1378/chest.130.4.1211.
- C. F. Mountain. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*, 111(6):1710–7, Jun 1997.
- V. S. Nair, Y. Krupitskaya, and M. K. Gould. Positron emission tomography 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with surgically treated, stage I non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*, 4(12):1473–9, Dec 2009. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181bccbc6.

- U. Nestle, K. Walter, S. Schmidt, N. Licht, C. Nieder, B. Motaref, D. Hellwig, M. Niewald, D. Ukena, C. M. Kirsch, G. W. Sybrecht, and K. Schnabel. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44(3):593–7, Jun 1999.
- U. Nestle, S. Kremp, A. Schaefer-Schuler, C. Sebastian-Welsch, D. Hellwig, C. Rube, and C.-M. Kirsch. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med*, 46(8):1342–8, Aug 2005.
- U. Nestle, W. Weber, M. Hentschel, and A.-L. Grosu. Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. *Phys Med Biol*, 54(1):R1–25, Jan 2009. doi: 10.1088/0031-9155/54/1/R01.
- A. H. W. Nias. *An introduction to Radiobiology*. John Wiley & Sons, second edition, 1998.
- J. Nyman, K.-A. Johansson, and U. Hultén. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer—mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer*, 51(1):97–103, Jan 2006. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.08.011.
- S. Oertel, J. Debus, H. Hof, and M. Bischof. Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms. *Der Radiologe*, 50:669–674, 2010. ISSN 0033-832X. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-009-1957-1>. 10.1007/s00117-009-1957-1.
- T. Ohtsuka, H. Nomori, K.-I. Watanabe, M. Kaji, T. Naruke, K. Suemasu, and K. Uno. Prognostic significance of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography in patients with pathologic stage I lung adenocarcinoma. *Cancer*, 107(10):2468–73, Nov 2006. doi: 10.1002/cncr.22268.
- M. Okada, W. Nishio, T. Sakamoto, K. Uchino, T. Yuki, A. Nakagawa, and N. Tsubota. Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection. *Ann Thorac Surg*, 77(6):1926–30; discussion 1931, Jun 2004. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.01.002.
- M. Paesmans, T. Berghmans, M. Dusart, C. Garcia, C. Hossein-Foucher, J.-J. Lafitte, C. Mascaux, A.-P. Meert, M. Roelandts, A. Scherpereel, V. Terrones Munoz, J.-P. Sculier, and European Lung Cancer Working Party, and on behalf of the IASLC Lung Cancer Staging Project. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol*, 5(5):612–9, May 2010. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d0a4f5.
- A. C. Paulino and P. A. S. Johnstone. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59(1):4–5, May 2004. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.045.

- H. Putter, M. Fiocco, and R. B. Geskus. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*, 26(11):2389–430, May 2007. doi: 10.1002/sim.2712.
- R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
- RKI. *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends.*, volume 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Berlin, 2010.
- R. Sasaki, R. Komaki, H. Macapinlac, J. Erasmus, P. Allen, K. Forster, J. B. Putnam, R. S. Herbst, C. A. Moran, D. A. Podoloff, J. A. Roth, and J. D. Cox. [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 23(6):1136–43, Feb 2005. doi: 10.1200/JCO.2005.06.129.
- J. M. Satagopan, L. Ben-Porat, M. Berwick, M. Robson, D. Kutler, and A. D. Auerbach. A note on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer*, 91(7):1229–35, Oct 2004. doi: 10.1038/sj.bjc.6602102.
- K. Schäfers. Vorlesug: Grundlagen PET - Scanner, 4. Kurs für klinische Onkologie - PET, Münster, Nov 2002.
- G. S. Sibley. Radiotherapy for patients with medically inoperable stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses—a review. *Cancer*, 82(3):433–8, Feb 1998.
- G. S. Sibley, T. A. Jamieson, L. B. Marks, M. S. Anscher, and L. R. Prosnitz. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 40(1):149–54, Jan 1998.
- L. Stayner, J. Bena, A. J. Sasco, R. Smith, K. Steenland, M. Kreuzer, and K. Straif. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health*, 97(3):545–51, Mar 2007. doi: 10.2105/AJPH.2004.061275.
- Y. Sugawara, K. R. Zasadny, A. W. Neuhoff, and R. L. Wahl. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology*, 213(2):521–5, Nov 1999.
- N. Suzawa, M. Ito, S. Qiao, K. Uchida, M. Takao, T. Yamada, K. Takeda, and S. Murashima. Assessment of factors influencing FDG uptake in non-small cell lung cancer on PET/CT by investigating histological differences in expression of glucose transporters 1 and 3 and tumour size. *Lung Cancer*, 72(2):191–8, May 2011. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.08.017.
- J. A. Thie. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med*, 45(9):1431–4, Sep 2004.

- R. Timmerman, R. Paulus, J. Galvin, J. Michalski, W. Straube, J. Bradley, A. Fakiris, A. Bezjak, G. Videtic, D. Johnstone, J. Fowler, E. Gore, and H. Choy. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*, 303(11):1070–6, Mar 2010. doi: 10.1001/jama.2010.261.
- W. Travis, E. Brambilla, H. Müller-Hermelink, and C. Harris. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the LungPleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon, 2004 .
- L. Trodella, P. Granone, S. Valente, V. Valentini, M. Balducci, G. Mantini, A. Turriziani, S. Margaritora, A. Cesario, S. Ramella, G. M. Corbo, R. M. D’Angelillo, A. Fontana, D. Galetta, and N. Cellini. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol*, 62(1):11–9, Jan 2002.
- M. Turzer, O. T. Brustugun, E. Waldeland, and A. Helland. Stereotactic body radiation therapy is effective and safe in patients with early-stage non-small cell lung cancer with low performance status and severe comorbidity. *Case Rep Oncol*, 4(1):25–34, 2011. doi: 10.1159/000324113.
- S. Vahdat, E. K. Oermann, S. P. Collins, X. Yu, M. Abedalthagafi, P. Debrito, S. Suy, S. Yousefi, C. J. Gutierrez, T. Chang, F. Banovac, E. D. Anderson, G. Esposito, and B. T. Collins. Cyberknife radiosurgery for inoperable stage IA non-small cell lung cancer: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography serial tumor response assessment. *J Hematol Oncol*, 3:6, 2010. doi: 10.1186/1756-8722-3-6.
- H. van Tinteren, O. S. Hoekstra, E. F. Smit, J. H. A. M. van den Bergh, A. J. M. Schreurs, R. A. L. M. Stallaert, P. C. M. van Velthoven, E. F. I. Comans, F. W. Diepenhorst, P. Verboom, J. C. van Mourik, P. E. Postmus, M. Boers, and G. J. J. Teule. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*, 359(9315):1388–93, Apr 2002.
- J. F. Vansteenkiste, S. G. Stroobants, P. J. Dupont, P. R. De Leyn, E. K. Verbeken, G. J. Deneffe, L. A. Mortelmans, and M. G. Demedts. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol*, 17(10):3201–6, Oct 1999.
- H. Vesselle, R. A. Schmidt, J. M. Pugsley, M. Li, S. G. Kohlmyer, E. Vallières, and D. E. Wood. Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res*, 6(10):3837–44, Oct 2000.
- H. Vesselle, J. D. Freeman, L. Wiens, J. Stern, H. Q. Nguyen, S. E. Hawes, P. Bastian, A. Salskov, E. Vallières, and D. E. Wood. Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography: new contrary data on prognostic role. *Clin Cancer Res*, 13(11):3255–63, Jun 2007. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1128.

- O. H. Warburg. *The Metabolism of Tumors*. Smith RR, 1931.
- O. H. Warburg. On the origin of cancer cells. *Science*, 123:309–314, 1956.
- W. A. Weber, S. I. Ziegler, R. Thödtmann, A. R. Hanauske, and M. Schwaiger. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med*, 40(11):1771–7, Nov 1999.
- W. A. Weber, M. Dietlein, D. Hellwig, C.-M. Kirsch, H. Schicha, and M. Schwaiger. [PET with (18)F-fluorodeoxyglucose for staging of non-small cell lung cancer]. *Nuklearmedizin*, 42(4):135–44, Aug 2003. doi: 10.1267/NUKL03040135.
- E. M. Wiegman, J. Pruijm, J. F. Ubbels, H. J. M. Groen, J. A. Langendijk, and J. Widder. 18F-FDG PET during stereotactic body radiotherapy for stage I lung tumours cannot predict outcome: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38(6):1059–63, Jun 2011. doi: 10.1007/s00259-010-1706-8.
- Wikipedia. Hazardwert — Wikipedia, die freie Enzyklopädie. <http://de.wikipedia.org/wiki/Hazardwert>, 2011.
- J. Wulf, U. Haedinger, U. Oppitz, W. Thiele, G. Mueller, and M. Flentje. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(1):186–96, Sep 2004. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.060.
- J. Wulf, K. Herfarth, I. Ernst, U. Schulz, K. Dieckmann, D. Georg, U. Hädinger, R. Holy, F. Zimmermann, G. Strassmann, H. Alheit, and T. Herrmann. Leitlinie der DEGRO; Extrakranielle Stereotaktische Radiotherapie (ESRT). Kommission "Qualitätssicherung in der Radioonkologie", 2006.
- A. Ziegler, S. Lange, and R. Bender. [survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1:e42–4, 2007. doi: 10.1055/s-2007-959039.
- F. B. Zimmermann, H. Geinitz, S. Schill, A. Grosu, U. Schratzenstaller, M. Molls, and B. Jeremic. Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 48(1):107–14, Apr 2005. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.10.015.
- F. B. Zimmermann, H. Geinitz, S. Schill, R. Thamm, C. Nieder, U. Schratzenstaller, and M. Molls. Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol*, 45(7):796–801, 2006. doi: 10.1080/02841860600913210.

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Struktur D-Glucose, 2-desoxy-D-Glukose und FDG . . . . .	17
1.2	Schema einer Paarvernichtung von Positron und Elektron . . . . .	18
1.3	Detektion eines $\gamma$ -Quantens im Szintillator mit in Reihe geschaltetem Photomultiplier [Schäfers, 2002] . . . . .	19
3.1	Histogramm der Nachbeobachtungszeit . . . . .	32
3.2	Aufsummierung der kumulierten Inzidenzfunktionen von tumorspezifischen und nicht-tumorspezifischen Todesfällen . . . . .	34
3.3	Gegeneinander aufgetragene kumulierte Inzidenzfunktionen von tumorspezifischen und nicht-tumorspezifischen Todesfällen . . . . .	34
3.4	Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens . . . . .	35
3.5	Aufsummierung der kumulierten Inzidenzfunktionen von spezifischen ersten Ereignissen . . . . .	37
3.6	Inverse Kaplan-Meier-Kurve des ersten Ereignisses . . . . .	37
3.7	Graphischer Vergleich der beiden Volumenmessmethoden Vol-2,5 und Vol-40% $SUV_{max}$ . . . . .	40
3.8	Graphischer Vergleich der beiden Volumenmessmethoden Vol-CT und Vol-2,5 . . . . .	40
3.9	Graphischer Vergleich der beiden Volumenmessmethoden Vol-CT und Vol-40% $SUV_{max}$ . . . . .	41
3.10	Gesamtüberleben des Kollektivs nach Aufteilung an verschiedenen Cut-Off-Werten . . . . .	43
3.11	Krankheitsspezifisches Überleben des Kollektivs nach Aufteilung an verschiedenen Cut-Off-Werten . . . . .	46
3.12	Lokalrezidivfreies Überleben des Kollektivs nach Aufteilung an verschiedenen Cut-Off-Werten . . . . .	47
3.13	Mediastinalmetastasenfreies Überleben des Kollektivs nach Aufteilung an verschiedenen Cut-Off-Werten . . . . .	49
3.14	Fernmetastasenfreies Überleben des Kollektivs nach Aufteilung an verschiedenen Cut-Off-Werten . . . . .	51
3.15	Progressionsfreies Überleben des Kollektivs nach Aufteilung an verschiedenen Cut-Off-Werten . . . . .	52
3.16	Ereignisfreies Überleben des Kollektivs nach Aufteilung an verschiedenen Cut-Off-Werten . . . . .	54

# Tabellenverzeichnis

1.1	TNM-Klassifikation der Lungenkarzinome nach IASLC 2007, angepasst nach Goldstraw et al. [Goldstraw et al., 2007] . . . . .	8
1.2	Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms nach IASLC 2007, angepasst nach Goldstraw et al. [Goldstraw et al., 2007] . . . . .	9
1.3	Ergebnisse SBRT-Studien . . . . .	15
2.1	Patientendaten des ursprünglichen Gesamtkollektivs [Andratschke et al., 2011] . . . . .	23
2.2	Patientendaten des in der vorliegenden Studie verwendeten Kollektivs . .	24
2.3	Bestrahlungsdaten des in der vorliegenden Studie verwendeten Kollektivs	25
3.1	Überlebensdaten der Patienten des Kollektivs der vorliegenden Studie . .	33
3.2	Ereignisse im Verlauf von 1, 3, 5 und 6 Jahren. . . . .	38
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der PET/CT-Messungen . . . . .	38
3.4	Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen den verschiedenen Volumenmessungsmethoden . . . . .	41
3.5	Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich dem Gesamtüberleben . . .	44
3.6	Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens . . . . .	45
3.7	Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens . . . . .	45
3.8	Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des mediastinalmetastasenfreien Überlebens . . . . .	48
3.9	Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des fernmetastasenfreien Überlebens . . . . .	50
3.10	Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens . . . . .	53
3.11	Hazard-Ratios mit Signifikanzen hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens	55
3.12	Überblick über die Cut-Off-Werte mit korrespondierenden p-Werten aller klinischen Endpunkte . . . . .	56

# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Markus Essler für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für seine uneingeschränkte Unterstützung und exzellente Betreuung zu jedem Zeitpunkt. Seine fachliche Kompetenz und stets positive Einstellung gaben mir die Motivation diese Arbeit fertigzustellen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Nicolaus Andratschke für seine hervorragende fachliche Betreuung und wertvollen Anregungen hinsichtlich des strahlentherapeutischen Teils wie auch für das Zurverfügungstellen der Patientendaten.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Markus Schwaiger für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an seinem Institut.

Herrn Dipl. Stat. Bernhard Haller danke ich sehr für seine kompetente Beratung und geduldigen Erklärungen bei der statistischen Auswertung der Daten.

Den Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Klinik im Klinikum Rechts der Isar möchte ich für die organisatorische Hilfestellung bei der Datenerhebung danken.

Zu guter Letzt danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern die mir mein Medizinstudium ermöglicht haben.