

Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. St. E. Combs)

**Langzeitergebnisse der stereotaktischen Strahlentherapie
beim Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium I:
Eine retrospektive Analyse von 92 Patienten am Klinikum
rechts der Isar München**

Eva-Maria Böhm

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation

1. Priv.-Doz. Dr. N. Andratschke
2. Univ.-Prof. Dr. St. E. Combs

Die Dissertation wurde am 07.08.2014 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 15.04.2015 angenommen.

Inhalt

| | |
|--|----|
| Inhalt | 1 |
| 1 Einleitung | 4 |
| 1.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms | 4 |
| 1.2 Ätiologie | 5 |
| 1.3 Histopathologie und Differenzierungsgrad | 6 |
| 1.4 Diagnosesicherung und Stadieneinteilung | 6 |
| 1.5 Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms | 7 |
| 1.6 Stereotaktische Strahlentherapie | 9 |
| 1.6.1 Behandlungsintention und historische Entwicklung | 9 |
| 1.6.2 Durchführung der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie | 10 |
| 1.6.3 Nebenwirkungen | 13 |
| 1.7 Zielsetzung und Fragestellung | 14 |
| 2 Material und Methoden | 14 |
| 2.1 Studienart | 14 |
| 2.1.1 Retrospektive Studie | 14 |
| 2.1.2 Einschlusskriterien | 14 |
| 2.1.3 Vorgehen der Datenerhebung | 15 |
| 2.1.4 Nachsorge und Follow up | 17 |
| 2.2 Strahlentherapieplanung und Durchführung | 18 |
| 2.2.1 Lagerung und Durchführung des Planungs-CT | 18 |
| 2.2.2 Bestrahlungstechnik | 18 |
| 2.2.3 Zielvolumendefinition | 19 |
| 2.3 Statistik | 20 |
| 2.3.1 Definitionen von Endpunkten und Überlebenszeiten | 20 |
| 2.3.2 Responsekriterien | 21 |
| 2.3.3 Datenverwaltung und –verarbeitung | 22 |
| 3 Ergebnisse | 23 |
| 3.1 Patientenkollektiv und klinische Parameter | 23 |
| 3.1.1 Indikation zur stereotaktischen Bestrahlung | 23 |
| 3.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung | 24 |
| 3.1.3 Karnofsky-Index | 24 |
| 3.1.4 Histologie des Primärtumors | 25 |
| 3.1.5 Vortherapie | 25 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.1.6 | Lokalisation und T-Stadium----- | 25 |
| 3.1.7 | Tumorzvolumen----- | 26 |
| 3.1.8 | Nachbeobachtungszeitraum----- | 27 |
| 3.2 | Gesamtüberleben----- | 28 |
| 3.3 | Tumorspezifisches Überleben----- | 29 |
| 3.4 | Einfluss des Ereignis „lokale Kontrolle“ auf das Überleben----- | 31 |
| 3.5 | Rezidivmuster und Tumorprogress----- | 32 |
| 3.5.1 | Lokalrezidivfreies Intervall----- | 32 |
| 3.5.2 | Progressionsfreies Intervall----- | 36 |
| 3.6 | Nebenwirkungen----- | 39 |
| 3.6.1 | Akute Nebenwirkungen----- | 39 |
| 3.6.2 | Chronische Nebenwirkungen----- | 40 |
| 3.6.3 | Zunahme der Dyspnoe----- | 42 |
| 4 | Diskussion der Ergebnisse----- | 43 |
| 4.1 | Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben----- | 49 |
| 4.2 | Die Bedeutung der lokalen Kontrolle----- | 50 |
| 4.2.1 | Einfluss der Gesamtdosis auf die lokale Kontrolle----- | 51 |
| 4.2.2 | Einfluss des T-Stadiums auf die lokale Kontrolle----- | 51 |
| 4.2.3 | Einfluss des Tumorzvolumens auf die lokale Kontrolle----- | 51 |
| 4.2.4 | Einfluss der Tumorlokalisierung auf die lokale Kontrolle----- | 52 |
| 4.3 | Progressionsfreies Überleben und Rezidivmuster----- | 52 |
| 4.3.1 | Lokalrezidivrate----- | 53 |
| 4.3.2 | Lymphknotenrezidiv----- | 54 |
| 4.3.3 | Fernmetastasenrate----- | 54 |
| 4.4 | Einfluss von klinischen und therapeutischen Faktoren auf die Prognose----- | 54 |
| 4.4.1 | T-Stadium----- | 54 |
| 4.4.2 | Tumorzvolumen----- | 55 |
| 4.4.3 | Tumorlokalisierung----- | 56 |
| 4.4.4 | Histologische Sicherung----- | 56 |
| 4.5 | PET-Staging----- | 56 |
| 4.6 | Optimale Dosis----- | 60 |
| 4.7 | Nebenwirkungen und Lebensqualität nach der Körperstereotaxie----- | 63 |
| 4.7.1 | Akute Nebenwirkungen----- | 63 |
| 4.7.2 | Chronische Nebenwirkungen----- | 65 |
| 4.7.3 | Pneumonitis bzw. Zunahme der Dyspnoe----- | 67 |
| 4.8 | KST im Vergleich zum operativen Vorgehen----- | 68 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.8.1 | Überlebensraten ----- | 69 |
| 4.8.2 | Posttherapeutische Mortalität ----- | 72 |
| 4.8.3 | Rezidivrate nach Operation im Vergleich zur Körperstereotaxie----- | 72 |
| 4.8.4 | Nebenwirkungen und Lebensqualität im Vergleich ----- | 73 |
| 4.9 | Salvage Resektion ----- | 77 |
| 5 | Ausblick----- | 77 |
| 6 | Zusammenfassung----- | 78 |
| 7 | Abbildungsverzeichnis ----- | 82 |
| 8 | Tabellenverzeichnis----- | 82 |
| 9 | Abkürzungsverzeichnis ----- | 83 |
| 10 | Lebenslauf ----- | 85 |
| 11 | Danksagung ----- | 87 |
| 12 | Literaturverzeichnis ----- | 88 |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

Das Bronchialkarzinom zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen weltweit. Es macht rund ein Viertel aller Karzinome aus und ist inzwischen die häufigste Krebstodesursache weltweit (Molina et al. 2008). Die Mortalität des Lungenkrebses ist stadienabhängig: Handelt es sich um einen Lokalbefund ohne Lymphknotenbeteiligung (T1-T4 Kategorie) liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ohne spezifische Tumortherapie bei rund 49%, bei Lymphknotenbefall bei 16% und bei Fernmetastasierung bei 2% (Goeckenjan et al. 2010). Das Hauptproblem ist dabei die Früherkennung. Bisher gibt es keine allgemein gültigen und effektiven Screeningmethoden. Viele Erkrankungen werden daher erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt. Tumormarker (CRP, SCC, CEA, NSE, CYFRA 21-1, M2-PK) spielen aufgrund einer niedrigen Sensitivität (in den Tumorstadien I und II bei 20-30%, maximal bei 67%) und bei einem groß angelegten Screening niedrigen positiv prädiktiven Wert (23% bei einer Punktprävalenz des Bronchialkarzinoms von 2%) eine untergeordnete Rolle (Goeckenjan et al. 2010). Das regelmäßige Screening von Risikopatienten mit Hilfe eines Spiral CT oder einer Röntgenaufnahme des Thorax wird von den Fachgesellschaften kontrovers diskutiert und hat bisher noch keinen Niederschlag in aktuellen Leitlinien gefunden (Molina et al. 2008). Obwohl Henschke et al. in einer Studie zum CT-Screening des Thorax bei Risikopatienten zeigen konnten, dass bei 2,7% der Teilnehmer ein Malignom entdeckt werden konnte, während es mittels Röntgen-Thorax bei nur 0,7% aufgefallen wäre. Von diesen 2,7% bzw. 0,7% der Teilnehmer mit einem Bronchialkarzinom wiesen 88,9% bzw. 57,1% einen Befund im Stadium I auf (Henschke et

al. 1999). Bronchialkarzinome im Stadium I sind prinzipiell kurativ behandelbar und haben, sofern sie frühzeitig erkannt und kurativ behandelt werden, eine gute Prognose, was Henschke et al. im Rahmen einer anderen Studie bestätigten: Die 10-Jahres Überlebensrate eines therapierten Bronchialkarzinoms im Stadium I, ganz gleich wie es therapiert wurde, beträgt rund 88% und steigt bei operierten Patienten sogar auf 92% (Henschke et al. 2006).

Während die Inzidenz in den letzten Jahren bei Männern etwas gesunken ist, nimmt sie bei Frauen mit steigender Zahl der Raucherinnen stetig zu (Goeckenjan et al. 2010). 2004 traten in Österreich 3864 Neuerkrankungen auf – davon waren mit 1288 fast ein Drittel Frauen (Goeckenjan et al. 2010).

1.2 Ätiologie

Eine Reihe von Karzinogenen sind für die Entstehung des Lungenkrebs mit verantwortlich. Allen voran handelt es sich hierbei um die Inhalation von Zigarettenrauch (Molina et al. 2008). Bei Rauchern bestimmen Dauer und Ausmaß des Nikotinabusus das Lungenkrebsrisiko. Es wird in Abhängigkeit der sogenannten packyears (py) angegeben und kann sich bis zu einem 24 -fach erhöhten Risiko bei männlichen Rauchern gegenüber lebenslangen Nichtrauchern steigern, wie eine Studie herausfand (Goeckenjan et al. 2010). Auch Passivrauchen zieht ein höheres Erkrankungsrisiko nach sich, doch ist dieses wesentlich geringer - je nach Exposition haben Passivraucher ein relatives Erkrankungsrisiko zwischen 1,14 und 5,20 (Molina et al. 2008). Passivrauchen von Kindesbeinen an erhöht das Risiko im Laufe des Lebens an Lungenkrebs zu erkranken um das 3,6 fache (Molina et al. 2008). Auch eine berufliche Exposition mit beispielsweise Asbest, Silicium und Uran ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen Lungentumor zu entwickeln verbunden (Molina et al. 2008, Goeckenjan et al. 2010). Umweltfaktoren wie Industrie und Verkehrsabgase werden in 11% der Fälle verantwortlich gemacht (Molina et al. 2008).

Weiterhin konnte eine gewisse genetische Disposition ein Lungenkarzinom zu entwickeln nachgewiesen werden. Studien führten zur Identifikation verschiedener genetischer Eigenschaften welche mit einer gewissen Prädisposition für die Entstehung des Bronchialkarzinoms verbunden sind. Träger der Sequenzvariation TP53 beispielsweise wiesen ein erhöhtes Risiko an Lungenkrebs zur erkranken auf als Nicht-Träger. Weiterhin konnte eine Sequenzvariante des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) T790M bei einer Familie mit multiplen Fällen von Lungenkrebs nachgewiesen werden. Drei unabhängige Studien konnten einen Marker auf Chromosom 15 nachweisen, welcher sofern mehr als eine Kopie davon vorhanden waren, mit einem bis zu 80% höheren Risiko ein Bronchialkarzinom zu entwickeln, assoziiert sind (Molina et al. 2008).

1.3 Histopathologie und Differenzierungsgrad

Bronchialkarzinome werden in kleinzellige und nicht-kleinzellige Karzinome (NSCLC), die etwa 85% der Fälle ausmachen, unterteilt (Molina et al. 2008, Kotsakis et al. 2010). In der vorliegenden Arbeit ist ausschließlich das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom Gegenstand der Untersuchung. Innerhalb der NSCLC werden drei histologische Subtypen unterschieden: Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und großzellige Karzinome. Das Plattenepithelkarzinom stellt nach wie vor die häufigste Histologie dar. In den letzten Jahren ist jedoch der Anteil an Adenokarzinomen deutlich angestiegen (Kotsakis et al. 2010). Die verschiedenen histologischen Subtypen scheinen mit einer unterschiedlichen Prognose vergesellschaftet zu sein. Einzelne Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Plattenepithelkarzinome eine bessere Prognose aufwiesen als Adenokarzinome (Veronesi et al. 1988, Komaki et al. 1998). In einer Metaanalyse von Hirsch et al. konnte jedoch Jahre später gezeigt werden, dass mit Hinblick auf die nun verfügbaren modernen systemischen Therapieansätze Adenokarzinome mit einer besseren Prognose assoziiert (Hirsch et al. 2008) sind. Histologisch werden außerdem vier Differenzierungsgrade der Tumorzellen unterschieden: gut, mäßig, schlecht differenziert und undifferenziert (G1 bis G4). Dabei steigt das Risiko am Tumor zu versterben mit sinkendem Differenzierungsgrad. Patienten mit einem undifferenzierten Bronchialkarzinom haben eine 70% höhere Wahrscheinlichkeit der Erkrankung erliegen als Patienten mit gut differenzierten Karzinomen (Molina et al. 2008).

1.4 Diagnosesicherung und Stadieneinteilung

Zur Festlegung der Tumorausbreitung bedient man sich beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom der TNM-Klassifikation (Mountain 1997). Die verschiedenen Ausbreitungsmuster des Tumors wurden je nach Verlauf und Prognose in verschiedene Subgruppen/Stadien eingeteilt. Hierbei entspricht Stadium I dem Stadium mit den meisten Therapieoptionen und der besten Prognose, Stadium IV dagegen den eingeschränktsten therapeutischen Möglichkeiten und der schlechtesten Prognose (Mountain 1997). Je nach Tumorstadium wird eine entsprechende Therapie eingeleitet. Bei klinischem oder bildgebendem, meist durch eine Übersichtsaufnahme des Thorax gegebenem V.a. ein nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom wird folgende Diagnostik eingeleitet: Zunächst wird eine histologische Sicherung angestrebt, da je nach histologischem Subtyp verschiedene Therapien in Frage kommen. Die Biopsieentnahme erfolgt entweder bronchoskopisch transbronchial oder mittels einer CT-gesteuerten perkutanen Biopsie. Die Bronchoskopie ist eine risikoarme Untersuchung und zeichnet sich v.a. bei zentralen Tumoren mit einer hohen Erfolgsquote aus. Unter zu Hilfenahme eines endobronchialen Ultraschalls mit transbronchialer Biopsie kann die Trefferquote auf über 90% gesteigert werden (Goeckenjan

et al. 2010). Bei bronchoskopisch schwer erreichbaren oder pleuraständigen Herden kann auch eine alleinige perkutane Nadelaspiration durchgeführt werden. Diese erfolgt in den meisten Fällen CT-gesteuert, kann jedoch bei pleuraständigen Raumforderungen auch sonographisch erfolgen (Goeckenjan et al. 2010). Bei multimorbiden Patienten kann alternativ eine Sputumzytologie erfolgen, da sie kaum invasiv ist. Jedoch ist sie den anderen beiden genannten Methoden in der Sensitivität deutlich unterlegen. Nach der feingeweblichen Sicherung des Tumors wird eine Ausbreitungsdiagnostik, ein sog. Staging, veranlasst. Diese umfasst in der Regel ein Kontrastmittel-CT des Thorax, das zur besseren Lokalisierbarkeit meist bereits vor einer Bronchoskopie erfolgt, eine Kontrastmittel-CT des Abdomens sowie eine MRT des Schädels. Letztere wird aufgrund der diagnostischen Überlegenheit gegenüber der CCT bei symptomatischen Patienten oder Personen mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen in kurativer Intention durchgeführt (Goeckenjan et al. 2010). Bei im konventionellen Staging ermittelten niedrigen Tumorstadien, die somit potentiell operabel sind, kann zur genauen Diagnostik von einer PET-CT durchgeführt werden, um vor allem unerwartete Lymphknotenmetastasen aber auch Fernmetastasen im Vorfeld zu detektieren. Auf die PET-CT wird noch ausführlich in Kapitel 4.5 eingegangen. In Zusammenschau aller Befunde erfolgt letztendlich eine Stadieneinteilung und eine entsprechende Evaluation der Therapieoptionen (Mountain 1997).

1.5 Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms erfolgt stadienabhängig und mit Rücksicht auf den Allgemeinzustand des Patienten und eventuell vorhandener Komorbiditäten. Der Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen eines Patienten bestimmen vor allem bei chirurgischen Interventionen wesentlich das Behandlungsergebnis (Goeckenjan et al. 2010).

Stadium I und II (T1a/T1b/T2a N0 Mo und T1a/T1b/T2a/T2b N1 Mo, T3 N0 Mo)

Die lokal begrenzten Stadien I und II des NSCLC treten wegen fehlender effektiver Screeningmaßnahmen vergleichsweise selten auf und werden in kurativer Intention primär chirurgisch behandelt. Standard ist hierbei die Lobektomie mit anschließender Lymphknotendissektion. Selten ist eine Pneumektomie oder bei bestimmten Lokalisationen eine Manschettenresektion notwendig bzw. vertretbar (Goeckenjan et al. 2010). Laut einem Review von Nesbitt et al. beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate von nichtkleinzelligen Lungentumoren im Stadium I und II zwischen 40% im Stadium II (Breite zwischen 29 und 51%) und 65% im Stadium I (Breite 55-72%) (Nesbitt et al. 1995) Bei Patienten im Stadium IB und II wird die Durchführung einer adjuvanten, cisplatinhaltigen Chemotherapie empfohlen, da sie mit einer signifikanten Lebensverlängerung einhergeht. Allerdings sind die

Daten für Stadium IB diesbezüglich nicht ganz eindeutig (Goeckenjan et al. 2010). Eine postoperative Radiochemotherapie oder Radiotherapie führen dagegen nicht zu einer nachgewiesenen Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit (Goeckenjan et al. 2010). Auf die definitive Radiotherapie als Therapieoption wird in Kapitel 1.6 gesondert eingegangen (Goeckenjan et al. 2010).

Stadium III (T1-T3 N2, T1-T3 N3, T4 N0-3)

Stadium IIIA ist prinzipiell noch resektabel, wenn auch mit ungünstiger Prognose, während Stadium IIIB als irresektabel gilt. Besonders im Stadium IIIA ist die Bildung von Subgruppen prognostisch sehr wichtig. Im Stadium IIIA erfolgt in der Regel eine komplette Resektion mit Lymphknotendisektion und anschließender cisplatinhaltiger Chemotherapie, meist in Kombination mit Vinorelbine. Diese sollte innerhalb von 60 Tagen nach der Operation erfolgen und umfasst in der Regel 4 Zyklen. Im Fall von „bulky“ N2 erfolgt zusätzlich eine Strahlentherapie mit 50-60Gy im Anschluss an die Chemotherapie. Im Stadium IIIB kann im Ausnahmefall (u.a. Karinabefall) noch eine Resektion erfolgen, in der Regel erhalten Patienten in diesem Stadium jedoch eine definitive Radiochemotherapie. Dabei ist die simultane Radiochemotherapie der anschließenden Bestrahlung prognostisch überlegen (Goeckenjan et al. 2010). Falls eine kurative Radiochemotherapie im Stadium IIIB aufgrund der Lage oder Größe des Tumors oder wegen eines malignen Pleuraergusses nicht sinnvoll möglich ist, kann eine alleinige palliative Chemotherapie analog der Therapie im Stadium IV erfolgen (Goeckenjan et al. 2010).

Stadium IV und IIIB (ohne Indikation zur definitiven Bestrahlung)

Die durchschnittliche Überlebensdauer im Stadium IV ist mit 8-10 Monaten deutlich limitiert. Daher sollte eine Therapie zügig und symptomorientiert erfolgen. Auch hier wird meist eine cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie eingeleitet, welche 4-6 Zyklen umfasst. Bei Kontraindikationen gegen platinhaltige Substanzen ist eine Monotherapie mit Vinorelbine möglich. Bei Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand sollte zusätzlich zur cisplatinhaltigen Chemotherapie eine Therapie mit Bevacizumab, einem monoklonalen humanen Antikörper durch die Bindung an VEGF die evaluiert werden, da hier ein besseres Überleben gegenüber der alleinigen Chemotherapie erreicht werden kann (Kotsakis et al. 2010). Allerdings ist die therapieassoziierte Toxizität v.a. im fortgeschrittenen Alter recht hoch. Daher sollte die Indikation zu dieser Antikörpertherapie streng gestellt werden (Goeckenjan et al. 2010). Eine andere Therapieoption in Stadium IV ist die Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR. Bei vielen Tumoren kann über immunhistochemische Untersuchungen eine EGF-Rezeptor-Überregulation nachgewiesen werden. EGF-Rezeptoren können auf verschiedenem Wege gehemmt

werden. Beim Bronchialkarzinom werden mit der Verwendung von Erlotinib und Gefitinib die an der zytoplasmatischen Seite befindlichen Tyrosinkinase inhibiert. Dies verhindert eine Aktivierung des EGF-Rezeptors. Sobald ein Ligand an den EGF-Rezeptor bindet, wird dieser durch Tyrosinkinase phosphoryliert und somit aktiviert. Die Inhibition der Tyrosinkinase bewirkt also eine Inhibition des EGF-Rezeptors und in der Folge einen Tumor-Regress. Doch nicht alle Patienten sprechen auf die Tyrosinkinase-Blockade an bzw. in gleicher Weise an. Die Ansprechraten hierbei belaufen sich je nach Dosis und Art des Ansprechens zwischen 10-43%. Vor allem kann eine schnelle Symptomkontrolle in Stadium IV erreicht werden. Ein weiteres Problem stellt die Resistenzentwicklung im Verlauf der Therapie dar, die die Anwendung der EGFR-Inhibition zeitlich begrenzen (Kris et al. 2003, Paez et al. 2004).

1.6 Stereotaktische Strahlentherapie

1.6.1 Behandlungsintention und historische Entwicklung

Im Stadium I und II soll eine Tumoresektion angestrebt werden. Das Risiko für die perioperative Morbidität und Mortalität steigt jedoch mit zunehmendem Alter (Goeckenjan et al. 2010). Rund 15% der Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen im Stadium I sind, wie Baumann et al. über das Tumorregister Schweden herausgefunden haben, funktionell oder medizinisch nicht operabel (Baumann et al. 2009). Die meisten der Betroffenen leiden an chronischen kardiopulmonalen Erkrankungen, wovon die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) mit einer beträchtlichen Einschränkung der Lungenkapazität den Hauptanteil bildet. Hinzu kommen Patienten die trotz einer operablen Situation eine OP ablehnen. Bis zu 25% der operablen Patienten werden keiner OP zugeführt (Wisnivesky et al. 2005). Bei den über 75-jährigen Patienten mit Bronchialkarzinom im Frühstadium sind es insgesamt sogar ca. 2/3, die nicht operiert werden (Palma et al. 2010). Für diese Patienten ohne kurative Resektion blieb bis vor wenigen Jahren nur eine konventionelle Strahlentherapie als Therapieoption. Da jedoch bei den verwendeten Strahlendosen von 60-70 Gy die lokalen Kontrollraten und somit das Überleben unbefriedigend waren, hatte die konventionelle Strahlentherapie im Stadium I-II palliativen Charakter: die lokale Kontrolle lag dosisabhängig zwischen 6% und 70% (Rowell and Williams 2001, Qiao et al. 2003), das 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen 0 und 42% (Rowell and Williams 2001), das 5-Jahres-tumorspezifische Überleben bei 25 +/- 9% bei Qiao et al. und zwischen 13%-39% bei Rowell et al.. Grund für die niedrige Tumorkontrolle ist die geringe applizierte Gesamtdosis, die sich meist auf circa 60Gy beläuft (Qiao et al. 2003). Es konnte gezeigt werden, dass eine Dosisescalation einer konventionell fraktionierter 3D-geplanter Strahlentherapie bis 90 Gy mit einer deutlich verbesserten lokalen Kontrolle und Überleben einhergehen. Eine Gesamtdosis von 80Gy wurde mit akzeptabler Toxizität

toleriert wird. Eine Gesamtdosis von mindestens 90Gy dagegen, welche für eine sehr gute Tumorkontrolle nötig wäre, ist mit einem hohen Risiko einer schweren Lungentoxizität verbunden (Bradley 2005). Daher waren die therapeutischen Möglichkeiten bei inoperablen Patienten -selbst bei Patienten mit Tumoren im Frühstadium- deutlich begrenzt und in palliativer Intention. Durch Fortschritte in der bildgestützten und intensitätsmodulierten Strahlentherapie gelang zwar eine Dosisescalation innerhalb des Tumors – bei konventioneller Fraktionierung - sowie ein steilerer Dosisgradient zum umgebenden Normalgewebe, doch erst durch die Übertragung der stereotaktischen Strahlentherapie von intrakraniellen auch zu extrakraniellen Tumoren Mitte der 90er Jahre durch Blomgren et al. gelang der Durchbruch zur kurativen Strahlentherapie (Blomgren et al. 1995). Heute haben sich diesbezüglich die sogenannte stereotaktische Radiochirurgie (SRS), bei der die Bestrahlung in einer Sitzung durchgeführt wird, sowie die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie (HFSRT) mit wenigen Fraktionen und hohen Einzeldosen etabliert. Auch wenn die bisher publizierten Ergebnisse zur stereotaktischen Strahlentherapie von Lungenkarzinomen signifikant besser sind in Bezug auf lokale Kontrolle, Gesamtüberleben und Toxizität als bisher publizierte Ergebnisse zur 3D-konformalen Strahlentherapie, so liegt ein formaler Vergleich durch eine Phase-III-Studie nicht vor.

1.6.2 Durchführung der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie

Indikationsstellung und Voraussetzungen

Vor Beginn der stereotaktischen Strahlentherapie muss die Indikation hierzu sorgfältig gestellt worden sein. In Frage kommen histologisch gesicherte Lungentumoren im Stadium I/II, d.h. Tumoren die in der Ausbreitungsdiagnostik mittels CT Thorax mit oder ohne Kontrastmittel im Lungenfenster, CT Abdomen und CCT keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufweisen. Oftmals wird das CT zur noch genaueren Evaluation der Tumorausbreitung um ein FDG-PET erweitert. In der Bildgebung zur Bestrahlungsplanung muss das gesamte zu bestrahlende Organ erfasst sein.

Lagerung und Minimierung der Atembeweglichkeit

Um die Applikation hoher Einzeldosen verbunden mit einer maximalen Schonung des Normalgewebes zu gewährleisten, muss eine millimetergenaue Lagerung und Fixierung der Patienten sowie die Möglichkeit die Lage des Patienten vor jeder Behandlung zu verifizieren und zu reproduzieren gegeben sein. Dies wird unter anderem durch die Verwendung spezieller, stereotaktischer Lagerungshilfen wie beispielsweise Vakuumkissen oder Masken sichergestellt.

Daher ist ein Ziel der unterschiedlichen Lagerungssysteme die Fixierung der Patienten mit der Möglichkeit zur Einstellung des Isozentrums anhand der stereotaktischen Koordinaten. Dies ist heutzutage jedoch nicht mehr der Standard sondern meist richtet sich die Einstellung des Isozentrums nicht nach stereotaktischen Koordinaten, sondern direkt nach seiner Lage bezogen auf das Zielvolumen, was durch speziell ausgerüstete Liniarbeschleuniger, welche ein sogenanntes Cone Beam CT beinhalten, ermöglicht wird.

Zur weiteren Reduktion des PTV und einer maximalen Schonung von umgebenden, normalen Lungengewebe wird versucht die Atemverschieblichkeit der Tumoren auf unter 10mm zu reduzieren. Meist können 5-8mm erreicht werden. Dabei gibt es mehrere Möglichkeiten:

1. „Breathhold“-Technik: Die Bestrahlung erfolgt während einer Atempause. Die Atempause entsteht entweder aktiv wie beim ABC (active breathing control), in dem die Atmung des Patienten durch eine Klappe in einer definierten Atemphase temporär blockiert wird (Wong et al. 1999, Cheung et al. 2003) oder passiv, z.B. im Rahmen der DIBH (Deep inspiration breath hold), bei der der Patient kurzzeitig freiwillig die Luft anhält. (Hanley et al. 1999, Rosenzweig et al. 2000).
2. „Gating“-Technik: Bei normaler Atmung wird in definierten Atemphasen bestrahlt. Diese können beispielsweise durch röntgendichte Marker in der Lunge verifiziert ermittelt werden (Kini et al. 2003).
3. „Tracking“-Technik: Das Bestrahlungsfeld „folgt“ dem bewegten Tumor. (DEGRO, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Leitlinie 2006)
4. Mechanische Bauchpresse: Durch Druck auf den Bauch des Patienten wird die Atembewegung minimiert (DEGRO, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Leitlinie 2006).

Zielvolumendefinition

Das auf dem CT sichtbare Tumolvolumen entspricht dem GTV. Aus GTV und mikroskopischer Tumorausbreitung ergibt sich das klinische Zielvolumen, das sogenannte CTV, während das Planungszielvolumen (PTV) zusätzlich einen durch Patientenbewegungen, Lagerungsungenauigkeiten oder Atemverschieblichkeit bedingten Sicherheitssaum umschließt.

Bestrahlungsplanung und Verifikation

Im Rahmen der HFSRT von Bronchialkarzinomen wird versucht, die optimale Schonung umgebender Normalgewebe durch eine konformale Bestrahlungstechnik in Mehrfeldertechnik mit mehreren, isozentrischen Stehfeldern zu erreichen. Durch individuell geformte Bleibenden oder am Linearbeschleuniger angebrachte Multi-Leaf-Kollimatoren (Blendensystem aus vielen einzelnen, schmalen Metall-Lamellen, die sich computergesteuert bewegen lassen) werden dabei die einzelnen Bestrahlungsfelder individuell und geometrisch optimiert an das Planungszielvolumen (PTV) angepasst. Die verwendeten Linearbeschleuniger geben Photonen von 6-15MeV ab (DEGRO, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Leitlinie 2006). Durch die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), welche die Weiterentwicklung der 3D-Konformalen Strahlentherapie darstellt, ist es möglich geworden, Tumoren unter maximaler Schonung des umgebenden Gewebes noch präziser zu bestrahlen. Dies wird durch CT-gestützte Bildgebung am Linac sowie ein System Multileaf-Kollimatoren ermöglicht. Durch die Multileaf-Kollimatoren kann eine genaue Anpassung an das Tumolvolumen ermöglicht werden. Hierbei werden zwei Techniken unterschieden: Die Step and Shoot-Methode und die Sliding-Window-Methode. Bei erster fahren die verschiedenen Metalllamellen jeweils in eine feste Position, dann erfolgt eine Bestrahlung, danach bewegen sich die Multileaf-Kollimatoren in eine neue Position; es wird erneut bestrahlt. Bei der Sliding-Window-Methode bewegen sich die Kollimatoren unter laufender Bestrahlung in verschiedene Positionen. Die Volumen-Intensitätsmodulierte Arc Therapie stellt noch eine Erweiterung der intensitätsmodulierten Radiotherapie dar. Während bei der intensitätsmodulierten Radiotherapie die Dosis aus verschiedenen festgelegten Richtungen appliziert wird, passiert dies bei der volumen-intensitätsmodulierten Arc Therapie während der Rotation des Bestrahlungsgerätes (uni-heidelberg.de 2014, charite.de 2014). Abhängig von der Nähe zu kritischen Risikoorganen und deren Vulnerabilität wird die Gesamtdosis über drei bis fünf Fraktionen appliziert, wobei in unserer Klinik 3 x 12,5-15Gy bei peripheren Tumoren und 5 x 7-8 Gy bei zentralen Tumoren appliziert werden (DEGRO, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Leitlinie 2006).

Vor jeder Strahlentherapiefraktion wird kontrolliert, ob die festgelegten Feldeinstellungen am Linearbeschleuniger reproduziert werden können und es während der Bestrahlung zu keiner lagerungsbedingten Feldverschiebung kommt. Die Überprüfung der Tumorlage anhand von Knochenstrukturen ist ungenau und entspricht nicht mehr den aktuellen Vorgehensweisen. Dies ist nur mehr bei an knöchernen Strukturen fixierten Tumoren sinnvoll. Heutzutage erfolgt die Lagerungsverifikation meist nicht mehr anhand von externen Koordinaten sondern direkt anhand der Beziehung des Zielvolumens zum Isozentrum. Dafür ist eine verlässliche Methode der Bildgebung direkt vor der Bestrahlung notwendig, z.B. mittels EPI, CT oder Cone beam CT. Idealerweise wird die korrekte Lagerung des Patienten mittels im Bestrahlungsgerät integrierten sog. Cone beam CT verifiziert. Vorteile des Cone beam CTs

gegenüber einem normalem CT stellen die durch die kegelförmige Röntgenstrahlenapplikation wesentlich geringere Strahlenbelastung und die wesentlich geringere Aufnahmezeit dar.

1.6.3 Nebenwirkungen

Allgemein ist die SBRT eine nebenwirkungsarme Therapieform. Dennoch sollten die Patienten vor Beginn der Therapie darauf hingewiesen werden, dass es in einem Drittel bis einem Viertel der Fälle binnen weniger Stunden nach der Bestrahlung zu Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit und Abgeschlagenheit aber auch Übelkeit und Erbrechen kommen kann. Eine radiogene Pneumonitis als chronische Nebenwirkung ist bildgebend recht häufig zu sehen, aber in weniger als 5% therapiebedürftig (Hof et al. 2007, Lagerwaard et al. 2008, Haasbeek et al. 2010, Ricardi et al. 2010). Am häufigsten treten chronische Müdigkeit und Abgeschlagenheit oder eine radiogene Dermatitis auf; in seltenen Fällen kommt es jedoch zu Atelektasen oder Rippenfrakturen im Verlauf. Eine ausführliche Abhandlung der Nebenwirkungshäufigkeiten erfolgt im Rahmen der Diskussion in Kapitel 4.7.

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Behandlungsergebnisse der stereotaktischen Strahlentherapie des Nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I unter besonderer Berücksichtigung der drei folgenden Aspekte:

1. Untersuchung der vier definierten Endpunkte: Lokalrezidivfreies Intervall, progressionsfreies Intervall, tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben
2. Bestimmung des Einflusses verschiedener klinischer sowie therapeutischer Faktoren auf die unter 1. genannten Endpunkte. Gegenstand der Betrachtung waren dabei ausgewählte Einflussgrößen wie T-Stadium des Primärtumors, GTV, Tumorlokalisation und PET-basiertes Staging.
3. Untersuchung der Häufigkeit von akuten und chronischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie.

2 Material und Methoden

2.1 Studienart

2.1.1 Retrospektive Studie

Ausgewertet wurden die Daten aller Patienten, die zwischen 2000 und 2010 in der Klinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie an einem Bronchialkarzinom in kurativer Intention bestrahlt wurden und welche die unten genannten Einschlusskriterien erfüllten.

2.1.2 Einschlusskriterien

Alle 92 in diese mono-institutionelle Studie eingegliederten eingeschlossenen Patienten hatten ein histologisch gesichertes NSCLC im Stadium I (T1\T2 N0 M0) gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC). Zusätzlich waren die Patienten aufgrund ihres Alters, diverser kardiopulmonaler Komorbiditäten oder einer eingeschränkten Lungenreserve medizinisch oder funktionell inoperabel, obgleich ein chirurgisches Vorgehen bei Frühstadien des Bronchialkarzinoms den Goldstandard darstellt (Timmerman et al. 2006). Aufgrund des frühen Tumorstadiums war bei allen Patienten eine Strahlentherapie in kurativer Intention möglich. Die histologische Sicherung war entweder mittels Bronchoskopie und Feinnadelaspiration oder -im Falle eines negativen Biopsieergebnisses- mit Hilfe einer CT-gesteuerten Punktion erfolgt. Im Vorfeld der stereotaktischen Bestrahlung war bei allen Patienten eine körperliche Untersuchung, eine Lungenfunktionsprüfung, eine Computertomographie des Thorax und des Abdomens mit Kontrastmittel, sowie bei 84% der

Teilnehmer eine (bis 2003) PET- beziehungsweise ab 2003 eine PET-CT-Untersuchung durchgeführt worden. So konnte eine Lymphknoten- und Fernmetastasierung klinisch ausgeschlossen werden. Fälle mit malignem Pleuraerguss, kardialer Infiltration oder Infiltration der Thoraxwand wurden ausgeschlossen, ebenso wie Patienten die zuvor eine lokale Therapie in Form einer Resektion oder Bestrahlung des Tumors erhalten hatten. Die stereotaktische Strahlentherapie stellte demzufolge die primär kurative Behandlungsmaßnahme bei der Therapie der untersuchten Patienten dar. Hinsichtlich der Primärtumorgröße, seiner Lokalisation, der Lungenfunktion oder des Allgemeinzustands des Patienten, welcher durch den Karnofsky-Index ermittelt wurde, gab es keine Einschränkungen. Alle Patienten wurden in einem Tumorboard vorgestellt und die Behandlungsindikation wurde interdisziplinär gestellt.

Weiterhin sollte im Laufe der Bestrahlung bis zu deren Abschluss keine Metastasierung aufgetreten und die Körperstereotaxie korrekt und komplett durchgeführt worden sein.

Um eine Beurteilung der akuten Nebenwirkungen zu gewährleisten, musste eine Mindestbeobachtungszeit von drei Monaten gegeben sein

Ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens sechs Monaten war nötig zur Beurteilung von chronischen Nebenwirkungen.

2.1.3 Vorgehen der Datenerhebung

Die Grundlage der erhobenen Daten bildeten die Patientenakten der Klinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie. Diese enthielten alle wichtigen Angaben zur Person des Patienten, zu Anamnese, Laborwerten, vorangegangener Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms, sowie anhand der Planungs- und Verlaufsprotokolle genaue Angaben über die Durchführung der Strahlentherapie mit eventuellen im Verlauf oder in der Folge aufgetretenen Nebenwirkungen. Bei offenen Fragen wurden zusätzlich Krankenakten anderer Fachrichtungen und krankenhausinterne Datenbanken gesichtet. Anhand der Nachsorgeuntersuchungen, welche in den von der DEGRO festgelegten Leitlinie geforderten zeitlichen Abständen durchgeführt wurde, konnten eine Remission oder Progression des behandelten Tumors, der Allgemeinzustand des Patienten, etwaige Nebenwirkungen der Strahlentherapie, sämtliche diagnostische und therapeutische Maßnahmen und, wenn der Patient verstorben war, Todesdatum und -ursache eruiert und dokumentiert werden. Sofern die Tumornachsorge in der Klinik für Strahlentherapie und radiologischer Onkologie stattfand, wurden wieder die Krankenakten der Klinik zu Rate gezogen. Erfolgte sie auswärts, wurden die Patienten selbst, die behandelnden Ärzte und Krankenhäuser um Auskunft gebeten. Weiterhin wurden Informationen über das

Tumorregister München, zuständige Krankenkassen und Angehörige eingeholt. Unter Zusammenschau aller Informationsquellen konnte so der Behandlungsverlauf von Therapiebeginn bis zur Nachsorge in den meisten Fällen erschlossen und folgende Patientendaten im Detail erfasst werden:

- Name des Patienten sowie des engsten Angehörigen
- Alter und Geschlecht des Patienten
- Allgemeinzustand und Vorerkrankungen des Patienten zu Beginn der Strahlentherapie anhand des Karnofsky bzw. –ECOGG-Index (sowohl bei der Erstvorstellung als auch bei den Nachsorgeuntersuchungen) ermittelt
- Datum der Erstdiagnose, Lokalisation, Größe, Histologie und Differenzierungsgrad des Primärtumors
- Erstdiagnose von Lymphknoten- und Fernmetastasen
- Vorangegangene Therapiemaßnahmen und deren Verlauf
- Behandlungsindikation des bestrahlten Lungentumors
- Einzelheiten der durchgeführten Strahlentherapie: Zeitraum, Bestrahlungstechnik, Zielvolumendefinitionen, Gesamtdosis und pro Tag applizierte Einzeldosis sowie Fraktionierung, Anzahl der Felder
- Lokale Kontrolle des therapierten NSCLCs
- Datum und Therapie von im Verlauf nach Strahlentherapie neu aufgetretenen Tumorrezidiven und Lymphknoten- und Fernmetastasen
- Akute und chronische Nebenwirkungen, in der Schwere eingeteilt nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)“ des National Cancer Institute (NCI) (NCI, National Cancer Institute 2006) und den RTOG/EORTG-Kriterien (RTOG, Radiation Therapy Oncology Group 2014).
- Letzter, aktueller Termin der Nachsorgeuntersuchung
- Bei zum Zeitpunkt der Datenauswertung bereits verstorbenen Patienten das Todesdatum

Tabelle 1: Ausprägungsgrad chronischer Nebenwirkungen an der Lunge gemäß den RTOG/EORTC Kriterien (NCI, National Cancer Institute, 2006, RTOG, Radiation Therapy Oncology Group 2014).

| Grad | Symptomatik |
|------|---|
| 0 | normal pO ₂ >85%, pCO ₂ <40% |
| 1 | keine o. geringe Symptome (trockener Reizhusten), geringe radiolog. Zeichen (geringe Belastungsdyspnoe) pO ₂ 71-85%, pCO ₂ 41-50% |
| 2 | mäßig, symptomatische Lungenfibrose oder Pneumonitis (massiver Husten), geringes Fieber, radiologische fleckige Veränderungen, (mäßige Belastungsdyspnoe) pO ₂ 61-70%, pCO ₂ 51-60% |
| 3 | ausgeprägte symptomatische Lungenfibrose oder Pneumonitis, radiologisch dichte Veränderungen, (starke Ruhedyspnoe) pO ₂ 51-60%, pCO ₂ 61-70% (intensive medikamentöse Therapie) |
| 4 | massive respiratorische Insuffizienz, permanente O ₂ -Gabe und kontrollierte Beatmung nötig (pO ₂ <50%, pCO ₂ >70%) (intensivmedizinische Maßnahmen) |

2.1.4 Nachsorge und Follow up

Zur Erfassung von behandlungsassoziierten akuten Nebenwirkungen wurden die Patienten während der Bestrahlung täglich untersucht. Unter derselben Zielsetzung wurde vier bis sechs Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie die erste Nachsorgeuntersuchung veranlasst. Der zweite Nachsorgetermin vier Monate nach Abschluss der Körperstereotaxie erfolgte v.a. mit dem Hintergrund persistierende, akute Reaktionen der Bestrahlung festzustellen. Um den langfristigen Therapieverlauf und das Auftreten möglicher, chronischer Nebenwirkungen zu dokumentieren, wurden die anschließenden Nachsorgeuntersuchungen im ersten Jahr nach Strahlentherapie in vierteljährlichen, danach in halbjährlichen Abständen durchgeführt. War es Patienten nicht möglich, die Kontrollen in der Stereotaxieambulanz der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München wahrzunehmen, wurde dies von niedergelassenen Ärzten übernommen.

In der Regel bestand die Nachsorge aus einer aktuellen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, Routinelabor, einem Lungenfunktionstest sowie einem CT-Thorax. Ergab sich der Verdacht auf einen Tumorprogress wurden u. a. zusätzliche bildgebende Verfahren wie das PET-CT zur weiteren Abklärung eingeleitet. Bei Anreicherung im PET-CT wurde zur weiteren Dignitätsklärung entweder eine Bronchoskopie mit Biopsie oder CT-gesteuerte Punktion der entsprechenden Läsion durchgeführt. Somit konnten anhand der durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen folgende Daten erhoben werden:

- Lokale Kontrolle des bestrahlten Bronchialkarzinoms

- Lymphknoten- und Fernmetastasen anhand von CT, Szintigraphie, Sonographie und Röntgen-Thorax
- Datum und Therapie von Tumorrezidiven und weiteren Fernmetastasen
- Akute und chronische Nebenwirkungen

2.2 Strahlentherapieplanung und Durchführung

2.2.1 Lagerung und Durchführung des Planungs-CT

Die Körperstereotaxie wurde bei allen Patienten in kurativer Intention durchgeführt. Die Gesamtdosis, welche zwischen 24 und 45 Gy rangierte, wurde in 3-5 Fraktionen innerhalb 5-12 Sitzungen verabreicht. Die Dosisverschreibung erfolgte jeweils auf die das PTV umschließende 60%-Isodose. Dabei wurden die Dosierungs- und Fraktionierungsschemata in Abhängigkeit von der Größe und Lokalisation des Lungentumors festgelegt: In der Peripherie gelegene, kleine Tumoren mit einem Durchmesser ≤ 5 cm erhielten Gesamtdosen zwischen 30 und 45 Gy in drei Fraktionen. Bei zentral lokalisierten oder großen Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 5 cm dagegen wurden Dosen von insgesamt 35 Gy bis 40 Gy in 4-5 Fraktionen verabreicht. Eine genaue Aufschlüsselung der applizierten Dosen ist aus Tabelle 9 in Kapitel 3.1.7.3 ersichtlich. Um eine präzise und reproduzierbare Lagerung der Patienten zu erreichen, bediente man sich einer individuell angepassten Vakuummatratze und einer Folie mit Absaugeinheit zur Reduktion der Atemexkursionen (Medical Intelligence GmbH, Schwabmünchen, Germany). Während der gesamten Bestrahlungsdauer kamen zur weiteren Minimierung der Atemexkursionen eine mechanische Bauchpresse zur Einschränkung der Thoraxbewegungen und die Gabe von Sauerstoff zur Verringerung der Zwerchfellbewegungen zum Einsatz. Die Positionierung des immobilisierten Patienten sowie die genaue Lokalisation der Zielstrukturen wurden vor jeder Bestrahlungsfraction mittels CT verifiziert. Dabei erfolgte das CT entweder in Behandlungsposition um das stereotaktische Isozentrum zu ermitteln oder mittels eines sogenannten Cone Beam CT direkt am Linearbeschleuniger.

2.2.2 Bestrahlungstechnik

Die perkutane Bestrahlung wurde in Mehrfeldertechnik mit 6-10 isozentrischen Stehfeldern oder unter Einsatz von Rotationsfeldern durchgeführt. Durch am Linearbeschleuniger angebrachte Multi-Leaf-Kollimatoren wurden dabei die einzelnen Bestrahlungsfelder individuell und geometrisch optimiert an das Planungszielvolumen (PTV) angepasst. Zur Anwendung kamen Photonenenergien zwischen 6 und 15 MeV. Dosierte wurde auf die das PTV umschließende 60% Isodose. Sofern die Tumoren sich nicht in der Nähe von kritischen

Strukturen wie beispielsweise der Aorta oder dem Rückenmark befanden, wurde bei der Dosisverteilung auf einen konzentrischen Dosisabfall von zentral nach peripher innerhalb des Tumors geachtet.

2.2.3 Zielvolumendefinition

2.2.3.1 Gross Tumor Volume und Planungsvolumen

Die Definition der klinischen Volumina erfolgte gemäß den ICRU-Reporten 50 und 62 (ICRU 1993, ICRU 1999). Als Gross Tumor Volume (GTV) wird dabei das im Lungenfenster des CT-Thorax sichtbare Tumolvolumen bezeichnet. In der vorliegenden Studie entspricht das Clinical Target Volume (CTV) dem GTV: Es wurde kein zusätzlicher peritumoraler Sicherheitssaum zur Erfassung des mikroskopischen Tumorgewebes berücksichtigt, weil davon ausgegangen werden kann, dass dieses auch durch die 30-40% Isodose kontrolliert ist. Für die Erstellung des Planning Target Volume (PTV) wurde die individuelle Atemverschieblichkeit des jeweiligen Tumors berücksichtigt und um einen 5 bzw. 10 mm breiten Sicherheitssaum in axialer und longitudinaler Richtung erweitert. Das so erstellte PTV sollte von der 60% Isodose möglichst komplett erfasst sein.

Eine Ober- bzw. Untergrenze des bestrahlten Tumolvolumens gab es nicht, solange es sich um einen im Staging ermittelten Tumor im Stadium I handelte.

2.2.3.2 Risikostrukturen

Zwar wird die Körperstereotaxie bei Lungentumoren aufgrund der in der Regel kleinen Zielvolumina und der hohen Präzision als wenig risikoreich erachtet bezüglich der Schädigung benachbarter Strukturen. Doch kann dies bei der noch eingeschränkten Erfahrung und den hohen verabreichten Einzeldosen nicht als gesichert gelten. (DEGRO, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Leitlinie 2006). Deshalb gelten für die Risikoorgane in der Umgebung, welche neben der Lunge im Bestrahlungsplan konturiert werden- vorsichtige Einschätzungen der maximal applizierten Gesamtdosis. Gegebenenfalls müssen zu deren Schonung Dosiskompromisse am Planungsvolumen vorgenommen werden. Als Risikoorgane gelten Trachea, Hauptbronchien, Ösophagus, Rückenmark, Haut, Bindegewebe, Knochen, Subcostalnerven, Herz, die großen Gefäße wie Aorta, Arteria pulmonalis, Vena cava superior und je nach Lokalisation des Bestrahlungsareals eventuell Magen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Risikoorgandosen entsprechend der aktuellen Leitlinie der DEGRO.

Tabelle 2: Spezifikation der Risikoorgandosen (außer Lunge) entsprechend einer Literaturrecherche Heidelberger Daten für Einzeitbestrahlung sowie der derzeit laufenden prospektiven Studien zur Bestrahlung in drei Fraktionen à 20Gy (RTOG-0236-Studie) und vier Fraktionen á 12Gy (japanische JCOG-0403-Studie).

| Organ | Zimmermann, Holy, Strassmann TD5/5 ($\alpha/\beta\sim 3$) Einzeit | Zimmermann, Holy, Strassmann TD5/5 ($\alpha/\beta\sim 3$) 3x12.5Gy | Heidelberg 1x26Gy/ Isozentrum, PTV- umschl. 80%-Isodose | | RTOG 0236 3x20Gy/ PTV-umschl. 80%- Isodose | | JCOG 0403 4x12Gy/ Isozentrum | |
|---|---|--|---|-------|--|-------------------|------------------------------------|-------|
| | Dosis | Dosis | Volumen | Dosis | Volumen | Dosis(Max.) | 1cm3 | 10cm3 |
| Rückenmark | - | - | - | 8Gy | jedes | 18Gy (6Gy/fx) | 25Gy (Max.) | - |
| Ipsilateraler Plexus brachialis | - | - | - | - | jedes | 24Gy (8Gy/fx) | 48Gy | 40Gy |
| Ösophagus | 17Gy | 27Gy (3x9Gy) | - | 14Gy | jedes | 27Gy (9Gy/fx) | 40Gy | 35Gy |
| Herz | 16,5Gy | 25,95Gy (3x8,65Gy) | - | - | jedes | 30Gy (10Gy/fx) | 48Gy | 40Gy |
| Trachea und ipsilateraler Hauptbronchus | 16Gy | 26,1Gy (3x8,7Gy) | - | - | jedes | 30Gy (10Gy/fx) | 40Gy | 30Gy |
| Haut | - | - | - | - | - | - | 40Gy (Max.) | - |
| Thoraxwand | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Rippen | 12,67Gy | 21,42Gy (3x7,14Gy) | - | - | - | - | - | - |
| Intercostalnerven | 11,25Gy | 18,9Gy (3x6,3Gy) | - | - | - | - | - | - |
| GI | - | - | - | 12Gy | - | - | - | 36Gy |

2.3 Statistik

2.3.1 Definitionen von Endpunkten und Überlebenszeiten

Die im Folgenden definierten Überlebensendpunkte beziehen sich jeweils auf den Beginn der Strahlentherapie. Für jedes Ereignis, für die letzte Nachsorgeuntersuchung oder den Tod eines Patienten wurde das Datum notiert, sodass bestimmte Endpunkte festgelegt und

Überlebenszeiten berechnet werden konnten. Trat das erwartete Ereignis nicht ein, wurden die Patienten nach dem Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung oder, falls sie verstorben waren, mit dem Todesdatum als zensiert gewertet. Sämtliche Überlebenszeiten und andere Zeitspannen wurden anhand der Kaplan- Meier- Methode berechnet. Alle Zeitspannen wurden ab dem letzten Tag der Strahlentherapie berechnet. Vergleiche zwischen Überlebenszeiten wurden mithilfe des log rank tests berechnet.

Gesamtüberleben

Bei Patienten, die verstarben, wurde der Todeszeitpunkt unabhängig von der Todesursache als Ereignis definiert. Bei Abschluss der Datenerhebung lebende Patienten wurden nach dem Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung als zensiert betrachtet.

Tumorspezifisches Überleben

Sämtliche Patienten, die am Lungentumor starben, wurden mit dem Todestag als Therapieversager gewertet.

Lokale Tumorresponse rezidivfreies Intervall

Als lokale Tumorresponse wurde der Zeitraum bis zum Auftreten einer in der PET-CT-Bildgebung sichtbaren Größenzu- oder -abnahme des stereotaktisch bestrahlten Bronchialkarzinoms definiert. (s. Kapitel 3.3.2)

Lymphknotenrezidivfreies Intervall

Der Zeitraum bis zum Auftreten regionaler Lymphknotenmetastasen entspricht dem Lymphknotenrezidivfreien Intervall.

Progressionsfreies Intervall

Das Progressionsfreie Intervall bezeichnet den Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. von Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

2.3.2 Responsekriterien

Entsprechend der TNM-Klassifikation 7 (Sobin 2009) sowie der ADT-Basisdokumentation 5 (Dudeck 1999) wurden die Responsekriterien zur Beurteilung des Therapieerfolges nach Strahlentherapie folgendermaßen definiert:

- CR (=Vollremission, *complete remission*): Vollständiges Verschwinden des Tumors oder mittels PET nachgewiesener komplett fibrotischer Umbau des ehemaligen Tumorgewebes

- PR (=Teilremission, *partial remission*): Rückgang des Tumorumfanges oder einer PET-negativen tumorverdächtigen fibrotischen Läsion um mindestens 50%
- SD (=Stabil, *no change, stable disease*): Keine wesentliche Änderung der Tumorausbreitung (weniger als 50 % Rückgang oder weniger als 25 % Zunahme) oder CR bzw. PR für weniger als 4 Wochen bei subjektiv unveränderten Tumorsymptomen.
- PD (=Progression, *progressive disease*): Zunahme des Tumorumfanges um mindestens 25% mit positiver Anreicherung im PET_CT oder histologischer Sicherung .

2.3.3 Datenverwaltung und –verarbeitung

2.3.3.1 Auswertung

Die anschließende Datenauswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms „PASW Statistics V18 (SPSS Inc./IBM, Somers, NY). Neben den gewonnenen Daten wurden dabei weitere Variablen eingeführt, anhand derer Patienten bzw. Läsionen in verschiedene Gruppen aufgeteilt und somit unterschiedliche Überlebenszeiten errechnet werden konnten:

Untersucht wurde der jeweilige Einfluss folgender Faktoren auf die Überlebenszeiten: die Lokalisation des Tumors in der Lunge- hierbei wurde zwischen zentral und peripher gelegen unterschieden, die Größe des GTVs sowie das T-Stadium. Beim Gesamtüberleben wurden zusätzlich die Auswirkungen des initialen Karnofsky-Index des Patienten ausgewertet.

- Das bestrahlten NSCLCs wurden entsprechend ihrer histologischen Subtypen in vier verschiedene Gruppen eingeteilt: am häufigsten handelte es sich um Plattenepithel- oder Adenokarzinome, selten um bronchoalveoläre Karzinome. Eine geringe Anzahl der Fälle wiesen keine der genannten Unterformen auf; sie wurden der Gruppe unspezifisches NSCLC zugeordnet

2.3.3.2 Statistische Methoden

Die Überlebenskurven und die Diagramme für das lokalrezidiv-, lymphknotenrezidivfreie und progressionsfreie Intervall wurden nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet und mittels des Log-rank-Tests miteinander verglichen. Als Signifikanzniveau wurde immer $p=0,05$ gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und klinische Parameter

3.1.1 Indikation zur stereotaktischen Bestrahlung

In der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar wurden zwischen 2000 und 2010 92 Patienten mit einem histologisch gesicherten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium I (cT1/T2 cN0 cM0) in kurativer Intention stereotaktisch bestrahlt. Aufgrund zahlreicher Komorbiditäten und dem damit verbundenen hohen Morbiditätsrisiko wurde von einem operativen Vorgehen abgesehen. Der Großteil (77 Personen, 84%) des Kollektivs wurde einem PET-gestütztem Staging unterzogen. So konnten sowohl eine Lymphknoten- als auch eine eventuell bereits erfolgte Fernmetastasierung klinisch ausgeschlossen werden. Ebenfalls bei der Mehrheit der Patienten (80 Patienten, 87%) war im Vorfeld der Strahlentherapie ein Lungenfunktionstest veranlasst worden. Dabei betrug der Wert für die absolute und relative FEV im Median 1,27 l (54%). Bei allen 92 Patienten wurde die Körperstereotaxie korrekt und komplett durchgeführt und es ergaben sich hinreichend lange Nachsorgezeiten, so dass alle Personen in die Studie eingeschlossen werden konnten. Bei einem Großteil der Patienten ergab sich die Indikation zur stereotaktischen Strahlentherapie aus den vielen, zum Teil schwerwiegenden Nebenerkrankungen der Patienten: Mit 67 Patienten (72,8%) litten mehr als zwei Drittel der Patienten an einer moderaten bis schweren COPD, während mehr als die Hälfte (50 Patienten, 54,3%) eine oder mehrere Herzerkrankungen aufwiesen. Bei 59 Patienten (64,1%) wurden ein arterieller Hypertonus, bei 14 Patienten (15,2%) ein Diabetes mellitus diagnostiziert. 25 Personen (27,2%) wiesen ein Karzinom in der Anamnese oder ein aktuell bestehendes Zweitkarzinom auf. In der folgenden Tabelle 3 ist eine genauere Aufschlüsselung der Nebenerkrankungen ersichtlich:

Tabelle 3: Vorerkrankungen der Studienpatienten

| Vorerkrankungen | | Patienten | |
|-----------------|--|-----------|---|
| | | n | % |
| Kardial | Insgesamt | 50 | |
| | KHK | 35 | |
| | Z.n. Myokardinfarkt | 15 | |
| | Herzinsuffizienz/Cor pulmonale | 14 | |
| | Vorhofflimmern | 9 | |
| | Sonstiges (Klappenfehler, Rhythmusstörungen, Kardiomyopathien) | 11 | |
| Pulmonal | Insgesamt | 68 | |

| | | | |
|--------------------------|--|----|--|
| | COPD (davon 3 Patienten mit Sauerstofflangzeittherapie) | 67 | |
| | Lungenemphysem | 9 | |
| | Lungenfibrose | 1 | |
| Vaskuläre Risikofaktoren | Insgesamt | 63 | |
| | Arterieller Hypertonus | 59 | |
| | AVK | 30 | |
| | Diabetes mellitus | 14 | |
| Karzinome | Insgesamt | 25 | |
| | Prostata | 8 | |
| | Mamma | 6 | |
| | Colon/Rektum | 4 | |
| | Sonstige (Harnblase, Endometrium, HCC, Ösophagus, Uvula, Larynx, Tonsille) | 9 | |
| Niereninsuffizienz | Insgesamt | 10 | |

3.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Zum Zeitpunkt der Bestrahlung waren die Patienten zwischen 53 und 93 Jahre alt. Dabei betrug das mittlere Alter 73 Jahre, das mediane Alter 75 Jahre. Das Studienkollektiv setzte sich aus 28 (30,4%) Frauen und 64 (69,6%) Männern zusammen. Der Häufigkeitsgipfel erstreckte sich mit 44 (47,8%) Patienten zwischen einem Alter von 75 und 84 Jahren.

Tabelle 4: Altersverteilung der Studienpatienten

| Altersverteilung | Anzahl der Patienten | |
|------------------|----------------------|------|
| | n | % |
| 50-59 Jahre | 5 | 5,4 |
| 60-69 Jahre | 28 | 30,4 |
| 70-79 Jahre | 35 | 38,0 |
| 80-89 Jahre | 23 | 25,0 |
| 90-99 Jahre | 1 | 1,1 |

3.1.3 Karnofsky-Index

Zur objektiven Beurteilung des Allgemeinzustands der Patienten wurde bei der Erstvorstellung in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Karnofsky-Index bestimmt (Karnofsky and Burchenal 1949).

Tabelle 5: Beurteilung des Allgemeinzustands durch den Karnofsky-Index

| | | |
|--|-----------------|--|
| | Karnofsky Index | |
|--|-----------------|--|

| | | |
|-----------------|----------------------|----|
| Median | 70 (Spanne: 60-100) | |
| Karnofsky-Index | Anzahl der Patienten | |
| | n | % |
| <70 | 16 | 17 |
| 70 | 50 | 54 |
| >70 | 26 | 28 |

3.1.4 Histologie des Primärtumors

Bei der Histologie der vorliegenden Primärtumoren handelte es sich um nichtkleinzellige Bronchialkarzinome. Die häufigste Subgruppe bestand dabei mit einem Anteil von 53% (49 Patienten) aus Plattenepithelkarzinomen, gefolgt von Adenokarzinomen, welche mit 35 Patienten (38%) den zweiten großen histologischen Subtyp innerhalb der NSCLC darstellen. Das seltene broncholaveoläre Karzinom war zwei Mal vertreten, während sechs weitere Histologien nicht eindeutig klassifiziert werden konnten und deshalb in der Gruppe unspezifisches NSCLC zusammengefasst wurden.

Tabelle 6: Histologische Subtypen des Primärtumors

| Histologischer Subtyp | Anzahl | |
|----------------------------|--------|-----|
| | n | % |
| Plattenepithelkarzinom | 49 | 53 |
| Adenokarzinom | 35 | 38 |
| Bronchoalveoläres Karzinom | 2 | 2 |
| Unspezifisches NSCLC | 6 | 7 |
| Insgesamt | 92 | 100 |

3.1.5 Vortherapie

In allen Fällen war die hypofraktionierte Bestrahlung des Bronchialkarzinoms der primär kurative Therapieansatz. Bei 88 Patienten war dies auch die einzige Behandlungsmaßnahme. Lediglich bei 4 Patienten wurde vor der Radiotherapie noch eine zusätzliche Maßnahme ergriffen: Bei drei dieser Patienten wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt um das Karzinom präinterventionell zu verkleinern und so eine potentiell kurative Ausgangssituation zu schaffen. Ein weiterer Patient erhielt aufgrund einer drohenden Bronchusobstruktion im Tumorgebiet eine Stent-Einlage.

3.1.6 Lokalisation und T-Stadium

Gemäß Empfehlung der RTOG können Bronchialkarzinome für die risikoadaptierte stereotaktische Strahlentherapie bezüglich ihrer Lokalisation in zentrale und periphere Karzinome eingeteilt werden (Timmerman et al. 2006). Demzufolge waren in der

vorliegenden Studie 24 Lungentumoren zentral und 68 peripher lokalisiert. Anhand der Größenausdehnung des Primarius lässt sich weiterhin dessen T-Stadium bestimmen. Da bei dieser Erhebung nur Bronchialkarzinome im Frühstadium (T1/2 N0 M0) betrachtet wurden, waren nur T1 (n=31, 34%) und T2 (n= 62, 67% vertreten).

Tabelle 7: Lokalisation und T-Stadium des Primärtumors

| T-Stadium | Patienten | |
|--------------------|-----------|----|
| | n | % |
| T1 | 31 | 34 |
| T2 | 61 | 67 |
| Tumorlokalisierung | | |
| zentral | 24 | |
| peripher | 68 | |

3.1.7 Tumolvolumen

3.1.7.1 Gross Tumor Volume

Bezüglich des GTV stellte sich das Gesamtkollektiv sehr inhomogen dar. Die eingezeichneten Volumina rangierten zwischen 2 cm³ und 203 cm³. Das mediane GTV belief sich auf 24,5 cm³, der Mittelwert auf 36,2 cm³. Aufgrund der Inhomogenität der GTVs wurden diese in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: In der ersten Kategorie befanden sich alle GTVs mit einem Volumen, das kleiner als 15 cm³ war, die zweite Gruppe umfasste alle GTVs zwischen 15 und 50cm³, während der letzten Gruppe alle GTVs größer 50cm³ zugeordnet wurden.

Tabelle 8: Tumolvolumen des Primärtumors

| GTV [cm ³] | n | % |
|------------------------|----|-----|
| <15 | 25 | 27 |
| 15-50 | 47 | 51 |
| >15 | 20 | 22 |
| Gesamt | 92 | 100 |

3.1.7.2 Planungszielvolumen

Entsprechend der Spannweite der GTV stellten sich die Planungsvolumina ebenfalls sehr inhomogen dar. Die Spanne der PTV reichte von minimal 9 cm³ bis maximal 346 cm³. Durchschnittlich betrug das Zielvolumen einschließlich der Sicherheitssäume 86 cm³, im Median waren es 72 cm³.

3.1.7.3 Dosisverschreibung und –vorgaben

Die verschriebenen Gesamtdosen lagen zwischen kumulativ 24 und 45 Gy und wurden in drei bis sieben Fraktionen innerhalb eines Zeitraums von 5 bis 12 Tagen appliziert. Dosierte wurde auf die PTV-umschließende 60%-Isodose.

Die genaue Aufschlüsselung ist in Tabelle 9 zu sehen.

Tabelle 9: Applizierte Gesamtdosen, Einzeldosen und Anzahl der Fraktionen der Studienpatienten

| Gesamtdosis [Gy] | Anzahl der Fraktionen [n] | Einzeldosis [Gy] | Patienten | |
|------------------|---------------------------|------------------|-----------|----|
| | | | n | % |
| 37,5 | 3 | 12,5 | 42 | 46 |
| 35 | 5 | 7 | 16 | 17 |
| 40 | 5 | 8 | 14 | 15 |
| 45 | 3 | 15 | 9 | 10 |
| 30 | 3 | 10 | 3 | 3 |
| 36 | 4 | 9 | 3 | 3 |
| 40 | 4 | 10 | 1 | 1 |
| 27 | 3 | 9 | 1 | 1 |
| 24 | 3 | 8 | 1 | 1 |
| 32 | 4 | 8 | 1 | 1 |
| 30 | 5 | 6 | 1 | 1 |

3.1.8 Nachbeobachtungszeitraum

Nach der Bestrahlung waren zu festgelegten Zeitpunkten Nachsorgeuntersuchungen in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie vorgesehen. Sofern die Patienten eine heimatnähere Nachsorge wünschten, erfolgten diese auswärts. Die Patienten wurden unterschiedlich lang nachkontrolliert. Die Dauer erstreckte sich zwischen 3 und 87 Monaten. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum belief sich auf 21 Monate, der Mittelwert auf 26 Monate. Zum Zeitpunkt der Analyse waren noch 33 (35,9%) Patienten am Leben. 7 Patienten (7,6%) wurden weniger als sechs Monate nachbeobachtet. Bei drei dieser Behandelten konnte nicht eruiert werden, warum sie nach drei bzw. fünf Monaten nicht mehr zur Nachkontrolle erschienen waren. Zwei weitere Patienten erlagen nach kurzer Zeit (drei und 5 Monate) einem raschen Tumorprogress, während zwei nicht-tumorbedingt nach drei und fünf Monaten aufgrund ihrer Nebenerkrankungen verstarben. Dies wird in Tabelle 10 noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 10: Nachbeobachtungszeitraum von weniger als 6 Monaten

| Grund des begrenzten Nachsorgezeitraums | Anzahl der Patienten | Nachsorgezeitraum [Monate] |
|---|----------------------|----------------------------|
| Lost of follow up | 3 | 3;3;5 |
| Verstorben an Behandlungsdiagnose | 2 | 3;5 |
| Verstorben an anderer Ursache | 2 | 3;5 |

3.2 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben der bestrahlten Personen betrug 29 Monate, im Mittel waren es 26 Monate. Nach einem Jahr waren noch 79%, nach drei Jahren noch 38% und nach fünf Jahren noch 17% der behandelten Patienten am Leben. Graphisch ist dies noch einmal in Abbildung 1 dargestellt.

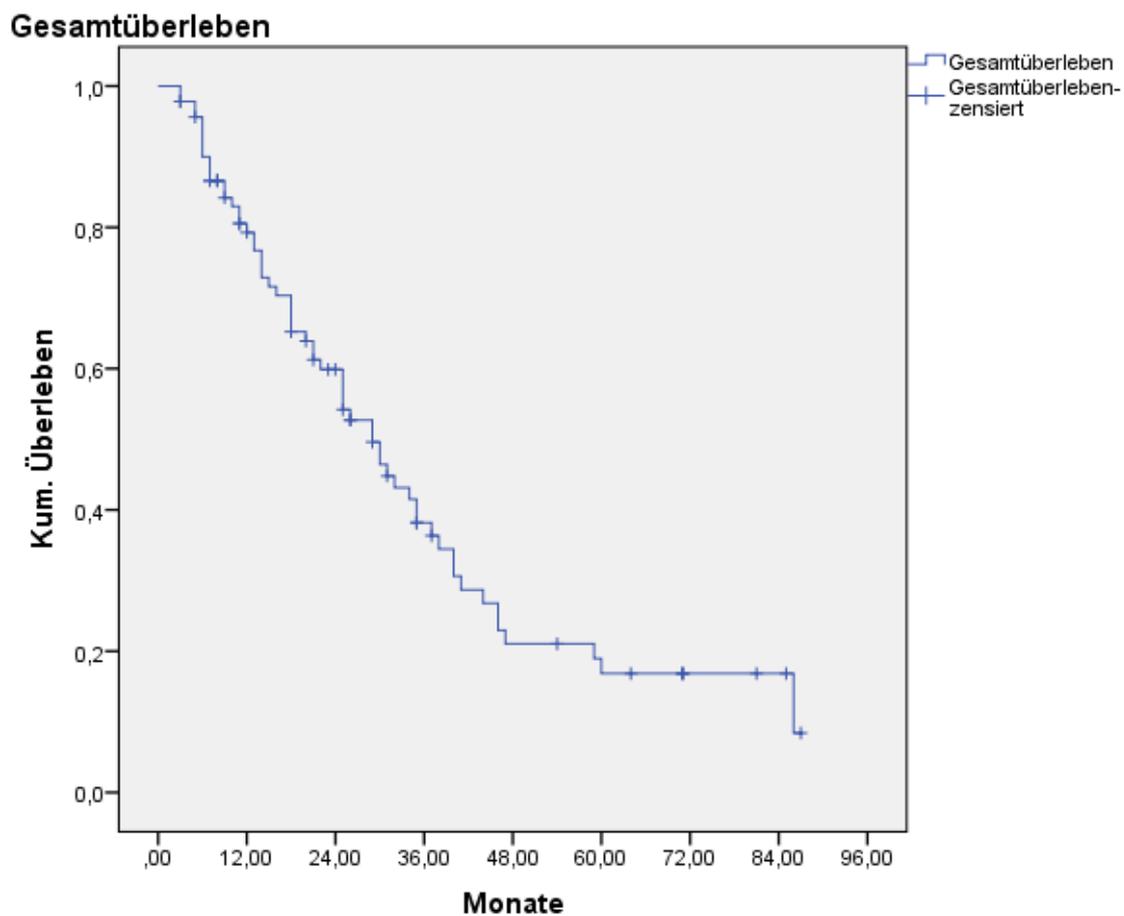


Abbildung 1: Gesamtüberleben

Folgende Faktoren wurden bezüglich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben untersucht und haben sich als nicht signifikant erwiesen: Karnofsky-Index ($p=0,833$), T-Stadium ($p=0,967$), GTV($p=0,251$), Tumorlokalisation ($p=0,653$) und PET-Staging ($0,811$).

In Tabelle 11 sind noch einmal die einzelnen Überlebensraten der getesteten Einflussgrößen aufgelistet.

Tabelle 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussgrößen

| Einflussgrößen | | Median [Monate] | 1 Jahr [%] | 3 Jahre [%] | 5 Jahre [%] | p-Wert |
|-----------------|-----------------------|--------------------|---------------|----------------|----------------|--------|
| T Stadium | | | | | | 0.967 |
| | T1 | 30 | 86 | 40 | 13 | |
| | T2 | 26 | 80 | 37 | 17 | |
| GTV Volumen | | | | | | 0.251 |
| | <15 cm ³ | 35 | 91 | 45 | 11 | |
| | 15-50 cm ³ | 26 | 78 | 41 | 20 | |
| | >50 cm ³ | 20 | 69 | 21 | 11 | |
| Lokalisation | | | | | | 0.653 |
| | Zentral | 21 | 83 | 29 | 18 | |
| | Peripher | 31 | 78 | 41 | 16 | |
| Karnofsky-Index | | | | | | 0.833 |
| | <70 | 37 | 73 | 25 | 25 | |
| | 70 | 36 | 85 | 40 | 15 | |
| | >=80 | 33 | 73 | 40 | 15 | |
| | | | | | | |

(Abkürzungen: GTV=gross tumor volume).

Das Ereignis „Lokalrezidiv“ dagegen zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Hierauf wird in Kapitel genauer eingegangen.

3.3 Tumorspezifisches Überleben

Der Median des tumorspezifischen Überlebens betrug 46 Monate. Die tumorspezifische 1, 3 und 5-Jahres-Überlebensdauer betrug 93%, 64% und 48%. Dies ist noch einmal in Abbildung 2 nachvollziehbar. Das T-Stadium, das GTV und die Tumorlokalisation zeigten hierauf keinen statistisch signifikanten Einfluss ($p =0,751$, $p=0,111$ und $p=0,705$). Eine genaue Übersicht über die gewonnenen Ergebnisse zeigt Tabelle 12.

Tumorspezifisches Überleben

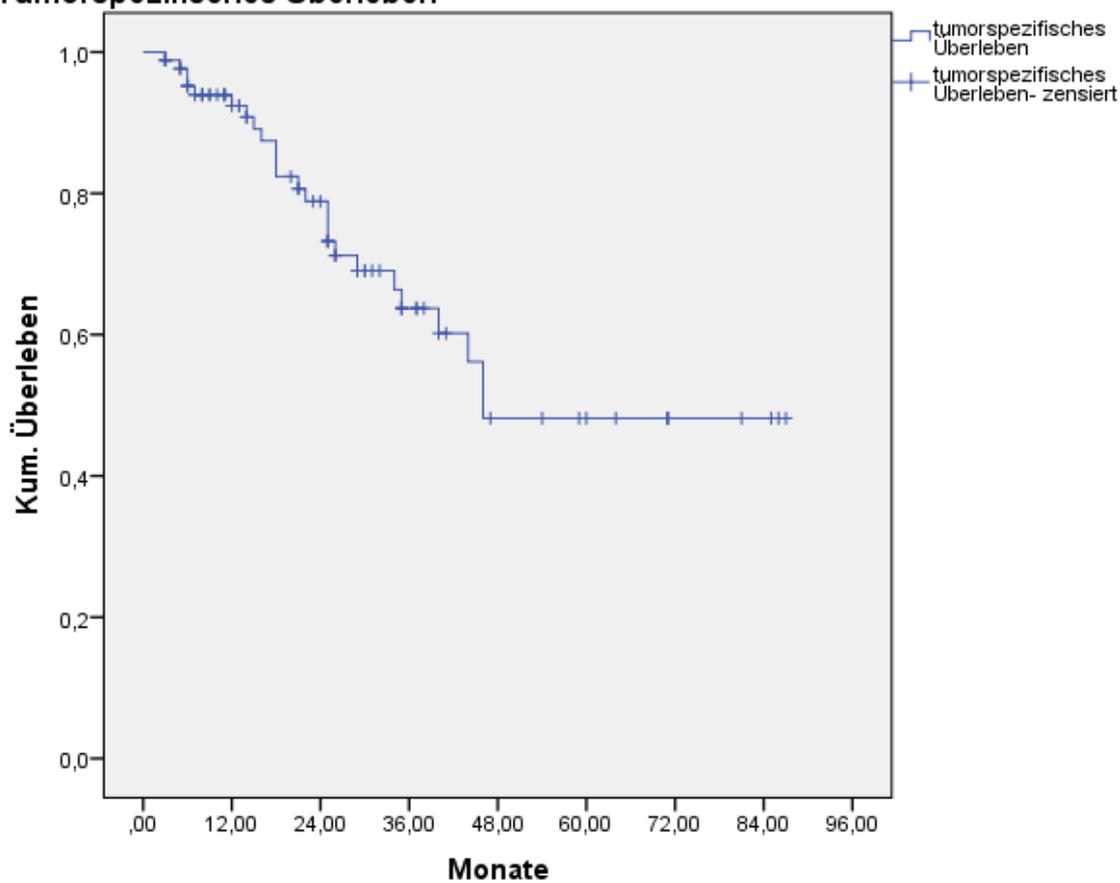


Abbildung 2: Tumorspezifisches Überleben

Tabelle 12: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit verschiedener Tumoreigenschaften

| Einflussgrößen | | Median [Monate] | 1 Jahr [%] | 3 Jahre [%] | 5 Jahre [%] | p-Wert |
|----------------|-----------------------|--------------------|---------------|----------------|----------------|--------|
| T Stadium | | | | | | 0.751 |
| | T1 | 40 | 90 | 57 | 38 | |
| | T2 | n.r. | 92 | 65 | 51 | |
| GTV Volumen | | | | | | 0.111 |
| | <15 cm ³ | 46 | 96 | 76 | 25 | |
| | 15-50 cm ³ | n.r. | 91 | 66 | 61 | |
| | >50 cm ³ | 34 | 94 | 38 | 19 | |
| Lokalisation | | | | | | 0.705 |
| | zentral | 46 | 93 | 54 | 43 | |
| | peripher | 46 | 90 | 66 | 49 | |

(Abkürzung: GTV = gross tumor volume)

Auch hier hatte das Auftreten oder Nicht-Auftreten eines Lokalrezidivs entscheidenden Einfluss auf das tumorfreie Überleben der Patienten ($p=0,019$). Dieser Aspekt wird im Folgenden noch einmal genauer erörtert.

3.4 Einfluss des Ereignis „lokale Kontrolle“ auf das Überleben

Patienten, die im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv entwickeln, lebten insgesamt signifikant ($p=0,019$) kürzer als Patienten, deren Tumoren über die gesamte Nachsorgedauer lokal kontrolliert sind. Das ist in Abbildung 3 veranschaulicht dargestellt.

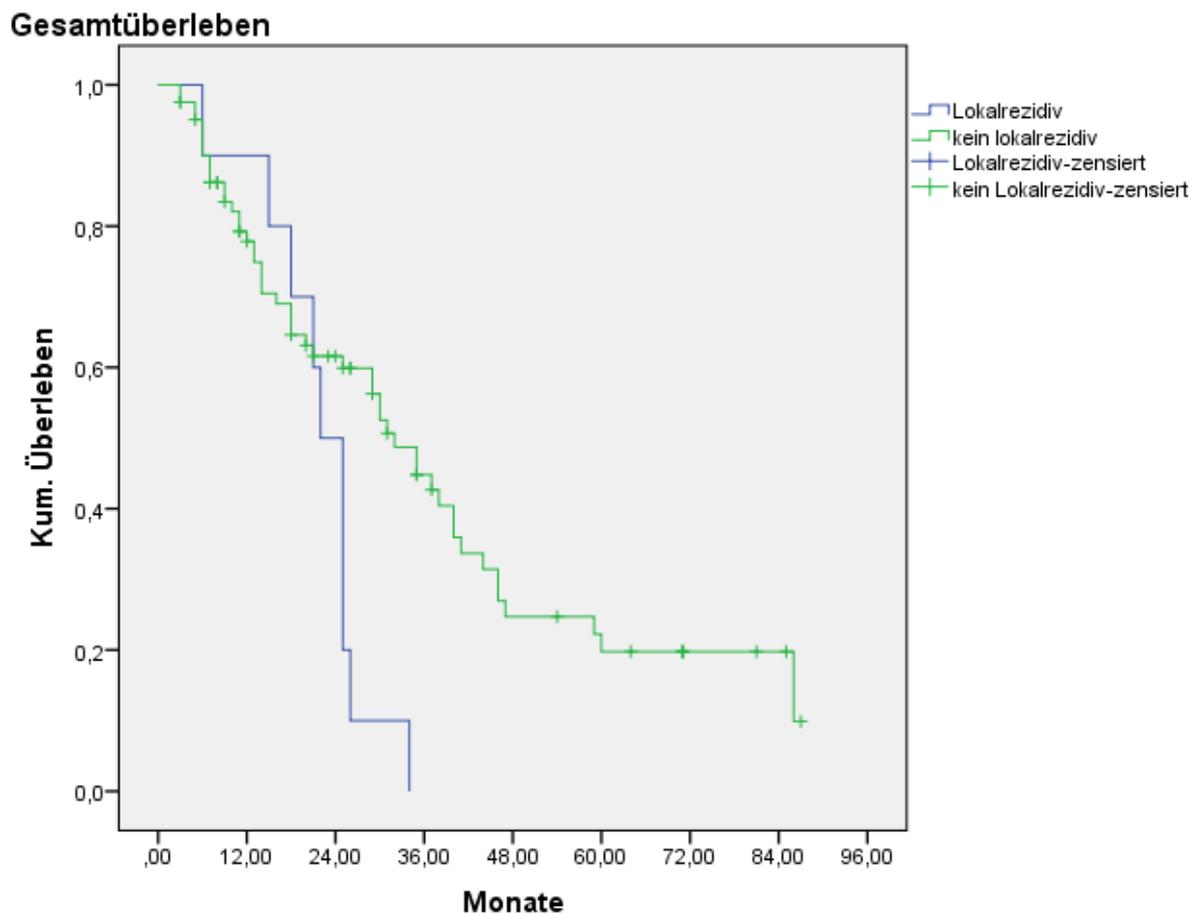


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Ereignis „lokale Kontrolle“

Patienten, die über die Zeitdauer der Kontrolluntersuchungen ein Lokalrezidiv erfahren, haben auch eine statistisch signifikant geringere tumorspezifische Überlebensdauer als solche ohne ($p=0,019$). Abbildung 4 gibt diesen Sachverhalt noch einmal graphisch wieder.

Tumorspezifisches Überleben

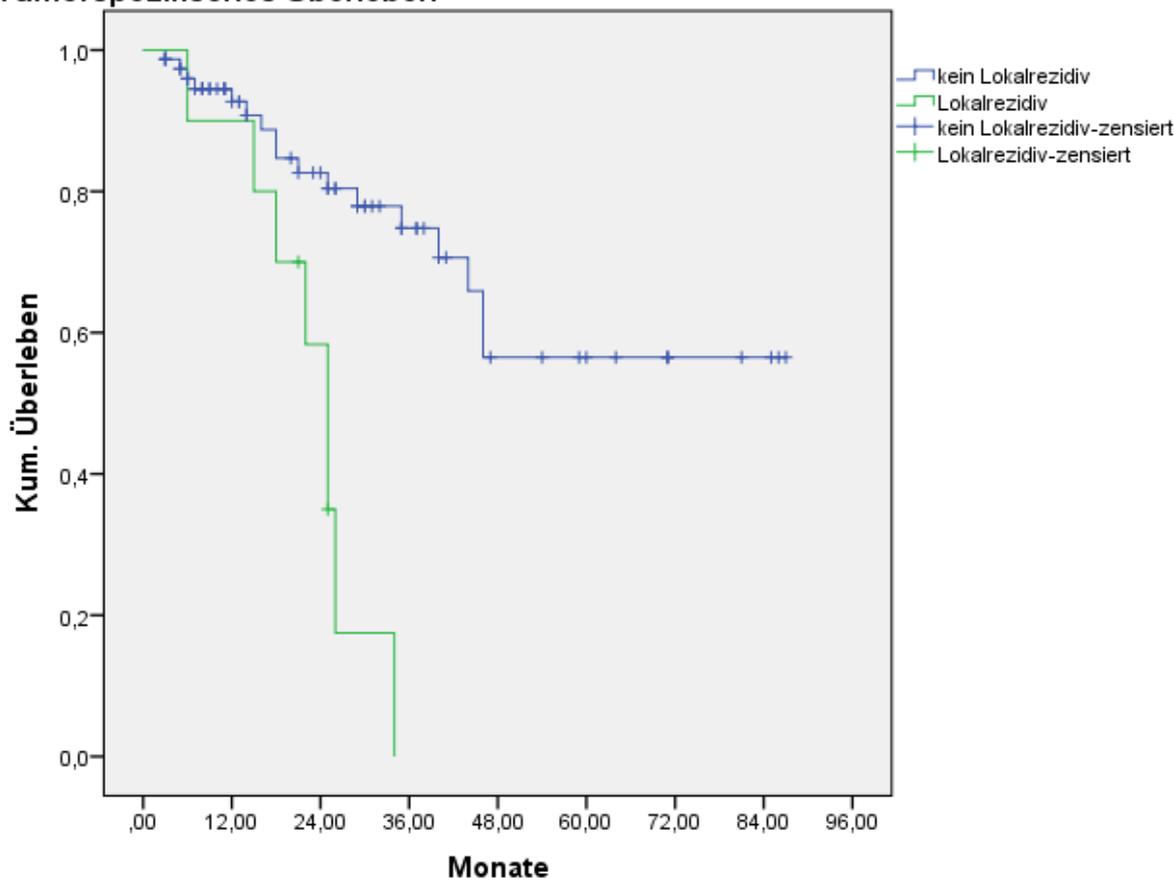


Abbildung 4: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Ereignis „lokale Kontrolle“

3.5 Rezidivmuster und Tumorprogress

3.5.1 Lokalrezidivfreies Intervall

Ziel der Körperstereotaxie ist die Abtötung möglichst aller Tumorzellen um ein lokales Fortschreiten zu verhindern. Somit erweist sich das lokalrezidivfreie Intervall als der wichtigste Parameter um den Erfolg der Strahlentherapie zu messen.

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 82 (89%) der Bronchialkarzinome lokal kontrolliert. Insgesamt traf dies auf 89%, 83% und 83% der Bronchialkarzinome nach 1, 3 und 5 Jahren zu. Alle zehn Lokalrezidive waren innerhalb der ersten 19 Monate nach Ende der Strahlentherapie aufgetreten und ereigneten sich ausschließlich bei T2-Tumoren.

Eine Variable, deren Einfluss auf lokale Kontrolle untersucht wurde, welche sich diesbezüglich jedoch nicht signifikant zeigte, war das PET-basierte Staging ($p=0,348$).

Weitere Einflussfaktoren, die signifikant mit einer besseren lokalen Kontrolle korrelierten, waren das T-Stadium ($p=0,033$), das GTV ($p=0,040$) sowie die Tumorlokalisierung ($p=0,036$).

Diese Variablen werden im Folgenden im Detail betrachtet.

3.5.1.1 T-Stadium

31 Patienten (33,7%) hatten bei Beginn der Strahlentherapie einen T1 Tumor. Bei 61 (66,3%) Patienten handelte es sich um einen etwas weiter fortgeschritteneren Befund im T2-Stadium. Vergleicht man nun das lokalrezidivfreie Intervall der beiden Gruppen, so hatten Patienten mit T2-Tumoren ein signifikant schlechteres lokalrezidivfreies Intervall ($p=0,033$) als solche, die einen T1-Befund aufweisen. Alle Lokalrezidive innerhalb des Kollektivs waren bei T2-Tumoren aufgetreten. Demzufolge ergaben sich für das lokalrezidivfreie Intervall nach 1, 3, und 5 Jahren bei T1-Tumoren jeweils 100%, während es im Vergleich mit Bronchialkarzinomen mit T2-Ausdehnung auf 85%, 77% bzw. 77% reduziert war. Siehe hierzu auch Tabelle 13 und Abbildung 5.

Tabelle 13: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom T-Stadium

| T-Stadium | Median [Monate] | 1 Jahr [%] | 3 Jahre [%] | 5 Jahre [%] | p-Wert |
|-----------|--------------------|---------------|----------------|----------------|--------|
| | | | | | 0.033 |
| T1 | n.r. | 100 | 100 | 100 | |
| T2 | n.r. | 85 | 77 | 77 | |

Lokalrezidivfreies Intervall

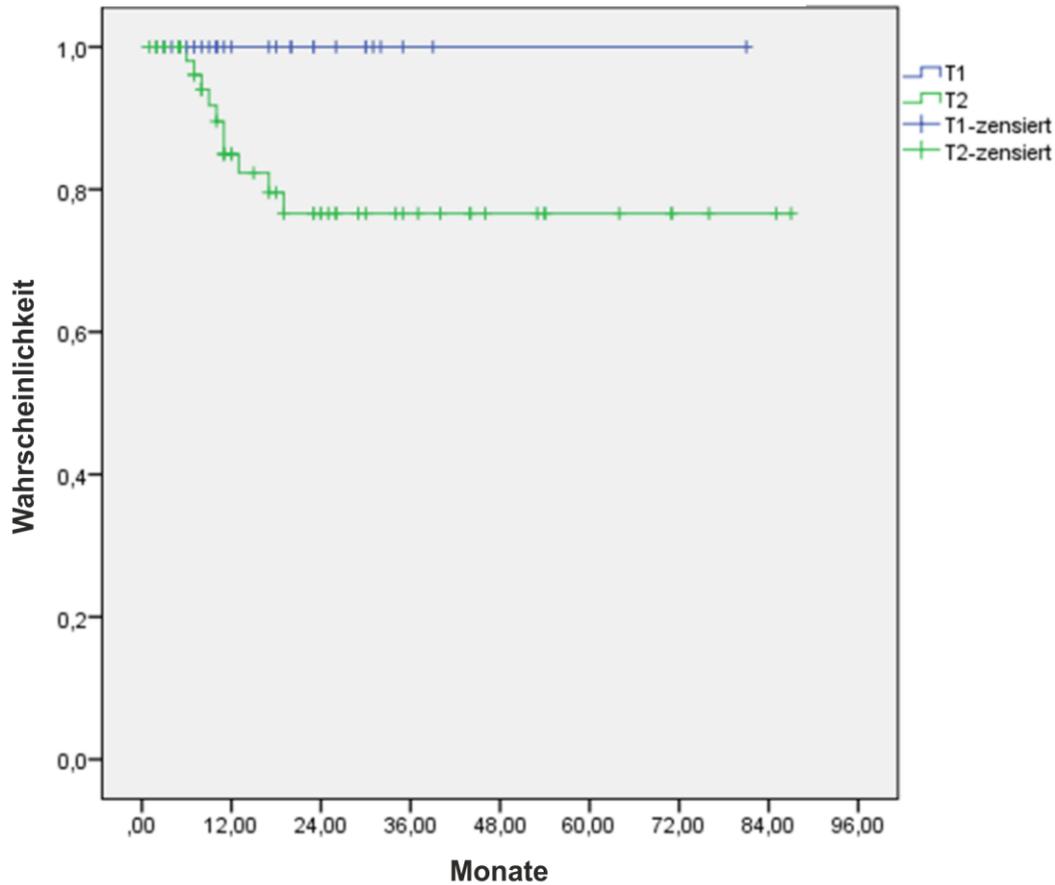


Abbildung 5: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom T-Stadium

3.5.1.2 GTV-Volumen

Mit der Größenausdehnung des Primarius in Form des T-Stadiums steigt das Zielvolumen (GTV). Entsprechend der Ergebnisse bezüglich des T-Stadiums ergab sich beim Vergleich des Einflusses der Größe der GTV-Volumina auf die lokale Kontrolle Folgendes: Bei GTV-Volumina unter 15 cm³ kam es 1, 3 und 5 Jahren zu keinem Lokalrezidiv (Abbildung 6). Demgegenüber waren bei GTV-Volumina, deren Ausdehnung zwischen 15 und 45 cm³ lag, jeweils 92%, 80% und 80% lokal kontrolliert. Dies traf bei 93%, 69% bzw. 69% bei GTV-Ausdehnungen über 45cm³ zu. Demnach sinkt die lokale Kontrolle mit zunehmenden Zielvolumen signifikant ab (p=0,040). Dies ist in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom GTV

| GTV-Volumen | Median [Monate] | 1 Jahr [%] | 3 Jahre [%] | 5 Jahre [%] | p-Wert |
|-----------------------|-----------------|------------|-------------|-------------|--------|
| | | | | | 0.040 |
| <15 cm ³ | n.r. | 100 | 100 | 100 | |
| 15-50 cm ³ | n.r. | 92 | 80 | 80 | |
| >50 cm ³ | n.r. | 93 | 69 | 69 | |

Lokalrezidivfreies Intervall

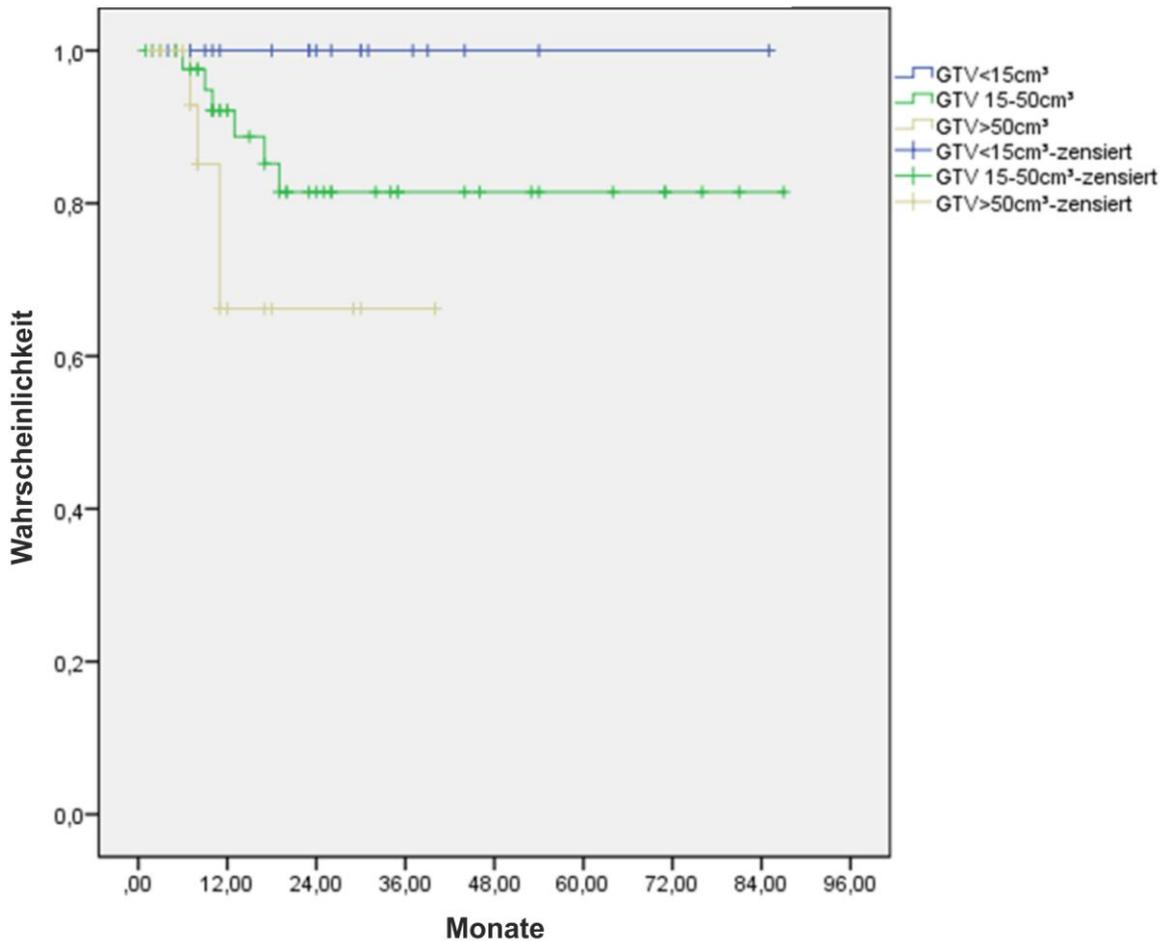


Abbildung 6: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Ereignis „GTV“

3.5.1.3 Lokalisation des Primarius

Auch bezüglich der Lokalisation des Primarius im Mediastinum zeigte sich ein signifikanter ($p=0,036$) Unterschied des lokalrezidivfreien Intervalls (Abbildung 7). Patienten mit zentral im Mediastinum gelegenen Bronchialkarzinomen zeigten mit 72%, 64% bzw. 64% lokale Kontrolle nach 1, 3 und 5 Jahren deutlich schlechtere Raten als solche, deren Tumoren peripher angesiedelt waren (95%, 89%, 89% nach 1, 3, 5 Jahren).

Tabelle 15: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius

| Lokalisation | Median [Monate] | 1 Jahr [%] | 3 Jahre [%] | 5 Jahre [%] | p-Wert |
|--------------|-----------------|------------|-------------|-------------|--------|
| | | | | | 0.036 |
| zentral | n.r. | 72 | 64 | 64 | |
| peripher | n.r. | 95 | 89 | 89 | |

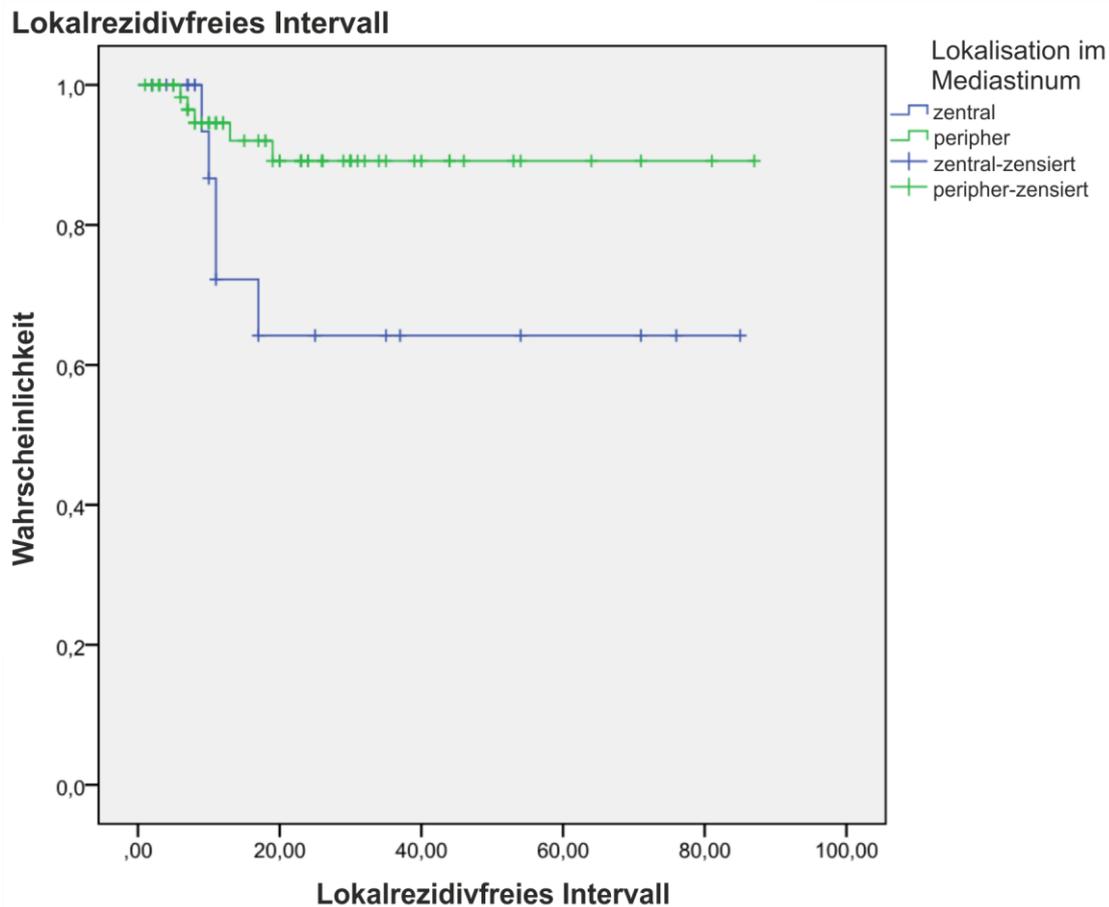


Abbildung 7: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Ereignis „Lokalisation im Mediastinum“

3.5.2 Progressionsfreies Intervall

Das progressionsfreie Intervall untergliedert sich in das lokalrezidivfreie, das lymphknotenrezidivfreie und das metastasenfreie Intervall.

Wie bereits erwähnt betrug das lokalrezidivfreie Überleben nach 1, 3 und 5 Jahren jeweils 89%, 89% und 83%. Nach 1,3 und 5 Jahren waren bei jeweils 87%, 71% und 52% des Kollektivs keine Lymphknotenmetastasen sowie bei 81%, 66%, und 61% keine Fernmetastasen nachweisbar. Bei den getesteten Faktoren auf das progressionsfreie Intervall sowie das lymphknotenfreie und metastasenfreie Intervall erwies sich weder der Einfluss eines PET-basiertem Stagings ($p=0,576$) noch das T-Stadium ($p=0,325$; $p=0,766$; $p=0,927$) als signifikant.

Tabelle 16 fasst die gewonnenen Ergebnisse noch einmal zusammen.

Tabelle 16: Progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen

| | Median | 1 Jahr [%] | 3 Jahre [%] | 5 Jahre [%] | p-Wert |
|--|--------|------------|-------------|-------------|--------|
| | | | | | |

| | | | | | |
|---|----------|-----|------|------|-------|
| | [Monate] | | | | |
| Progressionsfreies Intervall | n.d. | n.d | n.d. | n.d. | |
| T-Stadium | | | | | 0,325 |
| PET-Staging | | | | | 0,576 |
| Lokalrezidivfreies Intervall | | 89 | 89 | 83 | |
| Lymphknotenrezidiv- Freies Intervall | | 87 | 71 | 52 | |
| T-Stadium | | | | | 0,766 |
| PET-Staging | | | | | n.d. |
| Fernmetastasenfreies Intervall | | 81 | 66 | 61 | |
| T-Stadium | | | | | 0,927 |
| PET-Staging | | | | | n.d. |

3.5.2.1 Progression und Todesursache

Während des gesamten Nachsorgezeitraums blieben 58 (63%) Patienten progressionsfrei, bei 34 (37%) war der Tumor im Verlauf progredient.

Von den Patienten, die eine Progression erlitten, erlitten 10 (11%) ein Lokalrezidiv. Hiervon war bei 4 (4%) Patienten nur das Lokalrezidiv ohne weitere Metastasierung zu finden. 15 (16%) Personen entwickelten im Laufe der Nachsorge Lymphknotenmetastasen, welche in 7 (8%) Fällen isoliert auftraten. Am häufigsten kam es bei den Therapieversagern zu Fernmetastasen. Insgesamt traten diese bei 19 (21%) Patienten zeitgleich neben Lymphknotenmetastasen oder einem Lokalrezidiv auf. Bei 13 Patienten (14,1%) waren sie allein für den Tumorprogress verantwortlich. Dementsprechend verstarben die meisten Patienten, sofern sie ihrem Bronchialkarzinom erlagen (25, 27%), aufgrund ihrer Fernmetastasen (18, 20%). Bei vier Personen (4%) waren ihre Lymphknotenmetastasen, bei drei Patienten (3,3%) war jeweils das Lokalrezidiv die Todesursache. In fünf Fällen (5,4%)

konnte die letztendliche Todesursache nicht mehr eruiert werden. 33 Patienten (52%) aller Verstorbenen erlagen den Folgen einer ihrer Nebenerkrankungen

Tabelle 17 fasst noch einmal zusammen, wo sich das Fortschreiten der Tumorerkrankung manifestierte und woran die Patienten verstarben.

Tabelle 17: Ort des ersten Rezidivs und Todesursache

| Ort des ersten Rezidivs | Lokalisation | Patienten | % |
|-------------------------|---|-----------|-------|
| | Lokalrezidiv (insgesamt / isoliert) | 10 / 4 | 11/4 |
| | Lymphknotenrezidiv (insgesamt / isoliert) | 15 / 7 | 16/8 |
| | Fernmetasen (insgesamt / isoliert) | 19 / 13 | 21/14 |
| Todesursache | Insgesamt | 63 | 68 |
| tumorbedingt | Lokalrezidiv | 3 | 3 |
| | Lymphknotenrezidiv | 4 | 4 |
| | Fernmetastasierung | 18 | 20 |
| tumorunabhängig | | 33 | 35 |
| unbekannt | | 5 | 5 |

3.5.2.2 Therapie beim ersten Progress

34 (37%) der Behandelten erlitten im Verlauf der Zeit ein Rezidiv oder einen Progress. Beim ersten Progress standen je nach dessen Ausmaß verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Bei zehn (11%) Personen mit Lokalrezidiven oder begrenzter Lymphknoten- und Fernmetastasierung wurde noch einmal eine Körperstereotaxie in kurativer Intention durchgeführt. Ebenfalls in kurativer Intention konnte eine weitere Person operiert werden. 23 Patienten waren im Verlauf systemisch progredient, weshalb ein palliatives Vorgehen indiziert war. Sieben (7%) dieser Personen erhielten eine konventionelle Radiotherapie. In weiteren fünf Fällen (5%) wurde eine palliative Chemotherapie eingeleitet. Bei vier (4%) Patienten waren die therapeutischen Maßnahmen nicht mehr nachvollziehbar. Bei sieben Patienten (7%) wurde kein Therapieversuch mehr ergriffen, da dieser entweder vom Patienten abgelehnt wurde (1/1%), die Patienten kurz darauf verstarben (5/5%) oder die Metastasierung keinen Behandlungsbedarf nach sich zog (1/1%).

Tabelle 18 gibt noch einmal einen zusammenfassenden Überblick über die Maßnahmen beim ersten Rezidiv oder Progress.

Tabelle 18: Therapiemaßnahme beim ersten Rezidiv bzw. bei Progress

| Therapiemaßnahme | n | % |
|------------------|---|---|
|------------------|---|---|

| | | |
|--|----|----|
| Hypofraktionierte Radiotherapie | 10 | 11 |
| Operation | 1 | 1 |
| Konventionelle Radiotherapie | 7 | 7 |
| Chemotherapie | 5 | 5 |
| Nicht nachvollziehbar | 4 | 4 |
| Keine Therapie | 7 | 7 |
| abgelehnt | 1 | 1 |
| Keine Behandlungsindikation | 1 | 1 |
| Patient innerhalb kurzer Zeit verstorben | 5 | 5 |
| Insgesamt | 34 | 35 |

3.6 Nebenwirkungen

3.6.1 Akute Nebenwirkungen

Die hypofraktionierte Strahlentherapie wurde im Allgemeinen gut vertragen und konnte bei allen Patienten komplett und problemlos durchgeführt werden. Ebenfalls bei allen Patienten war die Tumornachsorge lang genug um eventuelle akute Nebenwirkungen der Bestrahlung gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI, 2006) zu erfassen. Insgesamt beklagten sich nur knapp die Hälfte (44, 48%) der Patienten über akute Reaktionen, welche sie auf die Therapie zurückführten. Diese waren in fast allen Fällen leichtgradig (Grad 1 und 2) und verschwanden immer ohne therapeutische Intervention.

Allgemeine Krankheitssymptome nach Strahlentherapie

Am häufigsten wurde über unspezifische Symptome wie Müdigkeit (28; 30,4%), und Schüttelfrost (6; 6,5%) berichtet. Dabei waren sämtliche Nebenwirkungen gering ausgeprägt. Nur eine Person (1,1%) litt unter starker Müdigkeit mit Auswirkungen auf viele Tätigkeiten des alltäglichen Lebens (Grad 3). Keiner der Patienten bekam Fieber.

Pulmonale Symptome

In den ersten drei Monaten der Nachsorge wurden pulmonale Symptome selten angegeben. Weder gab es akuten Husten, eine akut aufgetretene Pneumonitis, noch war eine plötzliche Zunahme der Dyspnoe zu verzeichnen. Jedoch entwickelten zwei Patienten (2,2%) eine Hämoptoe, was einem Auswurf dritten Grades entspricht.

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Symptome waren ebenfalls selten. Zwei Patienten klagten über etwas (Grad 1) Übelkeit (2,2%), in einem Fall (1,1%). kam es zu einer leichten (Grad 1) Dysphagie. Eine Ösophagitis und Schluckschmerzen traten nicht auf.

Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet

Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet waren neben allgemeinen Beschwerden die häufigste akute Toxizität. Insgesamt zeigte sich bei 19 Patienten (20,7%) ein Erythem im Bestrahlungsareal, welches bei 15 Personen (16,3%) als leicht und bei 4 (4,3%) Personen als mäßig einzustufen war.

Tabelle 19: Häufigkeit aller akut aufgetretenen Nebenwirkungen

| Akute Nebenwirkungen | Grad (CTCAE v3.0) | | | | | | | |
|--------------------------------------|-------------------|------|--------|-----|--------|-----|--------|------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | Gesamt | |
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Müdigkeit | 21 | 22,8 | 6 | 6,5 | 1 | 1,1 | 28 | 30,4 |
| Schüttelfrost | 6 | 6,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0 | 6 | 6,5 |
| Fieber | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 |
| Pulmonale Symptome | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 2,2 | 2 | 2,2 |
| Husten | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Pneumonitis | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Dyspnoe | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Auswurf | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 2,2 | 2 | 2,2 |
| Gastrointestinale Symptome | 3 | 3,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 3,3 |
| Übelkeit | 2 | 2,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 2,2 |
| Dysphagie | 1 | 1,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 1,1 |
| Ösophagitis | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Schluckbeschwerden | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet | 15 | 16,3 | 4 | 4,3 | 0 | 0,0 | 19 | 20,7 |

3.6.2 Chronische Nebenwirkungen

Alle evaluierten Patienten befanden sich mindestens drei Monate nach Behandlung noch in der Nachsorge, so dass für alle 92 Studienteilnehmer eine Aussage zu chronischen Nebenwirkungen getroffen werden konnte.

Die Haupttoxizität der Radiotherapie lag im Bestrahlungsgebiet und äußerte sich v.a. mit Symptomen an der Lunge wie Pneumonitis, steigender Luftnot, benignem Pleuraerguss, und Atelektasen, aber auch im Bereich des Thorax mit Thoraxwandschmerzen und Rippenfrakturen. Hautreizungen waren ebenfalls häufig. Gastrointestinale Beschwerden wurden nicht angegeben. Tabelle 20 gibt noch einmal eine Übersicht über die aufgetretenen chronischen Nebenwirkungen mit deren Ausprägungen.

Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet

Bei sieben Personen (7,6%) kam es nach mehr als drei Monaten nach Therapieende zu einer chronischen Radiodermatitis. Bei fünf Patienten (5,4%) war diese nur erstgradig ausgeprägt und nur intermittierend aufgetreten. Dagegen bildete sich in zwei Fällen (2,2%) eine subkutane Fibrose, die jedoch keiner Behandlung bedurfte.

Allgemeine Krankheitssymptome nach Strahlentherapie

23 Patienten (25,0%) beklagten eine chronische Abgeschlagenheit. In 22 Fällen (23,9%) wurde diese als nur wenig (15, 16,3%) bis mäßig (7, 7,6%) stark angegeben, ein Patient (1,1%) litt unter einer schweren, chronischen Müdigkeit (Grad 3).

Beschwerden im Bereich des Thorax

Schmerzen im Bereich des Thorax wurden in neun Fällen (9,8%) dokumentiert, bei fünf (5,4%) von ihnen hatten diese keine Auswirkungen auf die Atmung und zogen keine therapeutischen Intervention nach sich. Bei den übrigen vier (4,3%) Betroffenen handelte es sich um Thoraxwandschmerzen zweiten Grades mit Auswirkungen auf die Atmung und Analgetika-Bedarf. Im weiteren Verlauf entwickelten drei (3,3%) der Betroffenen mit Thoraxwandschmerzen zweiten Grades eine Rippenfraktur.

Pulmonale Symptome

Zwei Patienten (2,2%) entwickelten eine Atelektase, während bei vier Patienten (4,3%) im Verlauf ein benigner Pleuraerguss auftrat.

Pneumonitis stellte in der eigenen Arbeit neben der Verschlechterung der Dyspnoe die wichtigste und häufigste chronische Nebenwirkung bei der Körperstereotaxie der Lunge dar. In unserer Studie war eine Pneumonitis bei 47 Patienten (51,0%) mindestens in der Bildgebung sichtbar. Davon war sie bei 32 Patienten (34,8%) lediglich radiologisch nachweisbar bzw. die einhergehende Symptomatik vernachlässigbar. Lediglich bei 16,3% der Patienten war die Pneumonitis-Symptomatik klinisch apparent: 13 Personen (14,1%) dagegen erlitten eine Pneumonitis zweiten Grades, deren Symptomatik mit Steroiden behandelt werden musste. Zwei weitere Patienten (2,2%) benötigten aufgrund einer Pneumonitis Grad drei eine Sauerstoffbehandlung.

Tabelle 20: Chronische Nebenwirkungen

| Chronische Nebenwirkungen | Grad (CTCAE v3.0) | | | | | | | |
|---------------------------------|-------------------|------|--------|-----|--------|-----|--------|------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | Gesamt | |
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Müdigkeit, Abgeschlagenheit | 15 | 16,3 | 7 | 7,6 | 1 | 1,1 | 23 | 25,0 |
| Schmerzen im Bestrahlungsgebiet | 5 | 5,4 | 4 | 4,3 | 0 | 0,0 | 9 | 9,8 |

| | | | | | | | | |
|-----------------------|----|------|----|------|---|-----|----|------|
| Rippenfraktur | 3 | 3,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 3,3 |
| Radiogene Pneumonitis | 32 | 34,8 | 13 | 14,1 | 2 | 2,2 | 47 | 51,0 |
| Benigner Pleuraerguss | 4 | 4,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 4 | 4,4 |
| Atelektase | 2 | 2,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 2,2 |

3.6.3 Zunahme der Dyspnoe

Von den 92 Studienteilnehmern nahm bei 28 (30%) Patienten die Dyspnoe im Verlauf der Nachsorge zu. Dabei verschlechterte sich die Luftnot bei 24 Personen (26%) um einen Grad gemäß der RTOG –Einteilung, bei 4 (4,3%) Patienten um 2 Grade (RTOG, Radiation Therapy Oncology Group, 2014). Sieben (7,6%) Patienten hatten eine Grad 3-Dyspnoe, vier (4,3%) eine Grad 4-Dyspnoe. Alle vier Patienten mit einer Zunahme der Luftnot um zwei Grade litten an einer COPD. Insgesamt hatten 20 der Betroffenen eine COPD in der Anamnese. Acht Patienten erfuhren eine Zunahme der Dyspnoe ohne an einer COPD erkrankt zu sein. Bei einem Patienten trat eine relativ akute Verschlechterung der respiratorischen Situation auf, welche auf den gleichzeitig einhergehenden fulminanten Tumorprogress u.a. in der Lunge zurückgeführt wurde.

Tabelle 21: Zunahme der Dyspnoe im Verlauf des Follow up

| Nebenerkrankung | Patienten mit Dyspnoe-Verschlechterung um 1 Grad | Patienten mit Dyspnoe-Verschlechterung um 2 Grade | Anzahl der Patienten mit einer Dyspnoe-Verschlechterung insgesamt |
|-----------------|--|---|---|
| COPD | 16 (17,4%) | 4 (4,3%) | 20 (21,7%) |
| Keine COPD | 8 (8,7%) (davon bei einem Patienten durch fulminanten Tumorprogress) | 0 | 8 (8,7%) |
| Insgesamt | 24 (26,1%) | 4 (4,3%) | 28 (30,4%) |

4 Diskussion der Ergebnisse

Anfang der 90er Jahre gelang es der schwedischen Arbeitsgruppe um Blomgren am Karolinska-Institut in Stockholm die Prinzipien der stereotaktischen Strahlentherapie von intrakraniellen auf extrakranielle Tumoren zu übertragen (Blomgren et al. 1995). So konnte die stereotaktische Strahlentherapie bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen im Frühstadium, bei Lungen- und Lebermetastasen evaluiert werden. Die größte Erfahrung, die sich auch in der Zahl der publizierten Studien und den Patientenzahlen widerspiegelt, liegt für das NSCLC im Stadium I vor. Über die letzten 10 Jahre hat sich die ESRT als effektive und kurative Therapieoption für inoperable Patienten mit NSCLC im Stadium I etabliert, auch wenn sie in den aktuellen Leitlinien zur Behandlung des Bronchialkarzinoms nicht adäquat berücksichtigt wird (Goeckenjan et al. 2010). Aktuelle Analysen von Krebsregistern in den USA und den Niederlanden zeigen, dass nach Einführung der ESRT das Gesamtüberleben von inoperablen Patienten mit NSCLC Stadium I signifikant verbessert werden konnte (Palma et al. 2010, Shirvani et al. 2012). Diese Ergebnisse zeigen, dass die bisherige Behandlungspraxis in diesem Patientenkollektiv (best supportive care, Chemotherapie oder 3D konformale Strahlentherapie) obsolet geworden ist.

Nachfolgend sind die bisher publizierten Studien zur ESRT von NSCLC im Stadium I tabellarisch aufgeführt. Neben wenigen prospektiven Phase I-II basiert die Mehrzahl der Veröffentlichungen auf monoinstitutionellen retrospektiven Auswertungen, wodurch die teilweise geringen Patientenzahlen pro Studie und der Heterogenität der verschiedenen Patientenkollektive, die sich u.a. durch ihr Alter, ihre Vorerkrankungen und Vortherapien sowie auch durch ihre Tumorstadien bzw. die Tumorart z.T. stark unterscheiden, erklärt werden können. Trotz der zum Teil unterschiedlichen Endpunkte, Dosis- und Fraktionierungsschemata und Nachsorgezeiträume, (Tabelle **22**) ergibt sich ein konsistentes Bild über die Effektivität dieser Behandlungsform. In den letzten 10 Jahren wurden insgesamt 14 Studien mit 2613 behandelten Patienten veröffentlicht. Zum Vergleich wird auch die eigene Arbeit mit 92 Patienten aufgeführt.

Tabelle 22: Übersicht über die Ergebnisse der wichtigsten Studien zur stereotaktischen Strahlentherapie von 2005 bis 2011

| Autoren | Jahr | Anzahl Patienten | Medianes Tumervolumen (GTV, cm3) | Anzahl Fraktionen | Gesamtosis | Medianes Follow up (Mon.) | Lokale Kontrolle | | | | Gesamtüberleben | | | | Tumorspezifisches/progressionsfreies Überleben | | | |
|----------------------------------|------|---|----------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|------------------|------------|-------------|---|------------------------------|--------------|--------------|--|--|------------|-------------|-------------|
| | | | | | | | Median (Monate) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) | Median (Mon.) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) | Median (Mon.) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) |
| Fakiris et al. | 2008 | 70 | Zwischen 5 und 10 | 3 | 20 (T1), 22 (T2) | 50,2 | n | n | n | 88,1 | 32,4 | 90 abgelesen | 65 abgelesen | 42,7 | n | n | n | 81,7 (CSS) |
| Baumann et al. | 2008 | 57; medianes Alter 75 | 16ml (1-51ml) | 3 | 45 (67% Isodosie) | 35 | n | n | 92,7 | 87,8 | 40,6 vs 41,5 without failure | 86 | 65 | 60 | n | 93 | 88 | 88 |
| Ricardi et al. | 2010 | 62; 65% histolog. gesichert, medianes Alter 73,7 | GTV Durchmesser: 2,35cm | 3 | 45, (80% Isodosie) | 28 | n | n | n | n | n | n | 69,2 | 57,1 | n | n | 79,4/62,5 | 72,5/55 |
| Onishi et al. | 2007 | 257; 100% histolog. gesichert, medianes Alter 74 J., 99 Pat. operabel | n | 1-14 | 30-84 | 38 | n | n | n | 5 Jahre. BED >= 100Gy : 84,2, <100Gy - BED 36,5 | n | n | n | 3j: 56,8, 5J 47,2%, 5J und BED >=100GY: 53,9, 5J und BED <100 Gy 19,7, | n | n | n | n |
| Laagerwaard, Verstegen et | 2011 | 177; 33% histolog. gesichert, medianes | 60% T1; 40% T2 | T1: 3x20; T2: 5x12; | 60 (80% Isodosie) | 31,5 | n | n | n | n | 61,5 | 94,7 | n | 84,5 | n | n | n | n |

| Autoren | Jahr | Anzahl Patienten | Medianes Tumervolumen (GTV, cm3) | Anzahl Fraktionen | Gesamtosis | Medianes Follow up (Mon.) | Lokale Kontrolle | | | | Gesamtüberleben | | | | Tumorspezifisches/progressionsfreies Überleben | | | |
|---------------------|------|--|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--|------------|-------------|-------------|-----------------|------------|-------------|-------------|---|------------|-------------|-------------|
| | | | | | | | Median (Monate) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) | Median (Mon.) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) | Median (Mon.) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) |
| al. | | Alter: 76 J. | | zentrale Tumoren: 8x7,5 | e) | | | | | | | | | | | | | |
| Le, Loo et al . | 2006 | 32; 20 NSCLC Stad. I; 12 pulm. Metastasen , histologisch gesichert, medianes Alter 73 J. | 2-113, Median :17,3 | 1x15, 1x20, 1x25, 1x30 | 15, 20, 25, 30 (95% Isodos e) | 18 | 57,1% LR bei T2 und 20 Gy, 0% LR bei T2 und 25 Gy, 100% LR bei T2 und 30Gy | n | n | n | n | n | n | n | Response rate (CR+PR 15 Gy:60%, 25Gy: 65%, 30 Gy: 30% | n | n | n |
| Guckenberger et al. | 2013 | 582, 84,5% histologisch gesichert, medianes Alter 72,2J. max. Alter 92,4 j. | | 1-10, (10Gy : n=6), median n: n=3 | 37,5-64Gy, am häufigsten 37,5 - 45Gy | 21,4, max: 144; über 3J bei n=3 | n. | n. | n. | n. | n. | n. | n. | 47,1 | n. | n. | n. | 79,6 |
| Bral et al. | 2011 | 40 ; medianes Alter: 73 J. | n | Zentral: 3x20Gy (95% | Zentral : 63,2Gy (Isozentrum); | 16 | | n | 97 | 83 | n | n | n | 52 | n | n | n | n |

| Autoren | Jahr | Anzahl Patienten | Medianes Tumervolumen (GTV, cm3) | Anzahl Fraktionen | Gesamtosis | Medianes Follow up (Mon.) | Lokale Kontrolle | | | | Gesamtüberleben | | | | Tumorspezifisches/progressionsfreies Überleben | | | |
|------------------------------|------|---|----------------------------------|---|---|---------------------------|------------------|------------|-------------|-------------|-----------------|------------|-------------|-------------|--|------------|-------------|-------------|
| | | | | | | | Median (Monate) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) | Median (Mon.) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) | Median (Mon.) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) |
| | | | | isodose); peripher: 4x15Gy (90% Isodose | peripher: 66,7 Gy (Isozentrum) | | | | | | | | | | | | | |
| Timmerman et al. | 2006 | 70; 100% histolog. Bzw. zytologisch gesichert | n | T1: 3x20Gy; T2: 3x22Gy | T1: 60Gy; T2: 66Gy | 17,5 | n | n | 95 | n | 32,6 | 80 | 55 | 30 | n | n | n | n |
| Laagerward et al. | 2008 | 206, davon 81% med. inoperabel, 19% operabel; 31% histologisch gesichert | PTV 4-208, Median 34 | T1: 3x20Gy, T2:5x 12Gy, 8x7,5 Gy bei Kontakt zu Herz/ Gefäßen | 60Gy, | 12 | n | 98 | 93 | n | 34 | 81 | 64 | n | n | 83 | 68 | n |
| Bradley, Naqua et al. | 2009 | 91, davon 91,2% medizinisch | n | 3-5; peripher | 30- 60Gy; Media | 18 | n | 86 | n | n | n | n | n | n | n | n | n | n |

| Autoren | Jahr | Anzahl Patienten | Medianes Tumervolumen (GTV, cm3) | Anzahl Fraktionen | Gesamtdosis | Medianes Follow up (Mon.) | Lokale Kontrolle | | | | Gesamtüberleben | | | | Tumorspezifisches/progressionsfreies Überleben | | | |
|-------------------------------|------|--|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|-------------|-------------|-----------------|---------------------|-------------|-------------|--|---------------------------|-------------|-------------|
| | | | | | | | Median (Monate) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) | Median (Mon.) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) | Median (Mon.) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) |
| | | inoperabel; 8,8% operabel; 91,3% peripher,; 8,7% zentral, 76% histolog. Gesichert; medianes Alter: 71 J.; 76% PET-Staging | | 3x18Gy; zentral: 5x9Gy | n: 54Gy (75-85% Isodosen) | | | | | | | | | | | | | |
| Hof, Münter et al. | 2007 | 42; 100% histolog. Gesichert, 100% med. inoperabel | | 1 | 19-30 Gy | 15 | | 89,5 | 67,9 | 67,9 | n | 74,5 | 65,4 | 37,4 | n | 70,2 | 49,1 | 49,1 |
| Grills, Mangona et al. | 2010 | 58, davon 95% inoperabel, 5% OP abgelehnt | T1: 71%; T2 29% | 4-5 | 48-60 Gy, 60%- 90% Isodosen | 30 | n | 96% nach 30 Mon. | n | n | n | 72% nach 30 Mon. | n | n | n | 93% nach 30 Mon. | n | n |
| Haasbeek, Lagerward et | 2010 | 193 Pat; medianes Alter 79 J; | | 3-5 | 60 Gy, 80% Isodosen | 12,6 | n. | n | n | 89,3 | 32,5 | 87,5 | n | 45,1 | 89,2 | n | 72,6 | n |

| Autoren | Jahr | Anzahl Patienten | Medianes Tumervolumen (GTV, cm ³) | Anzahl Fraktionen | Gesamtdosis | Medianes Follow up (Mon.) | Lokale Kontrolle | | | | Gesamtüberleben | | | | Tumorspezifisches/progressionsfreies Überleben | | | |
|---------------------------|------|---|--|-------------------|------------------|---------------------------|------------------|------------|-------------|------------------|-----------------|------------|-------------|----------------|--|------------|-------------|----------------|
| | | | | | | | Median (Monate) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) | Median (Mon.) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) | Median (Mon.) | 1 Jahr (%) | 2 Jahre (%) | 3 Jahre (%) |
| al. | | 39% histolog. Gesichert, 80% med. inoperabel | | | e | | | | | | | | | | | | | |
| Senthi, Lagerwaard et al. | 2012 | 676 Pat., 35% histolog. gesichert, medianes Alter 73 J., 100% PET-Staging | T1: 56%, T2: 44%, medianes PTV 28,9cm ³ | 3-8 | 55-60vGy | 32,9 | 14,9 | n. | 95,1 | 5 Jahre: 89,5 | 40,7 | n. | n. | n. | Nicht erreicht | n. | n. | n. |
| Eigene Arbeit | | 92 Pat. 100% histolog. gesichert, medianes Alter 75 J., 84% PET-Staging | 2-203, Median: 24,5 | 3-7 | 24-45 (46% 37,5) | 21 | Nicht erreicht | 89% | n. | 3 J. 83%, 5J.83% | 29 | 79% | n. | 3J. 38; 5J. 17 | 46 | 93 | n. | 3J. 64; 5J. 48 |

4.1 Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben

Das Gesamtüberleben stellt grundsätzlich in klinischen Studien den wichtigsten Endpunkt dar. Da die Körperstammstereotaxie jedoch bei der Mehrheit der Patienten aufgrund schwerer Begleiterkrankungen, welche eine Operation ausschließen, angewendet wird, ist auch das tumorspezifische Überleben von großer Bedeutung um die Qualität der Behandlung unabhängig von der Ausgangsgesundheit (Karnofsky-Index) evaluieren zu können. In unserer eigenen Auswertung ergaben sich bei einem medianen Gesamtüberleben von 29 Monaten 1, 3 und 5 Jahres-Gesamtüberlebensraten von 79%, 38% und 17%. Diese Ergebnisse entsprechen weitgehend den Beobachtungen vieler Publikationen. Die Gesamt-Überlebensdauer nach 1 Jahr beträgt je nach Publikation 74,5% - 85,7% sowie nach 3 Jahren 30% - 57,1% (Le et al. 2006, Timmerman et al. 2006, Hof et al. 2007, Onishi et al. 2007, Baumann et al. 2009, Guckenberger et al. 2009, Haasbeek et al. 2010, Ricardi et al. 2010). Das mediane Gesamtüberleben wurde nur selten angegeben. Baumann et al. berichteten in einer Gruppe von medizinisch inoperablen Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 40,5 Monaten für alle Patienten. Die bisher besten Überlebensraten wurden von Lagerwaard et al. und Onishi et al. publiziert mit einem medianen Gesamtüberleben von 61,5 Monaten sowie mit einer Gesamtüberlebensdauer von 94,7%, 84,5% und 51,3% nach 1,3 und 5 Jahren bei Lagerwaard et al. bzw. mit 69,5% nach 5 Jahren bei Onishi et al. (Lagerwaard et al. 2011, Onishi et al. 2011). Diese hervorragenden Zahlen sind darauf zurückzuführen, dass sich in beiden Kollektiven auch potentiell operable Patienten befanden.

Die mediane Nachbeobachtung betrug in der eigenen Arbeit 21 Monate. Bei der Mehrheit der Publikationen lag diese bei 12-18 Monaten (Le et al. 2006, Hof et al. 2007, Chang et al. 2008, Lagerwaard et al. 2008, Guckenberger et al. 2009, Bradley et al. 2010, Haasbeek et al. 2010, Bral et al. 2011). Vereinzelt Arbeitsgruppen konnten jedoch auch deutlich längere Nachbeobachtungszeiten berichten (Onishi et al. 2007, Baumann et al. 2009, Fakiris et al. 2009, Ricardi et al. 2010, Lagerwaard et al. 2011, Onishi et al. 2011).

Der Allgemeinzustand unserer Patienten war aufgrund diverser, schwerer Komorbiditäten stark beeinträchtigt. Dies spiegelt sich in einem medianen Karnofsky-Index von 70 wieder. Ein beträchtlicher Teil der im Verlauf der Nachsorge verstorbenen Patienten (52,4%) unseres Kollektivs verstarb nicht am Tumor sondern an einer Begleiterkrankung. Deshalb ist das tumorspezifische Überleben ebenfalls von großer Bedeutung. Denn das tumorspezifische Überleben kann eine genauere Aussage über den Effekt der Strahlentherapie geben, da

andere, das Gesamt-Überleben beeinflussende Faktoren eliminiert werden. Dennoch wurde das krankheitsspezifische Überleben nur bei wenigen der gesichteten Veröffentlichungen erhoben. In unserem Fall betrug das 1,3 und 5 Jahres-tumorspezifische Überleben 93%, 64% und 48%. Andere Studien berichten ein tumorspezifisches Überleben nach drei Jahren zwischen 72,5% und 88% (Onishi et al. 2007, Ricardi et al. 2010). In der eigenen Erhebung starben mit 33 von 63 Patienten mehr als 50% der Patienten nicht an den Folgen ihres Tumorleidens, sondern aufgrund ihrer multiplen Komorbiditäten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch andere Publikationen. Onishi et al. beispielsweise fanden heraus, dass das 5 Jahres-Gesamtüberleben für operable Patienten mit 64,8% wesentlich höher ist, als das 5-Jahres-Überleben von inoperablen Patienten mit 35,0% nach 5 Jahren (Onishi et al. 2007).

4.2 Die Bedeutung der lokalen Kontrolle

Die lokale Kontrolle ist der wichtigste Parameter zur Messung des Erfolgs der Körperstereotaxie. Deshalb stellt sie aus unserer Sicht den wohl wichtigsten Endpunkt für unsere Studie dar. Anhand unserer Daten konnte keine mediane lokale Kontrolldauer ermittelt werden, da zum Zeitpunkt der Analyse 89% der bestrahlten Bronchialkarzinome lokal kontrolliert waren. Insgesamt traf dies nach 1,3 und 5 Jahren auf jeweils 89%, 83% und 83% der Tumoren zu. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Literatur, so ist auch in Bezug auf diesen Endpunkt eine starke Heterogenität der Beobachtungszeiträume augenscheinlich, welche zur Heterogenität der einzelnen Patientenkollektive hinzukommt. Auch zur lokalen Kontrolle treffen nicht alle betrachteten Autoren Aussagen. Lagerwaard und Onishi et al. machen hierzu keine Angaben. (Lagerwaard et al. 2011, Onishi et al. 2011). Meist wird das lokalrezidivfreie Intervall nach 1 und 2, nach 1,2 und 3, oder nach 2 und 3 Jahren angegeben. Dabei bewegt es sich nach einem Jahr zwischen 89% und 98% (Hof et al. 2007, Lagerwaard et al. 2008, Bral et al. 2011), nach zwei Jahren zwischen 67,9% und 95% (Timmerman et al. 2006, Hof et al. 2007, Lagerwaard et al. 2008, Ricardi et al. 2010, Bral et al. 2011) und nach drei Jahren zwischen 67,9% und 88% (Hof et al. 2007, Fakiris et al. 2009, Guckenberger et al. 2009, Ricardi et al. 2010). Somit lassen sich die eigenen Ergebnisse bezüglich des lokalrezidivfreien Intervalls gut in die Studienlage einbetten.

Im eigenen Kollektiv traten alle Lokalrezidive innerhalb der ersten 19 Monate nach Bestrahlung auf. In der Arbeit von Hof et al. traten alle Lokalrezidive ebenfalls innerhalb von 19 Monaten auf (Hof et al. 2007). In anderen Studien traten Lokalrezidive auch noch nach bis zu 36 Monate nach Bestrahlung auf (Baumann et al. 2009, Guckenberger et al. 2009). Daraus lässt sich schließen, dass Patienten, die innerhalb von drei Jahren kein Lokalrezidiv entwickeln, eine Chance auf dauerhafte Heilung vom Tumor haben, zumal sich der

Endpunkt „kein Lokalrezidiv“ signifikant positiv auf sowohl das Gesamt- als auch das tumorspezifische Überleben unserer Patienten auswirkte ($p=0,019$ in beiden Fällen) (siehe Kapitel 3.4.).

4.2.1 Einfluss der Gesamtdosis auf die lokale Kontrolle

Bei der Zusammenschau der Veröffentlichungen fällt bereits auf, dass die lokale Kontrolle mit der Gesamtdosis anzusteigen scheint. Dieser Zusammenhang wurde im eigenen Kollektiv nicht überprüft. Onishi et al., Hof et al. und Guckenberger et al. belegten diese Vermutung mit einem statistisch signifikanten Ergebnis, bei Bradley et al und Baumann et al. war eine dementsprechende Tendenz ohne statistische Signifikanz zu erkennen. Wird eine biologische Effektivdosis (BED) ≥ 100 Gy appliziert, resultiert eine statistisch signifikant bessere lokale Kontrolle als bei einer BED unter 100 Gy (Hof et al 2007, Onishi et al. 2007, Guckenberger et al. 2009). Bei Onishi et al. resultierten bei einer applizierten BED >100 Gy eine Lokalrezidivrate von 8,4% gegenüber einer Lokalrezidivrate von 42,9% bei einer BED von <100 Gy (Onishi et al. 2007).

4.2.2 Einfluss des T-Stadiums auf die lokale Kontrolle

In der eigenen Arbeit konnte ein signifikanter Einfluss des T-Stadiums auf die lokale Kontrolle des Tumors belegt werden. Patienten mit T2-Tumoren ($n=61$ bzw. 66,3%) hatten ein signifikant schlechteres lokalrezidivfreies Überleben ($p=0,033$) als Patienten, die einen T1-Befund aufwiesen ($n=31$ bzw. 33,7%). Alle Lokalrezidive innerhalb des Kollektivs waren bei T2-Tumoren aufgetreten. Demzufolge ergaben sich für das lokalrezidivfreie Überleben nach 1, 3, und 5 Jahren bei T1-Tumoren jeweils 100%, während es im Vergleich mit Bronchialkarzinomen mit T2-Ausdehnung auf 85%, 77% bzw. 77% reduziert war.

Unsere Resultate bezüglich des T-Stadiums stehen im Einklang mit denen von Bral et al. und Onishi et al. (Onishi et al. 2007, Bral et al. 2011). Hof et al. und Baumann et al. dagegen konnten keine signifikant bessere lokale Kontrolle bei T1-Tumoren gegenüber T2-Tumoren feststellen (Hof et al. 2007, Baumann et al. 2009). Entsprechend unserer eigenen Erhebung traten Lokalrezidive bei Baumann et al. ausschließlich bei T2 Tumoren auf (Baumann et al. 2009).

4.2.3 Einfluss des Tumolvolumens auf die lokale Kontrolle

Bei GTV-Volumina unter 15 cm^3 kam es in unserer Studie nach 1, 3 und 5 Jahren zu keinem Lokalrezidiv. Demgegenüber waren bei GTV-Volumina, deren Ausdehnung zwischen 15 cm^3 und 45 cm^3 lag, jeweils 92%, 80% und 80% lokal kontrolliert. Dies traf bei 93%, 69% bzw. 69% bei GTV-Ausdehnungen über 45 cm^3 zu. Demnach sank in unserer Arbeit die lokale Kontrolle mit zunehmenden Zielvolumen signifikant ab ($p=0,040$).

Im Hinblick auf das Tumorumfang konnten Bral et al. und Hof et al. keine statistische Signifikanz erreichen, doch war bei Hof et al. eine Tendenz ohne statistische Signifikanz für ein schlechtere lokale Kontrolle bei größeren Tumorumfängen gegenüber kleineren Tumorumfängen zu erkennen. Bei Bral et al. erwies sich jedoch ein Tumordurchmesser ≥ 4 cm als ein statistisch signifikanter Faktor auf die lokale Kontrolle mit schlechterem Ergebnis gegenüber einem Durchmesser von unter 4 cm (Bral et al. 2011). Ricardi et al. beobachteten einen Trend zu geringeren Ansprechraten bei höheren Tumordurchmessern ohne statistische Relevanz. (Ricardi et al. 2010).

4.2.4 Einfluss der Tumorlokalisation auf die lokale Kontrolle

Bei uns zeigten zentrale Bronchialkarzinome eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle als peripher gelegene Tumoren. Patienten mit zentral im Mediastinum gelegenen Bronchialkarzinomen zeigten mit 72%, 64% bzw. 64% lokaler Kontrolle nach 1, 3 und 5 Jahren deutlich schlechtere Raten als solche, deren Tumoren peripher angesiedelt waren (95%, 89%, 89% nach 1, 3, 5 Jahren) ($p=0,036$).

Bei Baumann et al. konnte kein Unterschied der Tumorlokalisation auf die lokale Kontrolle festgestellt werden (Baumann et al. 2009).

Allein aufgrund der Lokalisation wäre zu erwarten, dass zentral gelegene Tumoren mit einer signifikant schlechteren Prognose einhergehen als peripher lokalisierte. Zentral im Mediastinum gelegene Bronchialkarzinome befinden sich in direktem Kontakt zu vielen kritischen Strukturen, wie großen Gefäßen (Aorta, Pulmonalgefäße), dem Herzen oder der Trachea und gehen so schneller mit letalen Komplikationen wie starken Blutungen einher. Diese Nähe zu kritischen Strukturen fällt bei der Bestrahlung noch weiter ins Gewicht. Gefäße oder empfindliche Organe werden durch die Bestrahlung zusätzlich lädiert. Somit können bei der Bestrahlung zentral lokalisierter Tumoren geringere Dosen verabreicht werden, zumal die Zielvolumendefinition aufgrund der schlechteren Abgrenzbarkeit der Strukturen schwieriger ist als bei peripheren Karzinomen.

4.3 Progressionsfreies Überleben und Rezidivmuster

Bei der Beurteilung einer Therapiemodalität ist es neben vielen bereits genannten Aspekten auch wichtig zu wissen, wie sich ein Therapieversagen äußert und wo es auftritt. Bei Komplett-Remissionsraten von 81% (Bral et al. 2011) und Gesamtremissionsraten (CR und PR) von 74%-100% (Le et al. 2006, Ricardi et al. 2010) ist es vertretbar, das progressionsfreie und das krankheitsfreie Überleben in dieser Arbeit ungefähr gleich zu setzen. Denn in der Literatur geben einige Studien nur das progressionsfreie andere das

krankheitsfreie Überleben an. Mit der Gleichsetzung beider Intervalle ist ein Vergleich der Studien leichter möglich.

Bei der Auswertung unserer Daten im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben lassen sich folgende Erkenntnisse zusammenfassen. Während der gesamten Nachbeobachtung waren 37% der Tumoren progredient. Das aktuarische progressionsfreie Intervall betrug 71%, 66% bzw. 52% nach 1, 3 und 5 Jahren.

Das aktuarische progressionsfreie Intervall untergliedert sich in das lokalrezidivfreie, das lymphknotenrezidivfreie und das metastasenfreie Intervall. In der eigenen Arbeit ist das aktuarische fernmetastasenfreie Intervall mit je 81%, 66% und 61% nach 1, 3 und 5 Jahren geringer als das lokalrezidivfreie und das Lymphknotenmetastasenfreie Intervall mit jeweils 89%, 87%, und 89% bzw. 71%, 83% und 52% nach 1,3, und 5 Jahren.

Weder das progressionsfreie/krankheitsfreie Intervall, noch das lymphknotenrezidivfreie und fernmetastasenfreie Intervall werden in der Literatur regelmäßig erwähnt. Nur die Studie von Ricardi et al. und verschiedene Studien um Frank Lagerwaard führen diese Endpunkte auf. Mit einem progressionsfreien Überleben von ca. 55%, einem lymphknotenrezidivfreien Überleben von 82,2% einem und metastasenfreien Überleben von 68% nach jeweils drei Jahren stimmen die Ergebnisse von Ricardi et al. mit unseren weitgehend überein. Die Studien von Lagerwaard et al. dagegen erzielen (siehe Kapitel 4.1) sowohl beim progressionsfreien als auch beim metastasenfreien Intervall bessere Resultate (Lagerwaard et al 2008, Ricardi et al. 2011, Lagerwaard et al 2011).

Möglicherweise sind die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Lymphknoten- und Fernmetastasierung neben den sehr heterogenen Patientenpopulationen (Komorbiditäten) auf Unterschiede in den Tumoreigenschaften zurückzuführen. Diese können Parameter wie Histologie, Subtyp, Grading und EGF-Rezeptor Mutation betreffen und wurden bisher in den Auswertungen nicht ausreichend berücksichtigt.

4.3.1 Lokalrezidivrate

Innerhalb unseres Patientenguts erfuhr 11% ein Lokalrezidiv. Isolierte Lokalrezidive traten in 4% der Fälle auf. Diese Ergebnisse entsprechen der aktuellen Studienlage, wo sich der Anteil an Lokalrezidiven zwischen 3%-14,3% bewegt und isolierte Lokalrezidive in 0,9% bis 8,6% der Fälle beobachtet wurden (Onishi et al. 2007, Baumann et al. 2009, Ricardi et al. 2010). Auf das lokalrezidivfreie Intervall im Vergleich zur aktuellen Studienlage wurde bereits in Kapitel 4.2 eingegangen.

4.3.2 Lymphknotenrezidiv

Ein Lymphknotenrezidiv ereignete sich im eigenen Kollektiv in 15%. In der Hälfte der Fälle handelte es sich dabei um isolierte Lymphknotenrezidive. In der Literatur werden von Lymphknotenrezidiven in 5% bis 12,9% der Fälle berichtet (Chang et al. 2008, Lagerwaard et al. 2008, Baumann et al. 2009, Fakiris et al. 2009, Bradley et al. 2010, Ricardi et al. 2010, Bral et al. 2011). Isolierte Lymphknotenmetastasen traten in der eigenen Arbeit demzufolge relativ selten auf, was der aktuellen Studienlage entspricht. Die Raten für ein isoliertes Regionalrezidiv bewegen sich zwischen 0,6% bei Lagerwaard und Verstegen et al. und 6,4% bei Ricardi et al. (Onishi et al. 2007, Lagerwaard et al. 2008, Ricardi et al. 2010, Bral et al. 2011, Lagerwaard et al. 2011). Aus diesem Grund kann auf eine Mitbestrahlung der Lymphabflusswege verzichtet werden. Bereits in den 90er Jahren kamen Kaskowitz et al. zu diesem Ergebnis. Bei Kaskowitz et al. wurden bei der Mehrheit der Studienteilnehmer die Lymphknotenabflusswege elektiv mitbestrahlt. Innerhalb des Bestrahlungsgebiets entwickelten 7,5% der bestrahlten Personen ein regionales Rezidiv, allerdings kein isoliertes. Alle regionalen Rezidive traten simultan mit einem Lokalrezidiv oder gar Fernmetastasen auf (Kaskowitz et al. 1993) und 17% der Patienten entwickelten Tumormanifestationen an Lymphknoten außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Diese wurden jedoch aufgrund ihrer Lokalisation als bereits hämatogen gestreut gewertet.

4.3.3 Fernmetastasenrate

In der eigenen Arbeit wiesen 21% der bestrahlten Personen im Lauf der Zeit eine hämatogene Streuung auf, wovon 68% (14% des Gesamtkollektives) isoliert aufgetreten waren. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Therapieversagen nach Strahlentherapie hauptsächlich ein systemisches ist, was durch die aktuelle Literatur bestätigt werden kann: In den aktuellen gesichteten Studien rangieren die Raten für systemisches Versagen insgesamt zwischen 10% und 31% (Timmerman et al. 2006, Hof et al. 2007, Onishi et al. 2007, Lagerwaard et al. 2008, Baumann et al. 2009, Fakiris et al. 2009, Bradley et al. 2010, Ricardi et al. 2010, Onishi et al. 2011) wovon 52,6% - 77,5% isoliert auftraten (Baumann et al. 2009, Fakiris et al. 2009, Bradley et al. 2010).

4.4 Einfluss von klinischen und therapeutischen Faktoren auf die Prognose

4.4.1 T-Stadium

Im eigenen Kollektiv konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des T-Stadiums auf die Prognose des Gesamtüberlebens bzw. tumorspezifischen Überlebens festgestellt werden. Es war ein Trend hin zu schlechteren tumorspezifischen Überlebensraten bei T2 gegenüber

T1 zu erkennen (s. Kapitel 3.2 und 3.3). Lediglich für die lokale Kontrolle war das T-Stadium im eigenen Kollektiv statistisch relevant. ($p=0,033$, siehe Kapitel 3.5.1.1). Unser Ergebnis steht im Einklang mit vielen anderen Studien, die ebenfalls keinen Einfluss des T-Stadiums auf das Gesamtüberleben feststellen konnten (Fakiris et al. 2009, Haasbeek et al. 2010, Ricardi et al. 2010). Nur für das krankheitsfreie Überleben war es in einer Studie von Lagerwaard et al. von prognostischer Bedeutung: Das krankheitsfreie Überleben nach 1 und 2 Jahren betrug 88% und 81% für T1 –Tumoren gegenüber 76% und 54% für T2-Tumoren ($p=0,002$) (Lagerwaard et al. 2008). Diese Ergebnisse sind dadurch zu erklären, dass ein Großteil der Patienten, die der Körperstereotaxie zugeführt werden an multiplen, meist schwerwiegenden Begleiterkrankungen leiden und an diesen im Verlauf der Nachsorge versterben. Das Gesamtüberleben bezieht auch die nicht-tumorbedingten Todesfälle ein, während das krankheitsfreie Überleben nur das tumorfreie Überleben beschreibt. Beim Gesamtüberleben fällt daher das T-Stadium deutlich weniger ins Gewicht.

4.4.2 Tumorzvolumen

Auch das Tumorzvolumen zeigte in der eigenen Arbeit keinen statistischen Ausschlag für das Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben der Patienten. Auch hier war in unserer Publikation lediglich ein Trend hin zu schlechterem Überleben bei größeren Tumorzvolumina entsprechend dem Trend beim T-Stadium zu erkennen ($p= 0,111$). In den meisten Publikationen zur Körperstereotaxie wurde ein solcher Einfluss nicht überprüft. Eine Studie von Ricardi et al. belegt einen statistisch signifikanten Einfluss des GTVs sowohl auf das Gesamt- ($p=0.03$) als auch auf das tumorspezifische Überleben ($p=0,01$) (Ricardi et al. 2010). Guckenberger et al. berichten von einem statistisch signifikanten Einfluss des Tumorstadiums auf das Gesamtüberleben ($p<0,01$) (Guckenberger et al. 2013). Fakiris et al. dagegen konnten keinen statistisch signifikanten Einfluss des Tumorzvolumens auf das mediane Gesamtüberleben feststellen (Fakiris et al. 2009). In der eigenen Arbeit war das Tumorzvolumen für die lokale Kontrolle statistisch relevant Die lokale Kontrolle wiederum wies einen deutlichen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben auf. In einer Studie von Lagerwaard et al. erwies sich das T-Stadium relevant für das krankheitsfreie Überleben (siehe Kapitel 3.4; 4.2.2 und 4.2.3). Somit ist davon auszugehen, dass bei Studien mit ausreichend großer Fallzahl ein Einfluss des Tumorzvolumens auf das tumorspezifische und aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen weniger ausgeprägt das Gesamtüberleben zu beobachten sein müsste. Denn größere Tumoren haben eine ausgeprägtere Gefäßversorgung/ -anbindung und können somit schneller metastasieren. Weiterhin verursachen sie allein durch den Lokalbefund durch die zunehmende Größe auch einen zunehmenden Schaden an Ort und Stelle.

All die genannten Aspekte könnten in zukünftigen großen prospektiven Studien untersucht werden.

4.4.3 Tumorlokalisation

Wie beim T-Stadium und beim Tumolvolumen konnte auch bezüglich der Tumorlokalisation keinen Einfluss auf das Gesamt- und tumorspezifische Überleben unserer Patienten nachgewiesen werden. Der Einfluss der Lage des Tumors im Mediastinum für die Überlebensdauer der Betroffenen wird in fast keiner der gesichteten Veröffentlichungen angegeben. Einzig Fakiris et al. ermittelten eine Tendenz zu längerem Gesamtüberleben bei peripherer Lokalisation im Vergleich zu zentraler Lokalisation allerdings ohne statistische Signifikanz (Medianes Gesamtüberleben von 33,2 Monaten bei peripher gelegenen Tumoren versus 24,4 Monate bei zentral gelegenen Tumoren, $p=0,697$) (Fakiris et al. 2009). Dies ist am ehesten einer geringeren Bestrahlungsdosis und einer schlechteren Abgrenzbarkeit der zentral gelegenen Tumoren geschuldet. (siehe Kapitel 4.2.4).

4.4.4 Histologische Sicherung

Da Patienten nur in unsere Studie eingeschlossen wurden, falls das Bronchialkarzinom histologisch gesichert war, konnte der Einfluss einer histologischen Sicherung auf die verschiedenen Endpunkte nicht überprüft werden. In der gesichteten Literatur war diese in drei Veröffentlichungen Gegenstand von Berechnungen (Baumann et al. 2009, Ricardi et al. 2010, Lagerwaard et al. 2011). Jedoch hatten Patienten mit histologisch gesichertem NSCLC in keiner dieser Studie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten ohne histologische Sicherung. Bei Lagerwaard et al. war ein Trend zu einer etwas längeren Überlebensdauer erkennbar (Lagerwaard et al. 2011). Möglicherweise sind unter den Tumoren ohne histologische Sicherung einige keine nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome und nicht strahlensensibel.

4.5 PET-Staging

Das Muster der Therapieversager (v.a. Fernmetastasierung, oft simultan mit Lymphknotenbefall auftretend, siehe Kapitel 3.5.1) unterstreicht wie wichtig es ist, im Vorfeld der Behandlung einen nodalen Befall auszuschließen. Bei Patienten, bei denen kein chirurgisches Staging durchgeführt werden kann, gelingt dies derzeit am besten mit der Durchführung eines PET-CTs. Weiterhin ist es zur Beurteilung der lokalen Kontrolle nach Resektion aber vor allem nach der Radiotherapie essentiell, postradiogene Veränderungen wie eine Fibrosierung oder Atelektasen von Tumoraktivität zuverlässig unterscheiden zu können. Auch hierfür eignet sich das PET-CT.

In unserer Studie war nur bei wenigen Patienten kein PET-CT gemacht worden. Bei insgesamt 84% unserer Patienten wurde ein prätherapeutisches PET bzw. PET-CT

durchgeführt. Die Ergebnisse der Patienten ohne PET-CT war bezogen auf alle Endpunkte nicht schlechter als das der Patienten mit PET-Staging. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die in unserer Arbeit kein PET erhielten, ist jedoch die statistische Aussagekraft eingeschränkt, so dass dieses Ergebnis mit Zurückhaltung zu werten ist.

Hicks et al. betrachteten die Stadieneinteilung von 153 Patienten mit noch nicht vorbehandelten Bronchialkarzinomen bzw. Z.n. Wedge Resektion ohne Lymphknotendissektion, die potentiell kurativ behandelbar sind. Diese Patienten wurden der erhebenden Klinik zur Stadien-Evaluation mittels PET zugewiesen. Patienten mit bestätigter oder bestehendem Verdacht auf eine Metastasierung wurden aus der Studie ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten hatten ein konventionelles Staging mittels Kontrastmittel-CT auswärts oder in der Daten-erhebenden Klinik erhalten. Jeder Patient wurden einem Prä-PET-Primärtumor, -Lymphknoten- und -Metastasen-Stadium zugeordnet. Nach dem PET wurde jeder Patient einem Post-PET-Stadium zugeordnet. Sowohl beim prä- als auch beim post-PET-Stadium wurde im Zweifelfall das niedrigere Stadium festgelegt.

Die Richtigkeit der Stadieneinteilung wurde durch bildgebende Verlaufsbeurteilung oder histopathologisch überprüft.

58% der Stadieneinteilung mittels PET und CT stimmten überein, 33% der Patienten wurden anhand des PETs einem höheren Stadium zugeordnet, 10% einem niedrigerem als im CT. Von den hochgestuften Patienten wurde bei 11% der Patienten im PET ein Stadium IV diagnostiziert während es im CT als Stadium I/II gewertet worden war.

Bei ca. der Hälfte (n=81, 53%) des Kollektiv konnte das Stadium mittels serielle Bildgebung, histologisch oder post mortem ermittelt werden. Anhand dieser Information hatte sich das post-PET bei 89% (n=72) bestätigt. Bei 88%(n=28) der Patienten, bei denen das Post-PET-Stadium signifikante Auswirkungen (Wechsel der Therapieintention kurativ-palliativ) hatte, erwies es sich als korrekt. Die falsch zugeordneten Patienten waren auch im konventionellen Staging falsch bewertet worden.

Das Post-PET-Stadium hatte mittelschwere Auswirkungen auf 25% der Patienten, da die Therapiemodalität aufgrund dessen geändert wurde. Meist zog dies Änderungen bei der Bestrahlungsdosis nach sich.

Bei 30% der Patienten hatte das Post PET-Stadium keine Auswirkungen, da sich die Ergebnisse und das daraufhin festgelegte Therapieschema mit dem im CT Gefundenem deckten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das PET als Ergänzung zum CT gegenüber dem alleinigen konventionellen CT deutlich überlegen ist, da vor allem fortgeschrittenere Stadien früher diagnostiziert werden können, die für eine Resektion oder Körperstereotaxie nicht in Frage kommen. Bei dieser Studie wurde nicht explizit zwischen dem Staging bezüglich des Primärtumors und einer etwaigen Metastasierung unterschieden. Somit können hier keine Aussagen zum Stellenwert des PET bezüglich der Verlaufsbeurteilung der lokalen Kontrolle gemacht werden (Hicks et al. 2001).

Lardinois et al. unterscheiden hier:

Die untersuchten Patienten wurden jeweils konventionell mittels CT, mittels CT, welches im Nachhinein mit einem PET fusioniert wurde und mittels integriertem PET-CT gestagt. Innerhalb des Stagings wurden ein (Primär)tumor, ein nodales und ein Metastasen-Stadium festgelegt. Das Staging wurde bei 80% der Patienten histologisch-pathologisch mittels Operation bestätigt. In allen drei Bereichen war das integrierte PET-CT-Staging den anderen beiden Staging-Methoden deutlich überlegen:

Was die Stadieneinteilung des Primärtumors betrifft, war das integrierte PET den anderen beiden Möglichkeiten überlegen. Bei allen Patienten mit mediastinaler oder Thoraxwand-Infiltration erwies sich das integrierte PET-CT-Staging als korrekt. Bei lediglich 16% der Patienten war das Ergebnis zweideutig, die richtige Interpretation war jedoch anhand des Bildmaterials möglich.

Mittels integriertem PET-CT kann vor Therapiebeginn die Ausdehnung des Primärtumors vor allem im Mediastinum oder mit der Frage nach Thoraxwandinfiltration genauer ermittelt werden. Dies hat weitreichende Konsequenzen für die Festlegung der Therapiemodalität und des Therapieschemas, vor allem bei der Körperstereotaxie. Auch zur Verlaufsbeurteilung des Bestrahlungserfolges hat das integrierte PET-CT große Relevanz, da entzündliche Prozesse/Bestrahlungsreaktionen bzw. Atelektasen im Zweifelsfall besser differenziert werden können.

Auch beim nodalen Staging war das integrierte PET-CT dem alleinigen CT, dem alleinigen PET und dem fusioniertem PET-CT überlegen. Mittels integriertem PET-CT erwiesen sich 16% der im konventionellen CT ermittelten nodalen Metastasen als falsch eingestuft. 50% davon wurden fälschlicherweise als Lymphknotenmetastasen gewertet und waren benigne Läsionen, 50% waren nicht diagnostizierte Lymphknotenmetastasen (Lardinois et al. 2003).

Farell et al. stellten das alleinige thorakale PET dem konventionellen Lymphknotenstaging mittels CT bei vermeintlich im Stadium I befindlichem Bronchialkarzinomen gegenüber. Die

ermittelten Stadien wurden mit dem tatsächlichen histopathologischen Stadium verglichen. Bei der Identifikation von Lymphknotenmetastasen war das PET dem CT überlegen. Mittels CT alleine wurden befallene Lymphknoten in 13% nicht diagnostiziert, beim PET nur 2%. Allerdings wurden 12% der Patienten mittels PET einem zu hohem Tumorstadium zugeordnet, mittels CT nie (Farrell et al. 2000).

Bei negativem Lymphknotenstatus im PET können Patienten demnach einer Resektion oder der Körperstereotaxie zugeführt werden.

Fischer et al. fanden in ihrer Studie ebenfalls heraus, dass das Staging mittels PET-CT dem konventionellen Staging überlegen ist. Maligne Veränderungen, die eine Operation ausschließen, wurden durch das PET-CT häufiger detektiert. Dadurch konnten in der PET-CT-Gruppe signifikant mehr unnötige Thorakotomien vermieden werden als durch das konventionelle Staging (Fischer et al. 2009).

Viney et al. gingen in ihrer Erhebung ebenfalls davon aus dass ein Staging vermeintlicher nichtkleinzelliger Bronchialkarzinome mittels PET nach CT Staging im Frühstadium die Zahl der inoperablen Patienten herausfiltert und somit unnötige Thorakotomien durch ein genaueres Staging signifikant reduziert. Dies konnte nicht bestätigt werden. Zwar wurden höhere Tumorstadien zuverlässiger entdeckt, jedoch schlug sich dies nicht in einer signifikant höheren Anzahl unnötiger Thorakotomien nieder. 2,2% der Patienten mit benignen Tumoren wurden fälschlicherweise einem Bronchialkarzinom im Frühstadium zugeordnet (Viney et al. 2004).

Auch bei van Tinteren et al. war der primäre Endpunkt die Anzahl der mit Hilfe des PETs umgangenen unnötigen Thorakotomien z.B. bei benignen Läsionen, bereits erfolgter Lymphknotenmetastasierung und Fernmetastasierung gegenüber einer alleinigen CT basierten Stadieneinteilung. Tinteren et al. konnten zeigen, dass mithilfe des PET-CTs bei circa 20% Patienten mit Bronchialkarzinom solche unnötigen Thorakotomien vermeiden werden können, im Stadium I/II kann sogar bei 46% der Patienten eine Thorakotomie sinnvollerweise umgangen werden (van Tinteren et al. 2002).

Bei Laagerward et al. fiel auf, dass zwei von drei Patienten, die vor der Strahlentherapie kein PET erhalten hatten, im weiteren Verlauf regionale Metastasen entwickelten (Lagerwaard et al. 2008), was ein Indiz dafür sein könnte, dass die Lymphknoten- und Fernmetastasierung bereits erfolgt war, dieser im CT aber nicht erkennbar gewesen war.

Die Sensitivität und Spezifität für die Identifikation von mediastinalem Befall im PET_CT lagen bei Viney et al. und bei Farrell et al. je zwischen 73%-92% und 86-90% (Farrell et al.

2000, Viney et al. 2004). Demgegenüber berichten Gdeedo et al. Werte für Sensitivität und Spezifität von jeweils ca. 60%, die positiv und negativ prädiktiven Vorhersagewerte lagen bei 41% und 77% beim CT (Gdeedo et al. 1997).

Aus den Ergebnissen für das PET-CT lässt sich schließen, dass das PET-CT mit einer hohen Wahrscheinlichkeit anreichert, wenn Tumormanifestationen im Bereich der regionalen Lymphknoten vorhanden sind. Allerdings weist das PET-CT einen hohen positiv prädiktiven Wert auf (47%) (Farrell et al. 2000). Das heißt, das PET reichert bei vielen Befunden, beispielsweise auch bei entzündlichen Vorgängen an. In vielen Fällen ergeben sich daher falsch positive Befunde und die Patienten werden folglich einem zu hohen Tumorstadium zugeordnet. Demgegenüber steht ein negativ prädiktiver Wert von 97% (Farrell et al. 2000). Daraus folgt, dass wenn im PET keine Anreicherungen zu sehen sind, mit einer Wahrscheinlichkeit von 97% keine regionalen Lymphknoten befallen sind. In diesem Fall können Patienten einer OP oder einer hypofraktionierten Strahlentherapie unterzogen werden.

Das PET hat also einen hohen Stellenwert für das NSCLC im Frühstadium, da das Primärtumorstadium zuverlässig festgelegt, ein regionaler Lymphknotenbefall, zuverlässig ausgeschlossen werden kann und so auf weitere diagnostische Maßnahmen wie eine Mediastinoskopie verzichtet werden kann. Die Patienten können also bei im PET-CT ermitteltem Stadium I/II direkt einer Resektion oder Körperstereotaxie unterzogen werden. Vorsicht ist allerdings bei denjenigen Patienten geboten, die im PET-CT anreichern. Hier besteht die Gefahr Patienten einem zu hohen Tumorstadium zuzuordnen und Ihnen damit eine potentiell kurative Maßnahme zu verwehren. Die PET-CT alleine ist dann keine zuverlässige Methode zur Festlegung einer Therapieentscheidung mehr. In diesen Fällen kann eine histologische Untersuchung von mediastinalen Lymphknoten, die mittels Mediastinoskopie oder endobronchialen Ultraschall biopsiert oder entfernt wurden, sinnvoll sein.

4.6 Optimale Dosis

Die applizierte Dosis ist ein weiterer wichtiger Parameter, dessen Einfluss auf die Prognose der Patienten untersucht wurde. Um Vergleichbarkeit innerhalb der verschiedenen Studien zu schaffen, wird die applizierte Dosis meist als biologische Effektivdosis (BED) angegeben. Die BED berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{BED} = n d (1 + d/(a/b)),$$

wobei n der Anzahl der Fraktionen, d der täglichen Einzeldosis entspricht und für a/b ein Wert von 10 Gy für Tumorgewebe angenommen wird.

Zhang et al. verglichen in ihrer Metaanalyse 34 Studien mit insgesamt 2587 Patienten hinsichtlich der optimalen Bestrahlungsdosis von nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen im Frühstadium. Die dort eingeschlossenen Studien umfassten jeweils mehr als 20 Patienten mit NSCLC im Stadium I, welches ausschließlich mittels Körperstereotaxie (Protonentherapie ausgeschlossen) behandelt wurde. Weiterhin machten die von Zhang et al. betrachteten Erhebungen jeweils genaue Angaben zu lokalrezidivfreiem, Gesamt- und tumorspezifischem Intervall sowie zu Nebenwirkungen (gemäß CTCAE 2.0-3.0). Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde die BED von Zhang et al. in vier Dosisgruppeneingeteilt: niedrig/gering ($<83,2$ Gy), medium (83,2-106Gy), medium bis hoch (106-146Gy) und hoch (>146 Gy). Die Metaanalyse lieferte folgende Resultate: Das korrigierte, gepoolte 2-Jahres- Gesamtüberleben war bei einer mittelhohen Dosis signifikant höher als bei einer geringen ($p=0,004$) oder hohen Dosis ($p<0,001$). Eine mittelhohe bis hohe BED zog ein statistisch signifikant höheres Gesamtüberleben nach 2 Jahren nach sich als eine hohe BED ($p<0,001$).

Auch das 3 Jahres-Gesamt-Überleben einer mittelhohen BED war signifikant höher als das einer niedrigen ($p= 0.002$) oder hohen BED ($p<0,001$).

Das 3-Jahres tumorspezifische Überleben war bei einer mittelhohen BED höher als bei einer niedrigen Dosis ($p=0,016$), jedoch niedriger als bei einer hohen BED ($p=0,037$). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer mittelhohen und mittelhohen bis hohen BED in Bezug auf das 3 Jahres-Gesamt- und tumorspezifische Überleben.

Nach 5 Jahren ergaben sich ein höheres Gesamt-und tumorspezifisches Überleben bei einer mittelhohen BED als bei einer mittelhohen bis hohen BED. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Das lokalrezidivfreie Überleben nach 2 Jahren bei einer mittelhohen BED war signifikant niedriger als das einer mittelhohen bis hohen BED ($p=0,028$) und einer hohen BED ($p=0,031$).

Bezüglich des Einflusses der BED auf das Tumorstadium zeigten sich laut Zhang et al. folgende Ergebnisse: das tumorspezifische Überleben nach drei Jahren war sowohl für T1- als auch für T2-Tumoren bei mittelhohen, mittelhohen bis hohen und hohen BED höher als bei niedrigen BEDs (T1, $p>=0,047$, T2 $p<0,001$). Eine hohe BED hatte sowohl bei T1 als auch bei T2 ein geringeres 3 Jahres Gesamtüberleben aber ohne statistische Signifikanz. Es

ergab sich die Tendenz, dass bei T1-Tumoren eine mittelhohe BED, bei T2-Tumoren eine mittelhohe bis hohe BED die besten Gesamtüberlebensraten nach 1 und 2 Jahren nach sich zieht. Bezüglich des lokalrezidivfreien Überlebens gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede für T1 und T2-Tumoren hinsichtlich der applizierten Dosis (Zhang et al. 2011). In der gesichteten Literatur waren keine weiteren als die durch Zhang et al. bereits erfassten Daten zu Unterschieden in der applizierten Dosis bei T1 und T2-Tumoren zu finden. Zwar konnten z.B. Guckenberger et al., Hof et al. und Onishi et al. zeigen, dass die lokale Kontrolle mit der Gesamtdosis ansteigt: Wird eine biologische Effektivdosis (BED) ≥ 100 Gy appliziert, resultiert eine statistisch signifikant bessere lokale Kontrolle als bei einer BED unter 100 Gy (Onishi, Shirato et al. 2007, Guckenberger, Wulf et al. 2009) (siehe Kapitel 4.2.1). Zusätzlich konnte in unserer Arbeit und in der Gruppe um Onishi und Bral eine signifikant bessere lokale Kontrolle bei T1 als bei T2-Tumoren erzielt werden (Bral et al. 2011, Onishi et al. 2011) (siehe Kapitel 4.2.2). Dies lässt indirekt darauf schließen, dass mit einer höheren applizierten Dosis als bei T1 Tumoren angewendet wird T2 Tumoren besser lokal kontrolliert werden könnten. Zumal Guckenberger et al. und Onishi et al. herausfanden, dass eine höhere applizierte Dosis mit einer höheren lokalen Kontrolle des Primärtumors einhergeht (Onishi et al. 2007) (s. Kapitel 4.2.1). Ein direkter Zusammenhang, dass T2-Tumoren für eine bessere lokale Kontrolle mit einer höheren BED bestrahlt werden müssen als T1-Tumoren, wird jedoch in keiner weiteren Studie berichtet. Dieser sollte in großen prospektiven Studien untersucht werden.

Laut Zhang et al. traten schwerwiegende Nebenwirkungen insgesamt selten auf; diese wurden bei 142 der 2587 Patienten (5,5%) beobachtet. Dennoch wurde in allen außer 6 Studien von höhergradigen Nebenwirkungen (Grad 3-5) berichtet. Die Rate beträgt je nach Studie bis 28% der Fälle. Zhang et al. konnten ein Trend zu einer steigenden Nebenwirkungsrate mit zunehmender Dosis beobachten, doch nur der Unterschied zwischen einer geringen und einer hohen BED war statistisch signifikant ($p=0,043$).

Zhang et al. kommen zu dem Schluss, dass sich bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen aufgrund des signifikanten Überlebensvorteils nach 2 und 3 Jahren die Applikation einer mittelhohen oder mittelhohen bis hohen BED anstelle einer niedrigen oder hohen BED empfiehlt. Das tumorspezifische Überleben nach 3 Jahren bei einer mittelhohen, einer mittelhohen bis hohen und einer hohen BED ist ähnlich, aber deutlich höher als bei einer niedrigen BED (Zhang et al. 2011). Dennoch gilt es zu beachten, dass die Toxizität der Bestrahlung mit der applizierten Dosis ansteigt. Somit ist eine mögliche Lebensverlängerung bezüglich des Tumors evtl. mit ausgeprägten Nebenwirkungen verbunden, die zumindest die Lebensqualität verringern. Diese Ergebnisse der Metaanalyse bestätigen die bereits in Kapitel 5.3 erwähnten Resultate von Onishi et al., deren Arbeit in der Metaanalyse

eingeschlossen wurde, sowie das Ergebnis von Guckenberger et al., deren Studie nicht in der Analyse mit ausgewertet wurde, da in dieser Arbeit nicht nur primäre nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, sondern auch pulmonale Metastasen stereotaktisch bestrahlt wurden. Onishi et al. und Guckenberger et al. fanden heraus, dass die lokale Kontrolle des Tumors signifikant mit der applizierten Dosis ansteigt (Onishi et al. 2007. Bei Guckenberger et al. betrug die lokale Kontrolle nach drei Jahren 89% bei einer BED > 100Gy versus 63% bei einer BED < 100Gy (Guckenberger et al. 2009).

Das tumorspezifische und –Gesamtüberleben nach 5 Jahren scheint nach der Metaanalyse von Zhang et al. bei einer mittelhohen BED höher zu sein als bei niedriger, mittelhoher bis hoher oder hoher BED. Allerdings ist dies nur eingeschränkt verwertbar, da nur wenige Studien der Metaanalyse Daten nach 5 Jahren erfasst hatten. Dass das Gesamtüberleben nach Applikation einer hohen BED niedriger ist als bei niedrigeren Dosen erklären Zhang et al. am ehesten mit einer leichten Zunahme der Toxizität durch die höheren Bestrahlungsdosen, welche bei primär inoperablen Patienten mit einem medianen Alter von 74,7 Jahren schwerwiegende Auswirkungen haben könnten als beispielsweise bei jüngeren, operablen Patienten.

Biologische Effektivdosen von mindestens 83,2Gy bis 146Gy scheinen nach Betrachtung der vorliegenden Literatur für eine optimale Tumorkontrolle notwendig zu sein, ab einer BED >146Gy ist die Gefährdung der Patienten durch eine relativ hohe Toxizität zu beachten.

Eine mittelhohe BED erscheint nach der Auswertung der Daten für T1-Tumoren sinnvoll, während eine mittelhohe bis hohe BED bei T2 Tumoren sinnvoller erscheint. (Zhang, Yang et al. 2011)

4.7 Nebenwirkungen und Lebensqualität nach der Körperstereotaxie

4.7.1 Akute Nebenwirkungen

Als akut werden Nebenwirkungen erachtet, die während oder bis zu 90 Tage nach Strahlentherapie auftreten und innerhalb von drei Monaten nach der Behandlung wieder abklingen. Nach der Radiotherapie von Bronchialkarzinomen treten diese am häufigsten in Form von Müdigkeit, Hautreaktionen, leichter Zunahme von Dyspnoe oder Husten sowie Übelkeit auf. Ein Vergleich der Art und Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen der eigenen Arbeit mit der Literatur ist schwierig, da viele Autoren in ihren Publikationen nicht explizit zwischen akuten und chronischen Begleiterscheinungen unterscheiden und vielmals nicht angeben, nach welchem Grading-System sie bei der Einteilung dieser vorgegangen waren.

Tabelle 23 fasst die akut aufgetretenen Nebenwirkungen der eigenen Erhebung im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen zusammen.

Tabelle 23: Übersicht der akut aufgetretenen Nebenwirkungen der eigenen Arbeit im Vergleich zur Literatur

| Autoren | Jahr | Grading-System | Akute Nebenwirkungen | | |
|---------------------|------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------|----------|
| | | | Grad 1-2 | Grad 3 | Grad 4-5 |
| Guckenberger et al. | 2009 | n.a. | 14,6% | 0,6% | 0% |
| Lagerwaard et al. | 2008 | n.a. | 64% | | |
| Bral et al. | 2011 | CTCAE v3.0 | 70% pulmonal, 70% extrapulmonal | 17,5% | 0% |
| Lagerwaard et al. | 2011 | n.a. | 60% | 0% | 0% |
| Ricardi et al. | 2010 | RTOG | 42% | 0% | 0% |
| Le et al. | 2006 | CTCAE v3.0 | 31,3% | 0% | 0% |
| Kaskowitz et al. | 1993 | n.a. | 62,3% | 3,8% | 0% |
| Haasbeek et al. | 2010 | 10,9% pulmonal, 41,4% extrapulmonal | | | n.a. |
| Eigene Arbeit | 2011 | CTCAE v3.0/ RTOG/EORTC | 65,3% | 3,3% | 0%, |

Das Auftreten von geringgradigen (Grad 1-2) akuten Nebenwirkungen wird in der Literatur zwischen 14,6% bei Guckenberger et al. und über 100% bei Bral et al. angegeben (Kaskowitz et al. 1993, Le et al. 2006, Lagerwaard et al. 2008, Guckenberger et al. 2009, Haasbeek et al. 2010, Ricardi et al. 2010, Bral et al. 2011, Lagerwaard et al. 2011). Somit lassen sich die eigenen Ergebnisse mit 65,3% diesbezüglich gut in die aktuelle Studienlage einbetten. Erst- und zweitgradige Begleiterscheinungen sind demnach relativ selten, nur mild ausgeprägt und lassen sich in der Regel gut medikamentös beherrschen. Deshalb haben sie im Normalfall keine negativen Auswirkungen auf die Weiterführung der Therapie. Höhergradige (Grad 3-5) und damit therapiegefährdende akute Beschwerden aufgrund der Strahlentherapie, wie beispielsweise Hämoptysen, sind insgesamt selten. Starke Müdigkeit beeinträchtigt die Therapie in der Regel nicht. Im eigenen Kollektiv litten nur 3,3% der Patienten unter akuten Nebeneffekten \geq Grad 3, die Mortalität lag bei 0%. Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit schwere (Grad 3 bis 5) Nebenwirkungen zu erleiden bei zentraler Lokalisation höher als bei peripher gelegenen Tumoren. (Le et al. 2006, Timmerman et al. 2006, Fakiris et al. 2009). Laut Timmerman et al. ist sie sogar elf Mal so hoch; es wird jedoch nicht zwischen akuten und chronischen Effekten unterscheiden. Bei Le et al. traten sämtliche Nebenwirkungen bei Dosen über 20Gy auf sowie bei zentral gelegenen, großen Tumoren mit einem GTV $> 50 \text{ cm}^3$ (Le et al. 2006). Auch Le et al. unterscheiden nicht zwischen akuten

und chronischen Nebenwirkungen. Akute Nebenwirkungen dritten Grades rangieren je nach Publikation, sofern sie Graduierungen angeben, zwischen 0,6% bei Guckenberger et al. und 17,5% bei Bral et al.. Hinsichtlich der Akuttoxizität unter Berücksichtigung von Dosisvorgaben v.a. für zentrale Bronchialkarzinome kann die Strahlentherapie insgesamt als risikoarmes Verfahren gewertet werden. Denn v.a. bei Berücksichtigung der Erkenntnisse zur Vermeidung zu hoher Dosen besonders bei zentralen Tumoren treten in der Regel nur leichtgradige Nebenwirkungen nach Therapie auf. Im Normalfall haben sie keine negativen Auswirkungen auf die Weiterführung der Therapie. Dennoch ist es dringend anzuraten, dass akute Nebeneffekte in Zukunft genauer, möglichst standardisiert und objektiv erfasst werden, da sie für Patienten trotz allem eine Einschränkung der Lebensqualität bedeuten und sehr starken subjektiven Schwankungen unterliegen.

4.7.2 Chronische Nebenwirkungen

Chronische Nebenwirkungen sind definiert als alle therapiebedingten Beschwerden, die frühestens 90 Tage nach Radiotherapie auftreten oder länger als 90 Tage andauern. Hier sind vor allem pneumonitische Reaktionen und andere pulmonale Beschwerden, Rippenfrakturen und chronische Thoraxwandschmerzen zu erwähnen. Auch hier war wie bei den akuten Nebenwirkungen ein Vergleich der eigenen Daten mit anderen Veröffentlichungen aufgrund der unterschiedlichen Grading-Systeme und einer oftmals nicht vorhandenen Trennung von Akut- und Spätreaktionen schwierig. Aus Tabelle 24 ist ein Vergleich von gesichteten Studien, die Spätnebenwirkungen auflisten, mit den eigenen Ergebnissen zu ersehen.

Tabelle 24: Übersicht der chronischen Nebenwirkungen der eigenen Arbeit im Vergleich zur Literatur

| Autoren | Jahr | Grading-System | Chronische Nebenwirkungen | | |
|---------------------|------|--------------------------|---------------------------|----------|--------|
| | | | Grad 1-2 | Grad 3-4 | Grad 5 |
| Bral et al. | 2011 | CTCAE v3.0/ RTOG | 57,5% | 35% | 0% |
| Lagerwaard et al. | 2011 | n.a. | 3% | 2% | 0% |
| Guckenberger et al. | 2009 | n.a. | 3,2% | 0,6% | 0% |
| Ricardi et al. | 2010 | RTOG | 4,8% | 9,6% | 0% |
| Le et al. | 2006 | CTCAE v3.0 | 15,6% | 3,1% | 18,6% |
| Kaskowitz et al.. | 1993 | n.a. | 5,7% | 7,6% | 0% |
| Eigene Arbeit | 2011 | CTCAE v3.0 RTOG/EORTC | 68,5% | 3,3% | 0% |

Auffällig ist, dass in der Literatur in den meisten Studien wesentlich geringere Raten an milden Nebenwirkungen berichtet werden als im eigenen Kollektiv mit 68,5% der Patienten. Einige dieser Patienten klagten über Einschränkungen aus mehreren Bereichen. Von den 68,5% (n=67) waren bei 22,8% (n=21) lediglich radiologisch Pneumonitis nachweisbar ohne klinische Beschwerden. Nur bei Bral et al. ist ein ähnlicher Anteil von chronischen Nebenwirkungen betroffen. Die Rate der dritt- oder höhergradigen Begleiterscheinungen in der eigenen Arbeit entsprechen mit 3,3% jedoch wieder den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen: Zwischen 0,6% bei Guckenberger et al. und 9,6% der Patienten bei Ricardi et al. beklagten nach Therapie leichte chronische Beschwerden, die sie auf die Bestrahlung zurückführten.

Möglicherweise sind die Unterschiede bezüglich der chronischen Nebenwirkungen der eigenen Studie gegenüber anderen Publikationen unter anderem darauf zurückzuführen, dass in vielen anderen Studien kaum Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades aufgeführt werden. Möglicherweise wurde in anderen Studien der Fokus auf höhergradige und lebensgefährdete Toxizitäten gerichtet, da chronische Beschwerden zum Einen durch ihre meist milde Erscheinungsform und ihre Latenz im Auftreten nur schwer einschätzbar sind. Zumal da die behandelten Personen bereits im Vorfeld über eine Reihe eine Operation-ausschließender Leiden verfügten, die retrospektiv aus Sicht des Behandelnden Personals und subjektiv vom Patienten oft nicht trennscharf von Nebeneffekten der Bestrahlung zu unterscheiden sind und eventuell in einigen Fällen fälschlicherweise der Strahlentherapie angelastet wurden.

Dennoch traten in drei Studien lebensbedrohliche Ereignisse nach Therapie auf (Le et al. 2006, Timmerman et al. 2006, Fakiris et al. 2009). Diese schweren Toxizitäten konnten jedoch nicht eindeutig zeitlich eingeordnet und damit den chronischen Toxizitäten zugeordnet werden. Bei Timmerman et al. beispielsweise verstarben Patienten infolge von Therapiekomplicationen innerhalb eines Zeitraums von 0,6 bis 19,5 Monaten nach Bestrahlung. Insgesamt ereigneten sich diese therapiebedingten Todesfälle bevorzugt bei hohen Bestrahlungsdosen, zentraler Lage, bei vorhandenen Zweitumoren, im Verlauf von Chemotherapien, nach Rebestrahlung oder Pneumektomien. Die Patienten erlagen am häufigsten einer Pneumonie. (Le et al. 2006, Timmerman et al. 2006, Fakiris et al. 2009).

Hier sollte der Abschnitt aus den akuten NW rein, in dem die Grad 3-5 NW mit Todesfällen usw. beschrieben wird.

4.7.3 Pneumonitis bzw. Zunahme der Dyspnoe

Wie bereits in Kapitel 3.6.3 erwähnt ist eine wichtige Nebenwirkung nach Strahlentherapie die Pneumonitis (s. Kapitel 3.6.3) bzw. die Zunahme der Dyspnoe. Es ist schwierig die Pneumonitis als akute oder chronische Nebenwirkung einzustufen. Laut Yamashita et al. treten die meisten Pneumonitisfälle innerhalb von 3 Monaten nach der Bestrahlung auf, wären also als akute Nebenwirkung zu werten (Yamashita et al. 2007). In unserer Studie war eine Pneumonitis bei 47 Patienten (51,0%) mindestens in der Bildgebung sichtbar. Davon war sie bei 32 Patienten (34,8%) lediglich radiologisch nachweisbar bzw. die einhergehende Symptomatik vernachlässigbar. 13 Personen (14,1%) dagegen erfuhren eine Pneumonitis zweiten Grades, deren Symptomatik mit Steroiden behandelt werden musste. Zwei weitere Patienten (2,2%) benötigten aufgrund einer Pneumonitis Grad drei eine Sauerstoffbehandlung. Beatmungsfälle oder Todesfälle i.S. einer Pneumonitis Grad 4 bzw. Grad 5 traten in der vorliegenden Arbeit nicht auf. Bei Yamashita et al. dagegen traten in 12% der Fälle durch eine Pneumonitis bedingte Todesfälle auf, ebenso wie bei Timmerman et al. in 8,6% der Fälle bei zentral gelegenen Tumoren (s.o.).

Borst et al. wiesen deutlich geringere Pneumonitis-Raten auf: 10,9% der Patienten wiesen eine Pneumonitis ≥ 2 . Grades auf, nur ein Patient (0,75%) wies eine Pneumonitis Grad 3 auf. Bei Borst et al. zeigte sich eine Dosis-Abhängigkeit der Pneumonitis: die Pneumonitisfälle stiegen bei höheren Bestrahlungsdosen deutlich an (Borst et al. 2009).

In der eigenen Erhebung wurden keine genaueren Untersuchungen bezüglich des Auftretens einer Pneumonitis z.B. in Abhängigkeit der Dosis und des applizierten Volumens durchgeführt. In der Literatur gibt es hierzu und anderen Faktoren, die eine Pneumonitis bedingen einige Untersuchungen: Takeda et al. kamen zu dem Schluss, dass der Unterschied zwischen einer Grad 0-1 und einer Grad 2 Pneumonitis entscheidend von der Dosis-Volumen-Beziehung, vom Geschlecht, der Operabilität und der FEV1 des Patienten abhängt. Hohes bestrahltes Volumen, hohe Bestrahlungsdosen, weibliches Geschlecht, Inoperabilität und eine geringe FEV1 waren Risikofaktoren für das Auftreten einer Pneumonitis 2. Grades. Im Unterscheid dazu konnte kein Effekt dieser Parameter für das Entwickeln einer drittgradigen Pneumonitis aus einer Grad 0-1 oder Grad 2 Pneumonitis festgestellt werden. Auch zeigte die Pneumonitis 3. Grades keine Dosis-Volumen-Abhängigkeit bei Takeda et al. Die Arbeitsgruppe ging daher davon aus, dass die Pathophysiologie der drittgradigen Pneumonitis eine andere ist, als die der zweitgradigen (Takeda et al. 2008).

Bei Yamashita et al. und Paludan et al. ließ sich ebenfalls kein Effekt der applizierten Dosis pro Volumen bzw. vom bestrahlten Volumen insgesamt für das Auftreten einer Pneumonitis

nachweisen- Paludan et al. gingen davon aus, dass die beobachtete Verschlechterung der Dyspnoe durch das kontinuierliche Fortschreiten einer COPD bei diesen Patienten bedingt ist (Paludan et al. 2006)

Robnett et al. fanden ebenfalls heraus, dass das weibliche Geschlecht signifikant höhere Pneumonitis-Raten nach sich zog, bei Claude et al fand sich kein geschlechtsspezifischer unterschied. (Robnett et al. 2000, Claude et al. 2004). Robnett et al. begründeten ihr Ergebnis damit, dass Frauen im Durchschnitt ein geringeres Lungenvolumen aufweisen, sowie anfälliger für Autoimmunerkrankungen sind. Sie interpretierten die Pneumonitis als überschießende Immunreaktion ähnlich wie bei Autoimmunerkrankungen. Kimura et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem Lungenemphysem keine radiologischen Veränderungen einer Pneumonitis aufwiesen (Kimura et al. 2006). Baumann et al. kommen zum gegenteiligen Schluss. Hier wiesen vor allem Patienten mit einer COPD in der Vorgeschichte eine Grad 2 oder 3 Pneumonitis nach Körperstereotaxie auf (Baumann et al. 2009).

Zusammenfassend besteht die Gefahr die chronischen Nebenwirkungen der Radiotherapie zu unterschätzen, da die Überlebensdauer der betrachteten Patienten aufgrund der Komorbiditäten deutlich eingeschränkt ist, so dass möglicherweise viele chronische Nebenwirkungen gar nicht zum Vorschein kommen oder fälschlicherweise den Komorbiditäten dieser Patienten zugeordnet werden. Um eine solche Fehleinschätzung zu vermeiden, sind prospektive Studien mit einheitlichen Klassifikationssystemen, die besonders auf das Assessment der Lebensqualität ausgerichtet sind, nötig. Trotzdem kann man zusammenfassend sagen, dass die Körperstereotaxie der Lunge in Anbetracht der eigenen und der Ergebnisse anderer Autoren ein risikoarmes Verfahren zur Behandlung von Bronchialkarzinomen ist und daher auch bei multimorbiden Patienten angewendet werden kann.

4.8 KST im Vergleich zum operativen Vorgehen

Bisher stellt die Chirurgie den Goldstandard in der Therapie von funktionell operablen Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Frühstadium dar (Timmerman et al. 2006). Aufgrund der sehr guten Ergebnisse für die lokale Kontrolle werden aber auch zunehmend funktionell operable bzw. grenzwertig operable Patienten mittels einer stereotaktischen Strahlentherapie in kurativer Intention behandelt. Bisherige retrospektive Serien haben diesbezüglich ermutigende Ergebnisse erbracht (Lagerwaard et al. 2011 Onishi et al. 2011). Einen formalen prospektiv-randomisierten Vergleich zwischen Operation und SBRT gibt es jedoch bisher nicht.

4.8.1 Überlebensraten

Die Gesamtüberlebensraten nach Operation bei Bronchialkarzinomen im Stadium I liegen je nach Resektionsausmaß bei 58% bei Landrenau et al bis 80% bei Dominiononi et al. nach 5 Jahren bzw. nach 10 Jahren bei 45% bei Adebonojo et al. bis 67% bei Martini et al. (Naruke et al. 1988, Martini et al. 1995, Landreneau et al. 1997, Adebonojo et al. 1999, Dominiononi et al. 2000).

Laut Martini et al., Landrenau et al. und Mery et al. beeinflusst das Ausmaß der Resektion das Überleben (Martini et al. 1995, Landrenau et al. 1997). Das 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben nach Pneumektomie oder Lobektomie betrug bei Martini et al. jeweils 77% und 70% gegenüber 59% und 35% nach Segmentektomie oder Keilresektion ($p=0,026$) (Martini et al. 1995). Jedoch ist dieses Ergebnis insofern mit Vorsicht zu bewerten, da nur 4% ($n=25$) der Patienten einer Pneumektomie unterzogen wurden und nur 11% einer Keil- oder Segmentresektion. Mit 85% der Patienten wurde der Großteil lobektomiert, Dennoch zeigte sich bei Martini et al. nach Segment-Keilresektion mit 50% eine deutlich höhere Rate an Tumorrezidiven. Nach Pneumektomie ist laut Adebonojo et al. die postoperative Mortalität mit 7% deutlich höher als nach Lobektomie oder limitierter Tumorresektion (1,2% und 1,7%), weshalb in Zusammenschau die Lobektomie aufgrund der geringen postoperativen Mortalität und Rezidivrate das Standardvorgehen bei Bronchialkarzinomen im Stadium I darstellt (Adebonojo et al. 1999). Bei Landrenau et al. beliefen sich die Raten für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren auf 58% nach offener Keilresektion, 65% nach Video-assistierter Keilresektion und 70% nach Lobektomie (Landreneau et al. 1997, Mery et al. 1995). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,02$). Landrenau et al. führen dies auf eine höhere Rate an nicht-tumorbedingten Todesfällen bei Patienten mit Keilresektion zurück. Jedoch fiel auf, dass das Patientengut für Keilresektionen durchschnittlich deutlich älter und somit kardiopulmonaler eingeschränkter war, als die Patienten, denen eine Lobektomie empfohlen wurde, so dass die höhere Rate an nicht-tumorbedingten Todesfällen am ehesten auf Alter und einhergehende Komorbiditäten zurückzuführen ist. Finlayson et al. und Goya et al. kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass über 80-jährige Patienten, die nach Standard lobektomiert werden eine wesentlich höhere postoperative Mortalität haben als jüngere Patienten (Finlayson et al. 2007, Goya et al. 2005). Mery et al., Brokx et al. und Van Meerbeeck et al. fanden heraus, dass das Resektionsausmaß mit steigendem Alter deutlich regredient ist (Mery et al. 1995, Van Meerbeeck et al. 2002). Operationen in kurativer Intention wurden Mery et al. zu Folge hauptsächlich bei Patienten unter 65 Jahren durchgeführt, wohingegen bei 30% der über 75-jährigen eine Operation verwehrt wurde oder nur eine Eingriff in palliativer Intention durchgeführt wurde (Mery et al. 1995). Brokx et al. stellten fest, dass die Resektionsraten mit steigendem Alter von 30% bei unter 70-Jährigen

auf 6% bei Patienten, die älter als 80 Jahre waren, absank. Im Median waren die untersuchten Patienten 82 Jahre alt und hatten zum Großteil nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome im Stadium I oder II (Brox et al. 2007).

Doch Mery et al. konnten zeigen, dass das Patientenalter unabhängig vom Resektionsausmaß mit einer geringeren Überlebensdauer assoziiert ist. Die mediane Gesamtüberlebensdauer betrug jeweils 71, 47 und 28 Monate im Alter von <65, 65-74 und >75 Jahren (Mery et al. 2005).

In einer niederländischen Studie von Brox et al. wurden jeweils die Überlebensdauer nach OP, konventioneller Strahlentherapie und best supportive care bei über 80-Jährigen mit NSCLC verglichen. Bei 87% der operierten Patienten von Brox et al. wurde eine Lobektomie durchgeführt, 12% wurden pneumektomiert. Bezogen auf den Therapieansatz betrug das relative 5-Jahres-Überleben innerhalb der Patienten über 80 Jahren mit NSCLC im Stadium I und II 52% für die Operations-Gruppe, 6% für Patienten mit konventioneller Bestrahlung und 2% für die diejenigen mit best supportive care (Brox et al. 2007). Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten im höheren Alter mit einem NSCLC im Frühstadium einen klaren Überlebensvorteil von einem kurativen Therapieansatz gegenüber abwartendem Verhalten haben. Aufgrund der oben genannten höheren Mortalitätsrate für ältere Patienten mit Bronchialkarzinomen im Stadium I nach OP und der in vielen Studien guten Verträglichkeit der Körperstereotaxie für Patienten mit aufgrund der Komorbiditäten bedingten inoperablen Lungentumoren im Frühstadium untersuchten Haasbeek et al. die Auswirkungen der hypofraktionierten Radiotherapie bei Patienten über 75 Jahren: Das Gesamtüberleben nach 1 und 3 Jahren belief sich auf jeweils 85,7% und 45,1%, das tumorspezifische Überleben betrug 89,2% nach einem und 72,6% nach drei Jahren (Haasbeek et al. 2010). Palma et al. führten einen direkten Vergleich zwischen Operation und Körperstereotaxie Ergebnisse bei Patienten über 75 Jahren mit Bronchialkarzinomen im Frühstadium durch. Beide Gruppen zeichneten sich durch ähnliche Tumorgröße und Patientencharakteristika aus. Mit Raten von jeweils 75% und 60% nach einem und drei Jahren nach Thorakotomie und 87% und 42% nach stereotaktischer Bestrahlung war das Gesamtüberleben für beide Gruppen vergleichbar. Jedoch wären nur 11% in der Radiotherapie-Gruppe überhaupt operabel gewesen (Palma et al. 2010). Shirvani et al. führten einen direkten Vergleich zwischen Operation, konventioneller Bestrahlung und stereotaktischer Bestrahlung bei älteren (>66 J.) Patienten mit Bronchialkarzinomen im Frühstadium durch. Insgesamt wurden 10923 Patienten eingeschlossen. Davon wurden 6,531 lobektomiert (58.9%), 1,277 eine sublobuläre Resektion (11.7%), 1,613 Patienten erhielten eine konventionelle Bestrahlung (14.8%), 1,378 best supportive care (12.6%) und 124 (1,1%) Patienten eine stereotaktische Bestrahlung. Die stereotaktische Bestrahlung war

mit der geringsten postinterventionellen Mortalität assoziiert, das Langzeitüberleben war längsten nach Lobektomie. Doch war die stereotaktische Strahlentherapie bezüglich Überleben mit der Lobektomie vergleichbar und sowohl der konventionellen Bestrahlung als auch dem abwartendem Verhalten deutlich überlegen (Shirvani et al. 2012).

Somit wäre bei einer Stereotaxie-Gruppe mit lauter potentiell operablen Patienten möglicherweise sogar noch bessere Gesamtüberlebensraten zu erwarten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass gerade ältere Patienten über 75 Jahre von einer kurativen hypofraktionierten Strahlentherapie deutlich profitieren.

In unserer Studie ergaben sich eine 5 Jahres-Gesamtüberlebensrate nach Strahlentherapie von 17%., andere Literaturergebnisse zur Körperstereotaxie geben 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 51,3% bei Lagerwaard et al. bis 69,5% nach 5 Jahren bei Onishi et al. (Lagerwaard et al. 2011, Onishi et al. 2011). In unserer Studie sind im Gegensatz zu den beiden im Vergleich aufgeführten Studien ein Großteil der Patienten inoperabel. Bei Lagerwaard et al. und Onishi et al. waren dagegen alle bestrahlten Patienten potentiell operabel. Hierdurch lässt sich der eklatante Unterschied der Gesamtüberlebensrate gut erklären.

Ein Vergleich der Überlebensraten nach Resektion, die von der Pneumektomie über Lobektomie bis hin zur Keilresektion reicht, mit der Körperstereotaxie ist schwierig. Die meisten Patienten wurden der Körperstereotaxie aufgrund ihrer Komorbiditäten als kurative Therapiealternative zur Operation zugeführt. Somit ist es fraglich, ob man die Gesamtüberlebensraten mit den Ergebnissen nach Operation vergleichen soll oder das tumorspezifische Überleben nach KST herangezogen werden soll. Zusätzlich ist ein Vergleich schwierig, da nur die wenigsten Studien zur hypofraktionierten Strahlentherapie überhaupt Überlebensraten nach 5 Jahren angeben. In keiner der gesichteten Studie konnte aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeit über 10-Jahres-Überlebensraten berichtet werden.

Zieht man zum Vergleich das tumorspezifische Überleben nach Strahlentherapie heran, ergibt sich Folgendes: In unserer Arbeit betrug das 5-Jahres-tumorspezifische Überleben 48%. Andere Studien berichten ein tumorspezifisches Überleben nach drei Jahren zwischen 72,5%. und 88% (Onishi et al. 2007, Ricardi et al. 2010). Diese Ergebnisse bewegen sich auf einem mit einer Operation vergleichbarem Niveau. Aufgrund der retrospektiven Natur der Studien ist ein direkter Vergleich der beiden Therapiemodalitäten trotz allem mit Vorsicht zu bewerten. Um die Operation und die Körperstereotaxie als kurative Behandlungsansätze sinnvoll vergleichen zu können und entsprechende Konsequenzen bezüglich des

Therapievorgehens ziehen zu können, sind prospektive, Studien - optimalerweise randomisierte- notwendig.

4.8.2 Posttherapeutische Mortalität

Ein wichtiger Punkt nach Operation ist die postoperative Mortalität. Insgesamt lag sie in der zu dieser Frage gesichteten Literatur je nach Resektionsausmaß und Alter der Patienten zwischen 2,0% und 5,8% bei Handy et al. (Martini et al. 1995, Adebonojo et al. 1999, Handy et al. 2002, Brokx et al. 2007). Meist beträgt sie 3% (Win et al. 2005, Kenny et al. 2008). Dabei steigt die postoperative Mortalität mit dem Alter an: Bei Osaki et al. betrug die postoperative Mortalität bei 50 bis 59-Jährigen 2,1% gegenüber 3,1% bei über 80-Jährigen (Osaki et al. 1994). Van Meerbeeck et al. konnten zeigen dass sich die postoperative Mortalität bei über 70-jährigen Patienten im Vergleich zu Patienten unter 60 Jahren verdoppelte und mit fortschreitendem Alter noch weiter auf Raten von bis zu 6,7% anzusteigt. Genauso konnte von Van Meerbeeck et al. belegt werden, dass die postoperative Mortalität mit dem Ausmaß an Parenchymverlust ansteigt. Je mehr Parenchym chirurgisch entfernt wurde, desto mehr stieg die postoperative Mortalität. Bei Van Meerbeeck et al. bewegte sich die postoperative Mortalitätsrate nach Resektionsausmaß zwischen 1,5% und 7,2% ($p < 0,01$), die größte Mortalität wiesen (rechtsseitige) Pneumektomien auf (Van Meerbeeck et al. 2002). Die postoperative Mortalität nach Keilresektion lag bei 0% bei Landreneau (Landreneau et al. 1997).

Auf die stereotaktische Strahlentherapie sind in der eigenen Erhebung und der gesichteten Literatur außer bei Fakiris et al. (7,1%), Le et al. (9,4%) und Timmerman et al. (8,6%). keine postinterventionellen Todesfälle zurückzuführen (s. Kapitel 4.7).

4.8.3 Rezidivrate nach Operation im Vergleich zur Körperstereotaxie

Bei Martini et al., die hauptsächlich Lobektomien vornahmen, kam es in 27% der Fälle zu einem Rezidiv bzw. Tumorprogress, wovon 20% Lokalrezidive, 8% Lymphknotenrezidive und 72% Fernmetastasen darstellten. Insgesamt traten bei Martini et al. also 5,4% Lokalrezidive, 2% Lymphknotenrezidive, und 19% Fernmetastasen auf. Demgegenüber entwickelten die Hälfte aller Patienten bei Martini et al. mit einer Segmentresektion bzw. einer Keilresektion Rezidive. Dabei haben laut Martini et al. T-Stadium und Tumorgröße einen signifikanten Effekt auf die Gesamt-Rezidivrate (Martini et al. 1995).

Demgegenüber steht bei den betrachteten Studien zur stereotaktischen Bestrahlung inklusiv der eigenen Publikation eine Lokalrezidivrate von 3%-14,3% (11% in der eigenen Arbeit), eine Lymphknotenrezidivrate von 5-12,9% (15% im eigenen Kollektiv) und eine Fernmetastasenrate zwischen 10%-31% (21% der eigenen Patienten). Die Körperstereotaxie

ist also bezüglich der Rezidivraten mit der Lobektomie durchaus vergleichbar. Bei der Körperstereotaxie treten etwas weniger Lokalrezidive als nach Lobektomie auf, dafür mehr Lymphknotenmetastasen bei vergleichbarem Anteil an Fernmetastasen. Die höhere lokale Kontrolle bei der Körperstereotaxie lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die stereotaktische Bestrahlung irreversible Schäden an der Tumorzelle selbst verursacht, so dass diese nach Bestrahlung möglicherweise andere Eigenschaften hat, während durch die Operation Tumorzellen „nur“ entfernt werden ohne auf deren Biologie einzuwirken. Bezüglich der Lymphknotenmetastasen ist es nachvollziehbar, dass aufgrund der Lymphknotendisektion befallene Lymphknoten besser identifiziert und entfernt werden können als durch Bestrahlung des Primärtumors ohne Bestrahlung der Lymphabflusswege. Beide positiven Aspekte sowohl eines chirurgischen Vorgehens wie einer Bestrahlung scheinen sich in ähnlichem Maße auf die Fernmetastasierung auszuwirken, da hier die Rate ungefähr vergleichbar ist. Die Keilresektion ist der Körperstereotaxie deutlich unterlegen

Die Lobektomie gilt laut dem Review von Smythe et al. und entsprechend anderen Autoren als das minimale Resektionsausmaß bei NSCLC, da eine Keilresektion im Vergleich mit einer Zunahme der Gesamt-Rezidivrate um bis zu 75%, zu einer Verdreifachung der Lokalrezidivrate, einer Zunahme der Fernmetastasierungsrate und damit mit einer Steigerung der Gesamtmortalität um bis zu 30% nach sich zieht (Ginsberg and Rubinstein 1995, Martini, et al. 1995, Landreneau et al. 1997, Smythe 2001).

Grills et al. führten einen direkten Vergleich der Körperstereotaxie mit der Keilresektion durch: Es handelte sich jeweils um Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen im Stadium I, die für eine Lobektomie nicht geeignet waren. Alle Patienten, die einer Bestrahlung zugeführt wurden, waren zudem medizinisch inoperabel. Nach der Radiotherapie traten deutlich weniger Lokalrezidive auf als nach Keilresektion (4% versus 20%). Nach dem chirurgischen Eingriff war das Gesamtüberleben etwas höher als nach der Körperstereotaxie, das tumorspezifische Überleben war jedoch gleich (Grills et al. 2010). Diese leichte Abweichung des Gesamtüberlebens lässt sich dadurch erklären, dass Patienten, die stereotaktisch bestrahlt wurden selbst für eine Keilresektion zu eingeschränkt waren. Betrachtet man diese Ergebnisse von Grills et al. sowie den indirekten Vergleich beider Therapiemodalitäten, kann man sagen, dass die Körperstereotaxie durchaus eine gleichwertige Behandlungsalternative zur Tumorresektion bei inoperablen Patienten mit Bronchialkarzinomen im Frühstadium darstellt.

4.8.4 Nebenwirkungen und Lebensqualität im Vergleich

Ein postoperatives Mortalitätsrisiko von 2,2%-5,8% wird bisher bei Aussicht auf dauerhafte Heilung als akzeptabel angenommen. Doch neben der mit dem Alter ansteigenden

Mortalitätsrate sollten auch Nebenwirkungen des Eingriffs und die postoperative Morbidität bedacht werden. Handy et al. stellten fest, dass die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus nach Tumorresektion bei NSCLC 8,1 +/- 6,0 Tage beträgt (Handy et al. 2002). Im Review von Palma et al. liegt sie zwischen acht und zwölf Tage. Davon liegen zwischen 10% und 90% der Operierten intermittierend auf der Intensivstation (Palma, et al. 2012). Laut Grills et al. bleiben Patienten postoperativ im Median 5 Tage stationär, jedoch werden 10% der Operierten innerhalb von 30 Tagen wieder eingeliefert (Grills et al. 2010). Nach dem Krankenhausaufenthalt kommen laut Handy et al. rund 2,3% der Patienten in ein Pflegeheim (Handy et al. 2002). Weiterhin erleiden 22% nach Operation schwerwiegende Komplikationen (Win et al. 2005). Bei Landreneau et al. stellten die meisten Komplikationen Pneumonien und respiratorische Insuffizienz dar. Die Komplikationsrate war mit dem Resektionsausmaß ansteigend (Landreneau et al. 1997). Häufige postoperative Komplikationen sind laut Grills et al mit jeweils 3% der Fälle postoperative Pneumonien oder Wundinfektionen, ein postoperatives Empyem oder Chylothorax bei je 2%, sowie bei 6% der Patienten auftretende Arrhythmien (Grills et al. 2010). Das gilt nicht nur für ältere Patienten über 75 Jahre sondern auch für Jüngere. Es kann also davon ausgegangen werden, dass das postoperative Komplikationsrisiko bei älteren Patienten sogar noch höher ist. Gerade bei älteren Patienten sollte daher die Indikation zur Operation zurückhaltend gestellt werden. Zumal es mit der Körperstereotaxie eine vergleichbare Therapiealternative gibt.

Kenny et al. führten eine interessante Studie zu Lebensqualität und Überleben von Patienten mit NSCLC im Stadium I und II nach erfolgter Operation durch. Sie war die erste Studie zur Lebensqualität nach kurativer Resektion, deren Nachbeobachtungszeitraum mehr als ein Jahr nach dem Eingriff umfasste. Sie konnte die gewonnenen Ergebnisse anderer Studien, laut derer die Lebensqualität und die Symptomausprägung nach anfänglicher Verschlechterung bei einem Großteil der Patienten innerhalb von sechs Monaten postoperativ wieder auf dem präoperativen Niveau waren (Dales et al. 1994, Win et al. 2005) nicht bestätigen. Kenny et al. fanden heraus, dass die Lebensqualität eines Großteils der operierten Patienten auch noch zwei Jahre nach dem Eingriff deutlich schlechter war als präoperativ (Kenny et al. 2008). Das Kollektiv umfasste zwei Gruppen: jene Patienten, die postoperativ im Rahmen der Nachsorge ein Rezidiv entwickelten gegenüber denjenigen Patienten, die nach der Operation während der gesamten Nachbeobachtung rezidivfrei blieben. Knapp die Hälfte (48 vs. 52%) der Patienten beider Gruppen äußerten nach der Resektion Thoraxschmerzen. Bei den Personen ohne Rezidiv nahmen diese laut Kenny et al. im Verlauf ab. Die physische Leistungsfähigkeit nahm kontinuierlich zu, erreichte jedoch nicht mehr das Ausgangsniveau vor der Tumorresektion. Bei der Rezidiv-Gruppe dagegen waren die Schmerzen hingegen progredient. Auch in einer entsprechenden Studie von Zieren et al. war die Lebensqualität nach Operation bei Patienten mit Tumorrezidiv deutlich

schlechter als bei solchen ohne Rezidiv (Zieren et al. 1996). Auch die Patienten in Studien von Handy et al. und von Schulte et al. hatten sechs Monate nach der chirurgischen Maßnahme noch Schmerzen sowie in einigen Bereichen noch Defizite (Handy et al. 2002, Schulte et al. 2009). Die Lebensqualität der in der Studie von Kenny et al. eingeschlossenen Personen wurde mittels HRQOL (Health-related-Quality-of-Life)-Fragebögen zu physischer und emotionaler Konstitution erfasst. Die Teilnehmer waren angehalten diese Fragebögen präoperativ, bei Entlassung, einen Monat und in der Folge alle vier Monate nach OP über zwei Jahre hinweg auszufüllen.

In einer Studie von Perttunen et al. wurden Patienten mit einer elektiven Thorakotomie vor und nach dem Eingriff zu Schmerzen im Thoraxbereich befragt. Der diesbezügliche Analgetika-Verbrauch wurde während den ersten 5 postoperativen Tagen genau dokumentiert. Nach drei, sechs und zwölf Monaten wurden die Patienten postalisch zu Thoraxschmerzen befragt. Nach drei, sechs und zwölf Monaten gaben laut Perttunen et al. jeweils 80%, 75% und 61% der Befragten Thoraxschmerzen an. In 3-5% der Fälle wurden diese als schwer bezeichnet. 50% der Patienten mit seit der Operation bestehenden chronischen Thoraxschmerzen sahen ihre täglichen Aktivitäten durch die Schmerzen beeinträchtigt (Perttunen et al. 1999).

Insgesamt haben Patienten laut den oben genannten Studien nach der Resektion eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Frühstadium bis zwei Jahre nach dem Eingriff noch merkliche Einschränkungen ihrer Lebensqualität, die auch bei rezidivfreien Patienten nicht mehr das Niveau vor der Operation erreicht.

Bei der Körperstereotaxie der Lunge treten akute Nebenwirkungen am häufigsten in Form von Müdigkeit, Hautreaktionen, leichter Zunahme von Dyspnoe oder Husten sowie Übelkeit auf. Das Auftreten von geringgradigen (Grad 1-2) akuten Nebenwirkungen rangiert in der eigenen Erhebung bei 65,3% und in der Literatur zwischen 14,6% bei Guckenberger et al. und über 100% bei Bral et al. (Kaskowitz et al. 1993, Alzahouri et al. 2005, Le et al. 2006, Lagerwaard et al. 2008, Guckenberger et al. 2009, Haasbeek et al. 2010, Ricardi et al. 2010, Bral et al. 2011, Lagerwaard et al. 2011) (siehe Kapitel 4.7.1 und Tabelle 23). Somit sind erst- und zweitgradige akute Begleiterscheinungen relativ häufig aber meist nur mild ausgeprägt und lassen sich in der Regel gut medikamentös beherrschen.

In unserer Arbeit lagen in 3,3% akute Nebeneffekte > 3. Grades vor, die Mortalität lag bei 0%. In der Literatur bewegen sich höhergradige akute Nebenwirkungen bei der Körperstereotaxie je nach Publikation zwischen 0,6% bei Guckenberger et al. und 17,5% bei Bral et al. Drei Studien berichten von lebensbedrohlichen Ereignissen nach Therapie (Le et al. 2006, Timmerman et al. 2006, Fakiris et al. 2009). Diese konnten jedoch nicht eindeutig

den ersten drei Monaten nach Bestrahlung und damit den Akuttoxizitäten zugeordnet werden. Bei Timmerman et al. beispielsweise verstarben Patienten infolge von Therapiekomplicationen innerhalb eines Zeitraums von 0,6 bis 19,5 Monaten nach Bestrahlung. Alle Todesfälle ereigneten sich bei hohen Bestrahlungsdosen, zentraler Lage, bei vorhandenen Zweitumoren, im Verlauf von Chemotherapien, nach Rebestrahlung oder Pneumektomien. Meist verstarben die Patienten infolge einer Pneumonie (Le et al. 2006, Timmerman et al. 2006, Fakiris et al. 2009). Aus diesen Todesfällen folgten Dosisanpassungen, insbesondere bei zentralen Tumoren. Unter Berücksichtigung dieser Dosisvorgaben besonders für zentrale Bronchialkarzinome kann die Strahlentherapie insgesamt als deutlich risikoärmerer Therapieansatz im Vergleich zum operativen Vorgehen gewertet werden.

Chronische Nebenwirkungen, also therapiebedingte Beschwerden, die innerhalb von 90 Tagen auftreten, sind bei der hypofraktionierten Bestrahlung der Lunge vor allem pneumonitische Reaktionen und andere pulmonale Beschwerden, Rippenfrakturen und chronische Thoraxwandschmerzen. Im eigenen Kollektiv wurden mit 68,5% der Patienten mit Ausnahme von Bral et al. (57,5%) von wesentlich mehr milden Einschränkungen als in der gesichteten Literatur berichtet, wo sie zwischen 3% bei Lagerwaard et al. und 15,6% bei Le et al. liegen. Die Rate der dritt- oder höhergradigen Begleiterscheinungen in der eigenen Arbeit entsprechen mit 3,3% wieder den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen, wo sie zwischen 0,6% bei Bral et al. und 9,6% bei Ricardi et al. der Patienten verzeichnet wurden (Kaskowitz et al. 1993, Le et al. 2006, Guckenberger et al. 2009, Ricardi et al. 2010, Bral et al. 2011, Lagerwaard et al. 2011).

Die stereotaktische Strahlentherapie wird in der Regel ambulant durchgeführt. Längere Krankenhaus- oder gar Intensivaufenthalte sind nicht beschrieben. Ebenso liegen keine Berichte über Pflegebedürftigkeit nach der Strahlentherapie vor.

Aufgrund der geringeren postinterventionellen Mortalität und deutlich niedrigeren Morbidität bei vergleichbarer Effektivität sollte daher bei alten bzw. multimorbiden Patienten die Körperstereotaxie einer Resektion vorgezogen werden. Die Strahlentherapie erweist sich in diesem Zusammenhang als risikoärmeres Verfahren, das ohne bedenkliches Risiko bei eingeschränkten Patienten angewendet werden kann.

Laut einer Studie von Cykert et al. sind Patienten gegenüber einer Operation eher abgeneigt, da sie die damit einhergehenden Risiken und einen Verlust der Eigenständigkeit befürchten. Angesichts eines Krebsleidens ohne Behandlungsalternativen sind viele jedoch bereit das Risiko einer Resektion einzugehen (Cykert et al. 2010). Heute sind die Betroffenen mit NSCLC bei ihrer Entscheidung für oder gegen eine Operation freier, da die

Körperstereotaxie eine alternative kurative Behandlungsoption beim Bronchialkarzinom im Frühstadium darstellt.

4.9 Salvage Resektion

Die stereotaktische Strahlentherapie liefert hervorragende Ergebnisse bezüglich der lokalen Tumorkontrolle und den Überlebensraten der Patienten, die sich auf dem Niveau einer chirurgischen Resektion bewegen. Bei einem Rezidiv nach Tumorresektion ist eine Bestrahlung eine mögliche Therapieoption. Inwieweit man bei Patienten, die beispielsweise eine Operation abgelehnt und eine Radiotherapie vorgezogen hatten, im Falle eines Lokalrezidivs nach Körperstereotaxie eine Salvage-Resektion durchführen kann, ist durch die Literatur nur in Fallberichten beschrieben. In der eigenen Arbeit konnte diese Frage nicht betrachtet werden, da eine Salvage-Operation bei keinem der betrachteten Patienten in Frage kam und entsprechend nicht durchgeführt werden konnte. Daher gibt es zu diesem Thema bisher kaum Daten in der Literatur, da die stereotaktische Strahlentherapie der Lunge primär bei medizinisch inoperablen Patienten durchgeführt wird und Operabilität des Patienten und des Lokalbefundes gewährleistet sein muss. Chen et al. fassten die Behandlungsergebnisse von 5 Patienten mit Bronchialkarzinom im Frühstadium zusammen. Alle 5 Patienten hatten initial eine Operation abgelehnt, weshalb sie stereotaktisch bestrahlt wurden. Im weiteren Verlauf hatten sie ein Lokalrezidiv entwickelt, das operiert wurde. Eine Operation war von Seiten der Lungenfunktion bedenkenlos möglich, da sich diese nach Strahlentherapie nur geringfügig bis gar nicht verschlechtert hatte. Es wurde jeweils eine Lobektomie mit Lymphknotendissektion durchgeführt. Der Eingriff konnte bei allen fünf Patienten komplikationslos durchgeführt werden. Intraoperativ zeigten sich keine nennenswerten Adhäsionen, weder im Bereich der Pleura noch im Mediastinum. Auch der postoperative Verlauf verlief komplikationslos. Das mediane Follow up betrug 27 Monate. Zum Zeitpunkt der Analyse waren alle fünf Patienten am Leben und lieferten keine Anzeichen eines Tumorrezidivs (Chen et al. 2010).

Auch drei Studienteilnehmer der Erhebung von Lagerwaard et al. erhielten bei Auftreten eines lokoregionalen Rezidiv nach stereotaktischer Bestrahlung eine Salvage-Lobektomie als kurative Therapiemaßnahme. Genauere Angaben zum intraoperativen Befund und zum Verlauf nach OP wurden nicht gemacht (Lagerwaard et al. 2011). Diese Erkenntnisse zeigen, dass grundsätzlich eine OP nach Strahlentherapie möglich ist.

5 Ausblick

Die Behandlung von primären Bronchialkarzinomen im Frühstadium stellt vor allem bei älteren Patienten mit vielen Komorbiditäten nach wie vor eine große Herausforderung dar.

Dabei weist die Körperstereotaxie, wie in dieser Arbeit erläutert, signifikante Vorteile gegenüber der konventionellen Strahlentherapie und der operativen Versorgung dieser primären Bronchialkarzinome bei medizinisch oder funktionell inoperablen Patienten auf. Daher sollte die Körperstereotaxie der Lunge bei älteren oder funktionell inoperablen Patienten mit Bronchialkarzinomen im Frühstadium Standard werden. Dennoch ist es dringend notwendig, dass die Rolle der Körperstereotaxie der Lunge bei der Therapieentscheidung in prospektiven Studien künftig noch klarer definiert und die Körperstereotaxie vor allem mit chirurgischen Verfahrensweisen im Rahmen von prospektiven Studien direkt verglichen wird. Hierbei sollten besonders die Endpunkte, Beobachtungszeiträume und Dosisvorgaben einheitlich definiert sowie die Vorerkrankungen und Nebenwirkungen entsprechend einem festgelegten Standard erfasst werden. Ein solcher prospektiver Vergleich wurde im Rahmen von Phase III-Studien, wie den ROSEL- und STARS-Trial versucht umzusetzen. Beide sind jedoch wegen schlechter Rekrutierung gescheitert (Andratschke 2012).

Weiterhin sollte angesichts der ebenfalls hypofraktionierten Protonentherapie bei primären Bronchialkarzinomen im Frühstadium mit lokalen Kontrollraten von über 80% nach 3 Jahren (Kanemoto et al. 2013) bzw. von bis über 90% nach 4 Jahren (Bush et al. 2013) ein direkter Vergleich der stereotaktischen Strahlentherapie mit der Protonentherapie angestrebt werden.

6 Zusammenfassung

92 Patienten mit histologisch gesichertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I wurden in diese monoinstitutionale retrospektive Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten war die Körperstereotaxie der primär kurative Therapieansatz, da die Patienten aufgrund ihres Alters, diverser kardiopulmonaler Komorbiditäten oder einer eingeschränkten Lungenreserve medizinisch oder funktionell inoperabel waren. Hinsichtlich der Primärtumorgröße, seiner Lokalisation, der Lungenfunktion oder des Allgemeinzustands des Patienten, ermittelt durch den Karnofsky-Index, gab es keine Einschränkungen.

Die im eigenen Kollektiv ermittelten Überlebensraten und die Dauer des progressionsfreien Intervalls stimmen weitgehend mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen überein. Nur einige wenige Studien verzeichnen deutlich längere tumorfreie Intervalle, was am ehesten auf Unterschiede in den Tumoreigenschaften, wie Histologie, Subtyp, Grading, und EGF-Rezeptor-Mutation zurückzuführen ist. Weiterhin könnte die unterschiedliche Anwendung adjuvanter und neoadjuvanter Chemotherapie eine Rolle spielen, die für unsere Patienten nicht angewandt wurde.

Isolierte Lymphknotenmetastasen traten in der eigenen Arbeit selten auf, was der aktuellen Studienlage entspricht. Aus diesem Grund kann auf eine Mitbestrahlung der Lymphabflusswege verzichtet werden. Als häufigste Tumormanifestation bei einem Rezidiv traten im eigenen Kollektiv Fernmetastasen auf, was sich mit den Ergebnissen der Literatur deckt.

Die lokale Kontrolle zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und tumorspezifische Überleben unserer Patienten: Patienten, die im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv entwickelten, lebten signifikant kürzer als Patienten, deren Tumoren über die gesamte Nachsorgedauer lokal kontrolliert waren. Für folgende Faktoren konnte in der eigenen Arbeit kein signifikanter Effekt für die Überlebensraten festgestellt werden: Karnofsky-Index, T-Stadium, GTV, Tumorlokalisation und PET-Staging. Der Einfluss einer histologischen Sicherung konnte bei 100% histologisch gesicherten Tumoren nicht untersucht werden und wurde nur in einer der gesichteten Publikationen überprüft. Es konnte kein signifikanter Einfluss einer feingeweblichen Sicherung auf das Gesamtüberleben belegt werden.

Einflussfaktoren, die in der eigenen Arbeit signifikant mit einer besseren lokalen Kontrolle korrelierten, waren das T-Stadium, das GTV und die Tumorlokalisation im Mediastinum.

- T-Stadium: Patienten mit T2-Tumoren hatten ein signifikant schlechteres lokalrezidivfreies Überleben als solche, die einen T1-Befund aufwiesen. Alle Lokalrezidive innerhalb unseres Kollektivs waren bei T2-Tumoren aufgetreten. Dieses Ergebnis lässt sich gut in die Literatur einbetten.
- GTV: Die lokale Kontrolle sank in unserem Kollektiv mit zunehmendem Tumolvolumen signifikant ab und deckt sich mit den Ergebnissen in der gesichteten Literatur. In der eigenen Erhebung zeigten Patienten mit zentral im Mediastinum gelegenen Tumoren ein deutlich schlechteres lokalrezidivfreies Intervall als Patienten mit peripher gelegenen Karzinomen. Der Einfluss der Tumorlokalisation auf die lokale Kontrolle wurde in nur einer der gesichteten Publikationen untersucht. Diese konnte keinen Unterschied feststellen.

Die Strahlentherapie wurde von den Patienten im vorliegenden Kollektiv sehr gut vertragen. Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet waren neben allgemeinen Beschwerden wie Abgeschlagenheit die häufigsten angegebenen akuten Beschwerden und von vorübergehender Natur. Die eigenen Ergebnisse bezüglich der akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie lassen sich gut in die aktuelle Studienlage einbetten. Erst- und zweitgradige akute Begleiterscheinungen sind demnach durchaus häufig, führen aber zu keiner

wesentlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Höhergradige (Grad 3-5) akute Beschwerden hingegen treten selten auf.

Die Pneumonitis stellte in der eigenen Arbeit neben der Verschlechterung der Dyspnoe die wichtigste und häufigste chronische Nebenwirkung bei der Körperstereotaxie der Lunge dar. Bei der Hälfte der eigenen Patienten war sie zumindest radiologisch nachweisbar, klinische Symptome verursachte sie jedoch nur in einem Drittel der Fälle, Beatmungs-oder Todesfälle ließen sich jedoch nicht darauf zurückführen. Im eigenen Kollektiv hatten die meisten Patienten, die eine Verschlechterung der Dyspnoe angaben, eine COPD, so dass eine Verschlechterung der Symptomatik nicht eindeutig auf eine Pneumonitis zurückzuführen war. Andere Studien berichten einerseits von deutlich weniger Pneumonitis-Fällen, andererseits jedoch auch von einer beachtlichen Rate (8,6% bei Timmerman et al.) an Todesfällen. Einige Studien kamen zu dem Schluss dass eine Volumen-Dosis-Beziehung, weibliches Geschlecht und eine geringe FEV1 für eine zumindest geringgradige Pneumonitis prädestinieren. Über die Wahrscheinlichkeit eine Pneumonitis bei Lungenvorerkrankungen herrscht in der Literatur aktuell noch keine Einigkeit.

Auffällig ist, dass im eigenen Kollektiv mit 68,5% mehr Patienten milde chronische Einschränkungen angeben als in der gesichteten Literatur. Die Rate der dritt- oder höhergradigen chronischen Begleiterscheinungen in der eigenen Arbeit entspricht jedoch wieder den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen. Möglicherweise sind diese Unterschiede bezüglich der chronischen Nebenwirkungen darauf zurückzuführen, dass in vielen anderen Studien kaum Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades aufgeführt werden und wenn sie erfasst werden der Fokus auf höhergradige therapie- und lebensgefährdende Toxizitäten gerichtet wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde weiterhin der Stellenwert des PET-CTs für das Staging und damit die Therapieentscheidung überprüft. Die Überlebensraten unserer Patienten ohne PET-CT war wider Erwarten nicht schlechter als das der Patienten mit PET-Staging, was sich am ehesten auf eine positive Selektion der nicht mittels PET-gestagten Patienten zurückführen lässt. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die in unserer Arbeit kein PET erhielten, konnte keine Signifikanz im Vergleich zwischen PET und kein PET für das Outcome der Patienten erreicht werden. Demgegenüber steht ein negativ prädiktiver Wert von 97% des PET-CTs in der Literatur. Ohne Anreicherungen im PET sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 97% ein regionaler Lymphknotenbefall ausgeschlossen werden. Folglich hat das PET einen hohen Stellenwert für Nichtkleinzeller im Frühstadium, da so häufig auf weitere diagnostische Maßnahmen wie eine Mediastinoskopie bei Diagnosestellung bzw. einer Biopsie im Verlauf verzichtet werden kann.

Zusätzlich wurde in dieser Arbeit versucht, die optimale Gesamtdosis anhand der BED für die hypofraktionierten Strahlentherapie von Lungentumoren zu ermitteln. Dies konnte ausschließlich anhand der Literatur zu diesem Thema erfolgen, da in der eigenen Arbeit die BED nicht berechnet wurde. Für eine optimale Tumorkontrolle scheinen laut Literatur biologische Effektivdosen von mindestens 83,2Gy bis 146Gy notwendig zu sein, ab einer BED >146Gy ist die Gefährdung der Patienten durch eine relativ hohe Toxizität zu beachten. Für T1-Tumoren erscheint eine mittelhohe BED (83,2-106Gy) sinnvoll, während eine mittelhohe bis hohe BED (106-146Gy) bei T2 Tumoren sinnvoller erscheint.

Auch die chirurgische Tumorresektion wurde in dieser Erhebung anhand entsprechender Literatur, v.a. im Vergleich zur hypofraktionierten Strahlentherapie beleuchtet. Laut der gesichteten Publikation zur chirurgischen Therapie des Bronchialkarzinoms beeinflusst das Ausmaß der Resektion das Überleben der Patienten. Demzufolge überleben Patienten mit größerem Resektionsausmaß bis zur Lobektomie signifikant länger als Patienten mit geringerem Resektionsausmaß. Weiterhin fand man heraus, dass das Resektionsausmaß mit steigendem Alter deutlich regredient ist und das Patientenalter unabhängig vom Resektionsausmaß mit einer geringeren Überlebensdauer assoziiert ist.

Die Daten zum tumorspezifischen Überleben nach Körperstereotaxie bewegen sich auf dem Niveau der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach Operation. Das T-Stadium scheint bei den kurativen Therapiemodalitäten wie der chirurgischen Resektion und der Körperstereotaxie für das postinterventionelle Überleben eine Rolle zu spielen. Die postoperative Mortalität lag in der Literatur je nach Resektionsausmaß und Alter der Patienten zwischen 2,0% und 5,8%. Dabei konnte gezeigt werden, dass die postoperative Mortalität sowohl mit dem Alter als auch mit dem Ausmaß des Parenchymverlusts ansteigt. Auf die stereotaktische Strahlentherapie sind in der eigenen Erhebung und der gesichteten Literatur außer bei drei Publikationen keine Todesfälle zurückzuführen. Die chirurgische Resektion eines Bronchialkarzinoms ist also nicht nur mit einer deutlich höheren Mortalität sondern auch mit einer höheren Morbidität und Nebenwirkungsrate, deutlich längeren Krankenhausaufenthalten und einem höheren Verlust an Lebensqualität nach Therapie assoziiert. Somit ist die Körperstereotaxie insbesondere bei älteren oder grenzwertig operablen Patienten eine Therapiealternative, die diesen Patienten angeboten werden sollte.

7 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Gesamtüberleben | 28 |
| Abbildung 2: Tumorspezifisches Überleben..... | 30 |
| Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Ereignis „lokale Kontrolle“ | 31 |
| Abbildung 4: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Ereignis „lokale Kontrolle“ | 32 |
| Abbildung 5: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Ereignis „T-Stadium“ | 34 |
| Abbildung 6: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Ereignis „GTV“ | 35 |
| Abbildung 7: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Ereignis „Lokalisation im Mediastinum“ | 36 |

8 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Ausprägungsgrad chronischer Nebenwirkungen an der Lunge gemäß den RTOG/EORTC Kriterien (NCI)..... | 17 |
| Tabelle 2: Spezifikation der Risikoorgandosen (außer Lunge) entsprechend einer Literaturrecherche Heidelberger Daten für Einzeitbestrahlung sowie der derzeit laufenden prospektiven Studien zur Bestrahlung in drei Fraktionen à 20Gy (RTOG-0236-Studie) und vier Fraktionen á 12Gy (japanische JCOG-0403-Studie). | 20 |
| Tabelle 3: Vorerkrankungen der Studienpatienten..... | 23 |
| Tabelle 4: Altersverteilung der Studienpatienten | 24 |
| Tabelle 5: Beurteilung des Allgemeinzustands durch den Karnofsky-Index | 24 |
| Tabelle 6: Histologische Subtypen des Primärtumors..... | 25 |
| Tabelle 7: Lokalisation und T-Stadium des Primärtumors | 26 |
| Tabelle 8: Tumolvolumen des Primärtumors | 26 |
| Tabelle 9: Applizierte Gesamtdosen, Einzeldosen und Anzahl der Fraktionen der Studienpatienten . | 27 |
| Tabelle 10: Nachbeobachtungszeitraum von weniger als 6 Monaten..... | 27 |
| Tabelle 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussgrößen..... | 29 |
| Tabelle 12: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit verschiedener Tumoreigenschaften | 30 |
| Tabelle 13: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom T-Stadium | 33 |
| Tabelle 14: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom GTV | 34 |
| Tabelle 15: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius..... | 35 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 16: Progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen | 36 |
| Tabelle 17: Ort des ersten Rezidivs und Todesursache..... | 38 |
| Tabelle 18: Therapiemaßnahme beim ersten Rezidiv bzw. bei Progress..... | 38 |
| Tabelle 19: Häufigkeit aller akut aufgetretenen Nebenwirkungen..... | 40 |
| Tabelle 20: Chronische Nebenwirkungen | 41 |
| Tabelle 21: Zunahme der Dyspnoe im Verlauf des Follow up..... | 42 |
| Tabelle 22: Übersicht über die Ergebnisse der wichtigsten Studien zur stereotaktischen Strahlentherapie von 2005 bis 2011 | 44 |
| Tabelle 23: Übersicht der akut aufgetretenen Nebenwirkungen der eigenen Arbeit im Vergleich zur Literatur..... | 64 |
| Tabelle 24: Übersicht der chronischen Nebenwirkungen der eigenen Arbeit im Vergleich zur Literatur | 65 |

9 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| AJCC | American Joint Commission on Cancer |
| BED | Biologisch effektive Dosis |
| CR | Complete Remission |
| CT | Computertomographie |
| CTC | Common Toxicity Criteria |
| CTCAE | Common Terminology Criteria of Adverse Events |
| CTV | Clinical target volume |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease/chronisch obstruktive Lungenkrankheit |
| DEGRO | Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. |
| DVH | Dosis-Volumen-Histogramm |
| ED | Einzel dosis |
| EGFR | Epidermal growth factor Receptor/epidermaler |

| | |
|---------|---|
| | Wachstumsfaktor-Rezeptor |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| EPID | Electric Portal Imaging Device |
| ESRT | Extrakranielle stereotaktische Radiotherapie |
| FDG-PET | Flourdesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie |
| GD | Gesamtdosis |
| GTV | Gross tumor volume |
| Gy | Gray |
| HFSRT | Hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie |
| HQRQL | Health-Related Quality of Life |
| IGRT | Image Guided Radiotherapy |
| IMRT | Intensity modulated Radiotherapy/Intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| LINAC | Linear accelerator/Linearbeschleuniger |
| MRI | Klinikum rechts der Isar |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NCI | National Cancer Insitute |
| NED | No evidence of disease |
| NSCLC | Non-small-cell lung cancer/nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom |
| NTD | Normalized total dose |
| OP | Operation |
| PD | Progression of disease |

| | |
|--------------------|--|
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PR | Partial Remission |
| Py | Packyears/Packungsjahre |
| PZV / PTV | Planungszielvolumen/planning target volume |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| RTX | Radiotherapie |
| SBRT | Stereotactic Body Radiation Therapy |
| SD | Stable disease |
| SRS | Stereotaktische Radiochirurgie |
| TNF α/β | Tumor Nekrose Faktor alpha/beta |
| vs. | versus |
| VEGFR | Vascular endothelial growth factor |
| VMAT | Volumetric Modulated Arc Therapy |
| WHO | World Health Organisation |

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Böhmer

Vorname: Eva-Maria

Geburtsdatum/-ort: 29.05.1985 in Ingolstadt

Anschrift: Hofackerstr. 92
79100 Freiburg

Familienstand: ledig

Schulbildung

| | |
|-----------|---------------------------------|
| 1992-1996 | Volksschule Friedrichshofen |
| 1996-2005 | Katharinen-Gymnasium Ingolstadt |
| Abschluß: | Allgemeine Hochschulreife |

Hochschulbildung

| | |
|------------|--|
| 2005- 2007 | Studium der Humanmedizin an der LMU und TU München |
| 2007 | Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 2007-2011 | Studium der Humanmedizin an der TU München |
| 2011 | Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung |

Praktisches Jahr

| | |
|-----------|---|
| 2010 | Chirurgie, Klinikum rechts der Isar München & Ho Chi Minh Vietnam |
| 2010/2011 | Innere Medizin, Klinikum Bogenhausen München |
| 2011 | Gynäkologie, Klinikum rechts der Isar München |

Berufliche Tätigkeit

| | |
|-------------------------|---|
| Mai 2012 – Oktober 2015 | Assistenzärztin in der II. Medizinischen Klinik (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie) des Universitätsklinikums Freiburg |
|-------------------------|---|

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. M. Molls, ehem. Chefarzt der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikum rechts der Isar München danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Herrn PD Dr. med. N. Andratschke danke ich für die intensive und unermüdliche Hilfe in allen inhaltlichen und organisatorischen Fragen und seine vielen, wertvollen Anregungen zur Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meinem langjährigen Partner, Reinhard Roth, die mich in meinem medizinischen Werdegang immer unterstützt haben.

12 Literaturverzeichnis

- Adebonojo, S. A., A. N. Bowser, D. M. Moritz and P. C. Corcoran (1999). "Impact of revised stage classification of lung cancer on survival: a military experience." Chest **115**(6): 1507-1513.
- Alzahouri, K., C. Lejeune, M. C. Woronoff-Lemsi, P. Arveux and F. Guillemin (2005). "Cost-effectiveness analysis of strategies introducing FDG-PET into the mediastinal staging of non-small-cell lung cancer from the French healthcare system perspective." Clin Radiol **60**(4): 479-492.
- Andratschke, N. (2012): "Stereotactic ablative radiotherapy for inoperable stage I NSCLC." Lancet Oncol **13**(8): 746-748.
- Baumann, P., 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 (2009). "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): 3290-3296.
- Blomgren, H., I. Lax, I. Naslund and R. Svanstrom (1995). "Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients." Acta Oncol **34**(6): 861-870.
- Borst, G. R., M. Ishikawa, J. Nijkamp, M. Hauptmann, H. Shirato, R. Onimaru, M. M. van den Heuvel, J. Belderbos, J. V. Lebesque, J. J. Sonke (2009). "Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy." Radiother Oncol **91**(3): 307-313
- Bradley, J. (2005). "A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group." Semin Oncol **32**(2 Suppl 3): S111-113.
- Bradley, J. D., I. El Naqa, R. E. Drzymala, M. Trovo, G. Jones and M. D. Denning (2010). "Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of failure is distant." Int J Radiat Oncol Biol Phys **77**(4): 1146-1150.
- Bral, S., T. Gevaert, N. Linthout, H. Versmessen, C. Collen, B. Engels, D. Verdries, H. Everaert, N. Christian, M. De Ridder and G. Storme (2011). "Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a Phase II trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **80**(5): 1343-1349.
- Brokx, H. A., O. Visser, P. E. Postmus and M. A. Paul (2007). "Surgical treatment for octogenarians with lung cancer: results from a population-based series of 124 patients." J Thorac Oncol **2**(11): 1013-1017.
- Bush ,D.A., G. Cheek, S. Zaheer, J. Wallen, H. Mirshahidi, A. Katerelos , R. Grove, J.D Slater (2013). "High-dose hypofractionated proton beam radiation therapy is safe and effective for central and peripheral early-stage non-small cell lung cancer: results of a 12-year experience at Loma Linda University Medical Center." Int J Radiat Oncol Biol Phys **86** (5):964-968.
- Chang, J. Y., P. A. Balter, L. Dong, Q. Yang, Z. Liao, M. Jeter, M. K. Bucci, M. F. McAleer, R. J. Mehran, J. A. Roth and R. Komaki (2008). "Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **72**(4): 967-971.
- Chen, F., Y. Matsuo, A. Yoshizawa, T. Sato, H. Sakai, T. Bando, K. Okubo, K. Shibuya and H. Date (2010). "Salvage lung resection for non-small cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy in initially operable patients." J Thorac Oncol **5**(12): 1999-2002.
- Cheung, P. C., K. E. Sixel, R. Tirona and Y. C. Ung (2003). "Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC)." Int J Radiat Oncol Biol Phys **57**(5): 1437-1442.
- Claude L., D. Perol, C. Ginestet, L. Falchero, D. Arpin, M. Vincent, I. Martel, S. Horminal, J. F. Cordier, C. Carrie (2004). " A propective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer. Clinical and dosimetric factors analysis" Radiother Oncol **71** (2): 175-181.

Cykert, S., P. Dillworth-Anderson, M. H. Monroe, P. Walker, F.R Mc Guire, G. Corbie-Smith, L.J. Edwards, A. Jones Bunton (2010). Factors Associated with decisions to undergo surgery among patients with newly diagnosed early-stage lung cancer" *JAMA* **303**(23): 2368-2376.

Dales, R. E., R. Belanger, F. M. Shamji, J. Leech, A. Crepeau and H. J. Sachs (1994). "Quality-of-life following thoracotomy for lung cancer." *J Clin Epidemiol* **47**(12): 1443-1449.

Dominioni, L., A. Imperatori, F. Rovera, A. Ochetti, G. Torrighiotti and M. Paolucci (2000). "Stage I nonsmall cell lung carcinoma: analysis of survival and implications for screening." *Cancer* **89**(11 Suppl): 2334-2344.

DEGRO: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie: Leitlinie der DEGRO "Extrakranielle stereotaktische Strahlentherapie" von September 2006, zitiert am 18.02.14 URL: http://www.degro.org/dav/html/download/pdf/ESRT_Leitlinie.pdf

Dudeck, J., Ed. (1999). Basisdokumentation für Tumorkranke. Qualitätssicherung in der Onkologie, Zuckschwerdt.

Fakiris, A. J., R. C. McGarry, C. T. Yiannoutsos, L. Papiez, M. Williams, M. A. Henderson and R. Timmerman (2009). "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): 677-682.

Farrell, M. A., H. P. McAdams, J. E. Herndon and E. F. Patz, Jr. (2000). "Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease." *Radiology* **215**(3): 886-890.

Finlayson, E. Z. Fan and J.D. Birkmeyer (2007). "Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: A national study". *J. Am. Coll Sur* **205**(6): 729-734

Fischer B, U. Lassen, J. Mortensen, S. Larsen, A. Loft, A. Bertelsen, J. Ravn, P. Clementsen, A. Hogholm, 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. Hojgaard (2009). "Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET-CT" *NEJM* **361**: 32-29

Gdeedo, A., P. Van Schil, B. Corthouts, F. Van Mieghem, J. Van Meerbeeck and E. Van Marck (1997). "Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging." *Eur Respir J* **10**(7): 1547-1551.

Ginsberg, R. J. and L. V. Rubinstein (1995). "Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group." *Ann Thorac Surg* **60**(3): 615-622; discussion 622-613.

Goeckenjan, G., H. Sitter, M. Thomas, D. Branscheid, M. Flentje, F. Griesinger, N. Niederle, M. Stuschke, T. Blum, K. M. Deppermann, J. H. Ficker, L. Freitag, A. S. Lubbe, T. Reinhold, E. Spath-Schwalbe, D. Ukena, M. Wickert, M. Wolf, S. Andreas, T. Auberger, R. P. Baum, B. Baysal, J. Beuth, H. Bickeboller, A. Bocking, R. M. Bohle, I. Bruske, O. Burghuber, N. Dickgreber, S. Diederich, H. Dienemann, W. Eberhardt, S. Eggeling, T. Fink, B. Fischer, M. Franke, G. Friedel, T. Gauler, S. Gutz, H. Hautmann, A. Hellmann, D. Hellwig, F. Herth, C. P. Heussel, W. Hilbe, F. Hoffmeyer, M. Horneber, R. M. Huber, J. Hubner, H. U. Kauczor, K. Kirchbacher, D. Kirsten, T. Kraus, S. M. Lang, U. Martens, A. Mohn-Staudner, K. M. Muller, J. Muller-Nordhorn, D. Nowak, U. Ochmann, B. Passlick, I. Petersen, R. Pirker, B. Pokrajac, M. Reck, S. Riha, C. Rube, A. Schmittel, N. Schonfeld, W. Schutte, M. Serke, G. Stamatis, M. Steingraber, M. Steins, E. Stoelben, L. Swoboda, H. Teschler, H. W. Tessen, M. Weber, A. Werner, H. E. Wichmann, E. Irlinger Wimmer, C. Witt and H. Worth (2010). "[Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]." *Pneumologie* **64 Suppl 2**: e1-164.

Goya, T., H. Asamura, H. Yoshimura, H. Kato, K. Shimokata, R. Tsuchiya, Y. Sochara, T. Miya and E. Miyaota (2005). "Prognosis of 6644 preselected non-small cell lung cancers in Japan: A Japanese lung cancer registry study." *Lung Cancer* **50**(2): 227-234.

Grills, I. S., V. S. Mangona, R. Welsh, G. Chmielewski, E. McInerney, S. Martin, J. Wloch, H. Ye and L. L. Kestin (2010). "Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer." *J Clin Oncol* **28**(6): 928-935.

Guckenberger, M., J. Wulf, G. Mueller, T. Krieger, K. Baier, M. Gabor, A. Richter, J. Wilbert and M. Flentje (2009). "Dose-response relationship for image-guided stereotactic body

radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **74**(1): 47-54.

Guckenberger M., M. Allgäuer, S. Appold, K. Dieckman, I. Ernst, U. Ganswindt, R. Holy, U. Nestle, M. Nevinny-Strickel, S. Semran, F. Sterzing, A. Wittig and N. Andratschke (2013). "Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer in Routine Clinical Practice. A Patterns-of Care and Outcome Analysis." J Thorac Oncol **8**(8): 1050-1058.

Haasbeek, C. J., F. J. Lagerwaard, M. E. Antonisse, B. J. Slotman and S. Senan (2010). "Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy." Cancer **116**(2): 406-414.

Handy, J. R., Jr., J. W. Asaph, L. Skokan, C. E. Reed, S. Koh, G. Brooks, E. C. Douville, A. C. Tsen, G. Y. Ott and G. A. Silvestri (2002). "What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery." Chest **122**(1): 21-30.

Hanley, J., M. M. Debois, D. Mah, G. S. Mageras, A. Raben, K. Rosenzweig, B. Mychalczak, L. H. Schwartz, P. J. Gloeggler, W. Lutz, C. C. Ling, S. A. Leibel, Z. Fuks and G. J. Kutcher (1999). "Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **45**(3): 603-611.

Hata, M., K. Tokuyue, K. Kagei, S. Sugahara, H. Nakayama, N. Fukumitsu, T. Hashimoto, M. Mizumoto, K. Ohara and Y. Akine (2007). "Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **68**(3): 786-793.

Henschke, C. I., D. I. McCauley, D. F. Yankelevitz, D. P. Naidich, G. McGuinness, O. S. Miettinen, D. M. Libby, M. W. Pasmantier, J. Koizumi, N. K. Altorki and J. P. Smith (1999). "Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening." Lancet **354**(9173): 99-105.

Henschke, C. I., D. F. Yankelevitz, D. M. Libby, M. W. Pasmantier, J. P. Smith and O. S. Miettinen (2006). "Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening." N Engl J Med **355**(17): 1763-1771.

Hicks, R. J., V. Kalff, M. P. MacManus, R. E. Ware, A. Hogg, A. F. McKenzie, J. P. Matthews and D. L. Ball (2001). "(18)F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer." J Nucl Med **42**(11): 1596-1604.

Hirsch, F. R., A. Spreafico, S. Novello, M. D. Wood, L. Simms and M. Papotti (2008). "The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review." J Thorac Oncol **3**(12): 1468-1481.

Hof, H., M. Muentner, D. Oetzel, A. Hoess, J. Debus and K. Herfarth (2007). "Stereotactic single-dose radiotherapy (radiosurgery) of early stage nonsmall-cell lung cancer (NSCLC)." Cancer **110**(1): 148-155.

ICRU (1993). ICRU-Report 50 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy.

ICRU (1999). ICRU-Report 62 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU-50 Report).

Kanemoto A., T. Okumura, H. Ishikawa, M. Mizumoto, Y. Oshiro, K. Kurishima, S. Homma, T. Hashimoto, A. Ohkawa, H. Numajiri, T. Ohno, T. Moritake, K. Tsuboi, T. Sakae, h. Sarukai (2013). "Outcomes and prognostic factors of recurrence after high dose proton beam therapy for centrally and peripherally located stage I non-small-cell lung cancer." Clin Lung Cancer, in press, corrected proof.

Karnofsky, D. and J. Burchenal (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer In: Macleod, C. (ed.) Evaluation of Chemotherapeutics Agents. Columbia Univ Press.

Kaskowitz, L., M. V. Graham, B. Emami, K. J. Halverson and C. Rush (1993). "Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **27**(3): 517-523.

Kenny, P. M., M. T. King, R. C. Viney, M. J. Boyer, C. A. Pollicino, J. M. McLean, M. J. Fulham and B. C. McCaughan (2008). "Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non small-cell lung cancer." J Clin Oncol **26**(2): 233-241.

Kimura, T., K. Matsuura, Y. Murakami, Y. Hashimoto, M. Kenjo, Y. Kaneyasu, K. Wadasaki, Y. Hirokawa, K. Ito and M. Okawa (2006). "CT appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers?" Int J Radiat Oncol Biol Phys **66**(2): 483-491

Kini, V. R., S. S. Vedam, P. J. Keall, S. Patil, C. Chen and R. Mohan (2003). "Patient training in respiratory-gated radiotherapy." Med Dosim **28**(1): 7-11.

Komaki, R., L. Milas, J. Y. Ro, T. Fujii, P. Perkins, P. Allen, C. R. Sikes, C. F. Mountain and N. G. Ordonez (1998). "Prognostic biomarker study in pathologically staged N1 non-small cell lung cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **40**(4): 787-796.

Kotsakis, A., S. Yousem and S. Gadgeel (2010). "Is Histologic Subtype Significant in the Management of NSCLC?" The Open Lung Cancer Journal **3**: 66-72.

Kris, M. G., R. B. Natale, R. S. Herbst, T. J. Lynch, Jr., D. Prager, C. P. Belani, J. H. Schiller, K. Kelly, H. Spiridonidis, A. Sandler, K. S. Albain, D. Cella, M. K. Wolf, S. D. Averbuch, J. J. Ochs and A. C. Kay (2003). "Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial." JAMA **290**(16): 2149-2158.

Lagerwaard, F. J., C. J. Haasbeek, E. F. Smit, B. J. Slotman and S. Senan (2008). "Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **70**(3): 685-692.

Lagerwaard, F. J., N. E. Versteegen, C. J. Haasbeek, B. J. Slotman, M. A. Paul, E. F. Smit and S. Senan (2011). "Outcomes of Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients with Potentially Operable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys.

Landreneau, R. J., D. J. Sugarbaker, M. J. Mack, S. R. Hazelrigg, J. D. Luketich, L. Fetterman, M. J. Liptay, S. Bartley, T. M. Boley, R. J. Keenan, P. F. Ferson, R. J. Weyant and K. S. Naunheim (1997). "Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer." J Thorac Cardiovasc Surg **113**(4): 691-698; discussion 698-700.

Lardinois D., W. Weder, T.F. Hany, E. M. Kamel S. Korom, B. Seifert. G.K. von Schulthess and H. C. Steinert (2003). " Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with integrated Positron-Emission Tomography and Computed Tomography" N Eng J Med **348**: 2500-2507.

Le, Q. T., B. W. Loo, A. Ho, C. Cotrutz, A. C. Koong, H. Wakelee, S. T. Kee, D. Constantinescu, R. I. Whyte and J. Donington (2006). "Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors." J Thorac Oncol **1**(8): 802-809.

Lee, S. W., E. K. Choi, H. J. Park, S. D. Ahn, J. H. Kim, K. J. Kim, S. M. Yoon, Y. S. Kim and B. Y. Yi (2003). "Stereotactic body frame based fractionated radiosurgery on consecutive days for primary or metastatic tumors in the lung." Lung Cancer **40**(3): 309-315.

Martini, N., M. S. Bains, M. E. Burt, M. F. Zakowski, P. McCormack, V. W. Rusch and R. J. Ginsberg (1995). "Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer." J Thorac Cardiovasc Surg **109**(1): 120-129.

Mery, C. M., A. N. Pappas, R. Bueno, Y. L. Colson, P. Linden, D. J. Sugarbaker and M. T. Jaklitsch (2005). "Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database." Chest **128**(1): 237-245.

Molina, J. R., P. Yang, S. D. Cassivi, S. E. Schild and A. A. Adjei (2008). "Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship." Mayo Clin Proc **83**(5): 584-594.

Mountain, C. F. (1997). "Revisions in the International System for Staging Lung Cancer." Chest **111**(6): 1710-1717.

Naruke, T., T. Goya, R. Tsuchiya and K. Suemasu (1988). "Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system." J Thorac Cardiovasc Surg **96**(3): 440-447.

NCI, National Cancer Institute, CTEP, Cancer Therapy Evaluation Program "Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3 (CTCAE)" Publish Date: August 9, 2006, URL: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf, Stand 20.02.2014.

Nesbitt, J. C., J. B. Putnam, Jr., G. L. Walsh, J. A. Roth and C. F. Mountain (1995). "Survival in early-stage non-small cell lung cancer." *Ann Thorac Surg* **60**(2): 466-472.

Nieder, C., N. Wiedenmann, N. Andratschke and M. Molls (2006). "Current status of angiogenesis inhibitors combined with radiation therapy." *Cancer Treat Rev* **32**(5): 348-364.

Onishi, H., H. Shirato, Y. Nagata, M. Hiraoka, M. Fujino, K. Gomi, K. Karasawa, K. Hayakawa, Y. Niibe, Y. Takai, T. Kimura, A. Takeda, A. Ouchi, M. Hareyama, M. Kokubo, T. Kozuka, T. Arimoto, R. Hara, J. Itami and T. Araki (2011). "Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery?" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **81**(5): 1352-1358.

Onishi, H., H. Shirato, Y. Nagata, M. Hiraoka, M. Fujino, K. Gomi, Y. Niibe, K. Karasawa, K. Hayakawa, Y. Takai, T. Kimura, A. Takeda, A. Ouchi, M. Hareyama, M. Kokubo, R. Hara, J. Itami, K. Yamada and T. Araki (2007). "Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study." *J Thorac Oncol* **2**(7 Suppl 3): S94-100.

Osaki, T., T. Shirakusa, M. Kodate, R. Nakanishi, T. Mitsudomi and H. Ueda (1994). "Surgical treatment of lung cancer in the octogenarian." *Ann Thorac Surg* **57**(1): 188-192; discussion 192-183.

Paez, J.G., P. A. Jänne, J. C. Lee, S. Tracy, H. Greulich, S. Gabriel P. Herman, F.J. Kaye, N. Lindeman, T. J. Boggon, K. Naoki, H. Sasaki, Y. Fujii, M.J. Eck, W.R. Sellers, B.E. Johnson, M. Meyerson (2004). EGFR Mutations in Lung Cancer: "Correlations with Clinical Response to Gefitinib Therapy." *Science* **304**(5676): 1497-1500.

Palma, D., F. Lagerwaard, G. Rodrigues, C. Haasbeek and S. Senan (2012). "Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82**(3): 1149-1156.

Palma, D., O. Visser, F. J. Lagerwaard, J. Belderbos, B. J. Slotman and S. Senan (2010). "Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis." *J Clin Oncol* **28**(35): 5153-5159.

Paludan, M., A. Traberg Hansen, J. Petersen, C. Grau, M. Hoyer (2006). "Aggravation of dyspnea in stage I non-small-cell lung cancer patients following stereotacticbody radiotherapy: Is there a dose-volume dependency?" *Acta Oncol* **45**(7): 818-822.

Perttunen, K., T. Tasmuth and E. Kalso (1999). "Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study." *Acta Anaesthesiol Scand* **43**(5): 563-567.

Qiao, X., O. Tullgren, I. Lax, F. Sirzen and R. Lewensohn (2003). "The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer." *Lung Cancer* **41**(1): 1-11.

Ricardi, U., A. R. Filippi, A. Guarneri, F. R. Giglioli, P. Ciammella, P. Franco, C. Mantovani, P. Borasio, G. V. Scagliotti and R. Ragona (2010). "Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial." *Lung Cancer* **68**(1): 72-77.

Robnett, T.J., M. Machtay, E.F. Vines, M. G. Mc Kenna, K.m. Algazy and WG Mc Kenna (2000)"Factors predicting severen radiation pneumonitis in patients recieving definitive chemoradiation for lung cancers." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **48**(1): 89-94.

Rosenzweig, K. E., J. Hanley, D. Mah, G. Mageras, M. Hunt, S. Toner, C. Burman, C. C. Ling, B. Mychalczak, Z. Fuks and S. A. Leibel (2000). "The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **48**(1): 81-87.

Rowell, N. P. and C. J. Williams (2001). "Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review." *Thorax* **56**(8): 628-638.

RTOG, Radiation Therapy Oncology Group 2014 "RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema", URL: <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>, Stand: 20.02.2014.

Schulte, T., B. Schniewind, P. Dohrmann, T. Kuchler and R. Kurdow (2009). "The extent of lung parenchyma resection significantly impacts long-term quality of life in patients with non-small cell lung cancer." *Chest* **135**(2): 322-329.

Shirvani, S. M., J. Jiang, J. Y. Chang, J. W. Welsch, D. R. Gomez, S. Swisher, T. A. Buchholz and B. D. Smith (2012). "Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly." *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* **84**(5): 1060-1070.

Smythe, W. R. (2001). "Treatment of stage I and II non-small-cell lung cancer." *Cancer Control* **8**(4): 318-325.

Sobin, L. H., Ed. (2009). TNM classification of malignant tumours.

Takeda A., T. Ohashi, E. Kunieda, N. Sanuki, T. Enomoto, T. Takeda, Y. Oku and N. Shigematsu (2011). "Comparison of clinical, tumor-related and dosimetric factors in grade 0-1, grade 2 and grade 3 radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy for lung tumors." *Brit J Radiol* **85**(1013): 636-642

Timmerman, R., R. McGarry, C. Yiannoutsos, L. Papiez, K. Tudor, J. DeLuca, M. Ewing, R. Abdulrahman, C. DesRosiers, M. Williams and J. Fletcher (2006). "Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer." *J Clin Oncol* **24**(30): 4833-4839.

Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim "VMAT Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy", URL: <http://www.umm.uni-heidelberg.de/inst/radonk/vmat/vmat.html>, Stand: 20.02.2014.

Charité, Universitätsmedizin Berlin, Strahlentherapie "3D, IMRT, IGRT, VMAT", URL: http://radioonkologie.charite.de/strahlentherapie/bestrahlungstechniken/3d_imrt_igrt_vmat, Stand: 20.02.2014.

Van Meerbeeck, J.P., R. A.M. Damhuis, M.L. Vos de Wael (2002). "High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer" *Eur Respir J* **19**: 141-145.

van Tinteren, H., O. S. Hoekstra, E. F. Smit, J. H. van den Bergh, A. J. Schreurs, R. A. Stallaert, P. C. van Velthoven, E. F. Comans, F. W. Diepenhorst, P. Verboom, J. C. van Mourik, P. E. Postmus, M. Boers and G. J. Teule (2002). "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): 1388-1393.

Veronesi, A., M. D. Magri, U. Tirelli, A. Carbone, F. Mazza, S. Franceschi, R. Talamini, A. Ardizzoni, L. Canobbio, R. Rosso and et al. (1988). "Chemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer with cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate, and procarbazine versus cisplatin and etoposide. A randomized study." *Am J Clin Oncol* **11**(5): 566-571.

Viney, R. C., M. J. Boyer, M. T. King, P. M. Kenny, C. A. Pollicino, J. M. McLean, B. C. McCaughan and M. J. Fulham (2004). "Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer." *J Clin Oncol* **22**(12): 2357-2362.

Win, T., L. Sharples, F. C. Wells, A. J. Ritchie, H. Munday and C. M. Laroche (2005). "Effect of lung cancer surgery on quality of life." *Thorax* **60**(3): 234-238.

Wisnivesky, J. P., M. Bonomi, C. Henschke, M. Iannuzzi and T. McGinn (2005). "Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer." *Chest* **128**(3): 1461-1467.

Wong, J. W., M. B. Sharpe, D. A. Jaffray, V. R. Kini, J. M. Robertson, J. S. Stromberg and A. A. Martinez (1999). "The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **44**(4): 911-919.

Yamahita H., Nakagawa K., Nakamura N., Koyanagi H., Tago M., Igaki H. Shiraishi K., Sasano N. and K. Ohtomo (2007) "Exceptionally high incidence of symptomatic grade 2-5 radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumors" *Radiat Oncol* (2):21

Zhang, J., F. Yang, B. Li, H. Li, J. Liu, W. Huang, D. Wang, Y. Yi and J. Wang (2011). "Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis." Int J Radiat Oncol Biol Phys **81**(4): e305-316.

Zieren, H. U., J. M. Muller, U. Hamberger and H. Pichlmaier (1996). "Quality of life after surgical therapy of bronchogenic carcinoma." Eur J Cardiothorac Surg **10**(4): 233-237.