

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie

des Klinikums rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

## **Relevanz von Dosis-Volumen-Histogrammen für die radiogene Pneumonitis sowie die Bedeutung des Hämoglobinwertes für die Tumorkontrolle bei der hypofraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie von nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium I**

Sebastian Friedrich Hassel

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. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

2. apl. Prof. Dr. H. C.-W. E. Geinitz

Die Dissertation wurde am 31.08.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2012 angenommen.

# **DANKE**

**UNIV.-PROF. DR. MED. M. MOLLS**  
**UNIV.-PROF. DR. MED. F. B. ZIMMERMANN**

# **1. Inhaltsverzeichnis**

<b>2. Einleitung.....</b>	<b>5</b>
2.1 Epidemiologie und Ursachen des Lungenkarzinoms.....	5
2.2 TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms.....	6
2.3 Strahlentherapie des Lungenkarzinoms.....	7
2.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	9
<b>3. Patienten und Methoden.....</b>	<b>11</b>
3.1 Patientenkollektiv.....	11
3.2 Therapiekonzept.....	13
3.3 Ablauf der Datenerhebung.....	14
3.4 Statistische Auswertung.....	15
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>17</b>
4.1 Zusammenhang zwischen den DVH-Parametern und dem Auftreten von Pneumonitis.....	17
4.2 Zusammenhang zwischen der Maximaldosis am Hilus bzw. Bronchialstumpf und dem Auftreten von Pneumonitis.....	22
4.3 Korrelation zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis bzw. über der Aorta thoracica sowie der Vena cava superior und den Leukozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen.....	24
4.4 Korrelation zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis bzw. über der Aorta thoracica sowie der Vena cava superior und der Höhe der Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen.....	25
4.5 Korrelation zwischen der Höhe der Leukozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen und dem Auftreten von Pneumonitis.....	27
4.6 Zusammenhang zwischen der Höhe der Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen und dem Auftreten von Pneumonitis.....	28
4.7 Veränderung der Lungenfunktionsparameter im Verlauf der Nachuntersuchungen.....	29
4.8 Zusammenhang zwischen der Höhe des Hb-Wertes vor Therapiebeginn und dem Auftreten von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen.....	31

<b>5. Diskussion.....</b>	<b>33</b>
<b>5.1 Zusammenhang zwischen den DVH-Parametern bzw. der Maximaldosis am Hilus/Bronchialstumpf und dem Auftreten von Pneumonitis.....</b>	<b>33</b>
<b>5.2 Korrelation zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis bzw. über der Aorta thoracica sowie der Vena cava superior und den Leukozyten- bzw. Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen.....</b>	<b>36</b>
<b>5.3 Korrelation zwischen der Höhe der Leukozyten- und Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen und dem Auftreten von Pneumonitis.....</b>	<b>38</b>
<b>5.4 Veränderung der Lungenfunktionsparameter im Verlauf der Nachuntersuchungen.....</b>	<b>39</b>
<b>5.5 Zusammenhang zwischen der Höhe des Hb-Wertes vor Therapiebeginn und dem Auftreten von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen.....</b>	<b>41</b>
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>44</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>46</b>
<b>8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>55</b>
<b>8.1 Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>55</b>
<b>8.2 Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>56</b>

## **2. Einleitung**

### **2.1 Epidemiologie und Ursachen des Lungenkarzinoms**

Das Lungenkarzinom ist weltweit der häufigste bösartige Tumor des Mannes. In den USA nimmt das Lungenkarzinom den ersten Platz unter den häufigsten Krebstodesursachen bei Männern und Frauen ein (Kohlhäufel, 2006, 1). Die Inzidenz des Lungenkarzinoms nimmt in den USA bei den Männern ab und stabilisiert sich bei den Frauen, nachdem sie über mehrere Jahrzehnte angestiegen war (Jemal, 2008, 74). In Deutschland beobachtet man in den letzten 20 Jahren eine ähnliche divergierende Entwicklung bei Männern und Frauen. Der Lungenkrebs macht 1997 im Saarland 4,8 % aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Mit 17,5% nimmt der Lungenkrebs bei den Männern immer noch eine Spitzenposition ein, jetzt dicht gefolgt vom Prostatakrebs (Dohm, 2004, 681). Die höchste Mortalität weist bei beiden Geschlechtern die Altersgruppe der 80- bis 85-Jährigen auf (Männer: 439/100.000 Einwohner; Frauen: 100/100.000) (Kohlhäufel, 2006, 1).

Hauptursache des Lungenkarzinoms ist mit ca. 85% das inhalative Zigarettenrauchen, während der Prozentsatz von Krebstodesfällen durch berufsbedingte Karzinogene gering ist. Es besteht eine Dosisabhängigkeit zwischen dem Lungenkrebsrisiko und der Zahl der täglich konsumierten Zigaretten und der Dauer des Zigarettenkonsums (Kohlhäufel, 2006, 1). Durch das Rauchen besteht ein stark erhöhtes Risiko an einem kleinzelligen oder Plattenepithelkarzinom zu erkranken wohingegen das Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinomes geringer ist (Simonato, 2001, 877).

## 2.2 TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms

### **T Primärtumor**

- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
- T2 Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung: Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung, Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge.
- T3 Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard, oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge.
- T4 Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; oder Tumor mit malignem Pleuraerguss

### **N Regionale Lymphknoten**

- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten bzw. in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
- N2 Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen bzw. subkranialen Lymphknoten
- N3 Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten

### **Metastasen**

- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Abb. 1 TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (Behr J, 2006,14)

## 2.3 Strahlentherapie des Lungenkarzinoms

Die Strahlentherapie hat eine wichtige Stellung in der Behandlung von Lungentumoren. Ca. 53% der Patienten mit einem kleinzelligen und ca. 64% der Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom unterziehen sich während ihrer Erkrankung einer Strahlentherapie (Tyldesley, 2001, 973).

Im irresektablen Tumorstadium III und in funktionell inoperablen (d.h. auf Grund von eingeschränkter Lungenfunktion oder kardiovaskulären Erkrankungen) frühen Tumorstadien I-II stellt die perkutane Radiotherapie traditionell die Therapie der ersten Wahl dar, mit der die Chance auf eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle und Heilung besteht (Zimmermann, 2006, 85). Notwendig dafür ist eine Erhöhung der lokalen Strahlengesamtdosis im intrathorakal gelegenen Zielvolumen unter Schonung des umgebenden Normalgewebes. Dies gelingt am besten mit Hilfe von stereotaktischen, d.h. dreidimensionalen Bestrahlungstechniken mit präziser Zielpunktbestimmung über ein externes Navigationssystem und dadurch Minimierung der Strahlenbelastung des umliegenden Gewebes. Ursprünglich wurde diese Methode bei der strahlentherapeutischen Behandlung von Hirntumoren eingesetzt und wird nun auch im Bereich des übrigen Körpers angewendet. Voraussetzung für diese Therapieform sind ein ECOG-Performancestatus<sup>1</sup> von 0-2 sowie der Ausschluss von Lymphknoten- oder Fernmetastasen (Zimmermann, 2005, 108). Bei der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung wird das zu behandelnde Planungszielvolumen (PTV) schichtweise in das Planungscomputertomogramm unter Berücksichtigung der Risikostrukturen eingezeichnet. Der Computer berechnet die resultierende Dosisverteilung und gibt diese sowohl in Form von Isodosen in den CT-Schichten als auch grafisch als sog. Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) aus. Um zu gewährleisten, dass der Patient während der Bestrahlung dieselbe Position einnimmt wie während des Planungs-CT muss um den Patienten außerdem ein dreidimensionales Koordinatensystem mit festen Bezugspunkten angelegt werden und der Patient in einer reproduzierbar stabilen Lagerung (z.B. Vakuummatratze) positioniert werden. Auf diese Weise wird eine exakte Reproduzierbarkeit der Position ermöglicht. Des Weiteren müssen die Atembewegungen auf ein Minimum reduziert werden, um eine exakte Positionierung des Tumors sicherzustellen. Eine Möglichkeit besteht in der Verwendung einer mechanischen Abdominalkompression um eine Flachatmung zu erreichen (Hof, 2004, 486). Die nachfolgende Tab. 1 gibt einen Überblick

---

<sup>1</sup> ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

über die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien zur stereotaktischen Bestrahlung von funktionell inoperablen NSCLC im Stadium I-II, wobei die lokale Tumorkontrolle bei strahlenbiologisch aggressiveren Konzepten (z.B. Timmerman et al.; Uematsu et al. und Zimmermann et al.) bei durchschnittlich 92 % liegt und ein tumorspezifisches 4-Jahresüberleben von ca. 70 % realistisch ist.

Autor	Patientenzahl	Fraktionierung	Gesamtdosis in Gy	lokale Tumorkontrolle in %	Gesamtüberleben in %	Pneumonitis °I-II in %
Ng	20	3-4	45-54	94,7	73,3	k.A.
Salazar	60	1-6	40	98	74	6
Takeda	63	5	50	95	79	3
Onishi	257	1-14	30-84	76,2	47,2	5,5
Onimaru	41	4	32-38,4	73	64	k.A.
Guckenberger	38	1-8	26-56	89	k.A.	12, >50% im CT
Timmerman	70	3	60-66	95	56	k.A.
Brown	57	1-5	15-67,5	<75	84	ca. 5
Fritz	40	1	24	94	66	75 im CT
Hof	42	1	15,2-24	67,9	65,4	64 im CT
Baumann	57	3	45	96	k.A.	16
Uematsu	50	5-10	50-60	94	66	k.A.
Zimmermann	68	3-5	24-40	88	71	39,1
Wulf	20	1-3	45-56,2	92	32	6
Nagata	k.A.	3	48	97	k.A.	k.A.
Hata	21	10	50-60	96	74	k.A.
Beitler	75	5-40	30-90	k.A.	45	k.A.

Tab. 1 Studien zur stereotaktischen Bestrahlung von funktionell inoperablen NSCLC im Stadium I-II (Zimmermann, 2010, 104, 106)

Bei den konventionell fraktionierten, mässig akzelerierten oder hyperfraktionierten Therapie-Schemata liegen die 5-Jahresgesamtüberlebensraten hingegen im Mittel nur bei ca. 18% (5-42%) (Zimmermann, 2010, 95). Demgegenüber liegt die krankheitsspezifische 5-Jahresgesamtüberlebensraten bei der chirurgischen Behandlung bei 72% im Stadium IA und bei 32% im Stadium IB (Reed, 2004, 600).

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, tritt bei der Strahlentherapie von funktionell inoperablen NSCLC im Stadium I-II als Nebenwirkung eine Pneumonitis auf, d.h eine strahleninduzierte Entzündungsreaktion der Lunge, die durch Fieber, trockenen Husten und eine gelegentlich deutliche Einschränkung der Vital- und Diffusionskapazität charakterisiert ist. Verglichen mit der konventionelle Strahlentherapie tritt die Pneumonitis nach der stereotaktischen Strahlentherapie relativ spät auf (9-12 Monate oder später), hauptsächlich in der Umgebung des bestrahlten Tumors (Zimmermann, 2010, 108).



## **2.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Eine Pneumonitis ist also eine häufige und ernst zu nehmende Nebenwirkung der Strahlentherapie beim NSCLC, auch beim Einsatz der präzisen stereotaktischen Techniken. Deswegen wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, inwieweit die aus den bereits erwähnten Dosis-Volumenhistogrammen ableitbaren Parameter (DVH-Parameter) mit dem Auftreten einer höhergradigen Pneumonitis zusammenhängen. Hierbei handelt es sich um relative Volumina eines mitbestrahlten Risikoorgans (in diesem Falle der übrigen Lunge), die eine bestimmte Mindeststrahlendosis erhalten. Ausserdem wird untersucht, ob die Höhe der Maximaldosis, die über der Bifurcatio tracheae und den angrenzenden Abschnitten anfällt, mit dem Auftreten von Pneumonitis zusammenhängt, d.h. also ob auch die Trachea bzw. die zentralen Hauptbronchien eine dosisabhängige entzündliche Reaktion zeigen, in ihren Symptomen vergleichbar der klassischen Pneumonitis.

Da es sich bei der Pneumonitis um ein entzündliches Geschehen handelt, wird im ersten Schritt untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Leukozyten- bzw. Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen und der Höhe der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis bzw. der Aorta thoracica sowie der Vena cava superior (in welchen also die Leukozyten- und Lymphozyten mitbestrahlt werden) besteht. Diese Gefäße weisen einen hohen Blutdurchfluss auf, so dass hier bei Erfassung der Gefäße durch die Bestrahlung eine Veränderung insbesondere der strahlensensiblen Lymphozyten anzunehmen wäre. Im zweiten Schritt wird dann schließlich das Auftreten von Pneumonitis mit der Höhe der Leukozyten- bzw. Lymphozytenzahlen korreliert.

Nach Abklingen der pneumonitischen Phase kann die Ausbildung einer lokalen Fibrose des Lungenparenchyms durch verstärkte interstitielle Kollageneinlagerung mit weiterer Reduktion der Vitalkapazität nachfolgen (Morgan, 1995, 362). Deswegen wird in der vorliegenden Arbeit die Veränderung der funktionellen Parameter der Lunge (FEV1, Vitalkapazität) im Verlauf der Nachuntersuchungen dargestellt und die jeweilige prozentuale Veränderung gegenüber den entsprechenden prätherapeutischen Werten ermittelt.

Es existieren in der Literatur mehrere Arbeiten, die die prognostische Bedeutung des Hämoglobinwertes (Hb-Wert) belegen. Das Auftreten von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich hängt auch entscheidend von der Höhe des prätherapeutischen Hb-Wertes ab.

Für die stereotaktische Bestrahlung von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen liegen hierzu kaum Untersuchungen vor. Deswegen wird in der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen der Höhe des prätherapeutischen Hb-Wertes und dem Auftreten von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen untersucht.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Das Krankengut für die vorliegenden retrospektiven Untersuchungen stammt aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar der TU München. Es handelt sich dabei um Patienten, die wegen eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit einer stereotaktischen Strahlentherapie behandelt wurden. Die erste in die Auswertung eingehende Behandlung erfolgte am 12.3.2001, die letzte am 27.11.2006. Es wurden die Daten der Nachsorgetermine bis zum 31.07.2008 berücksichtigt. Die Datenbank umfasste 120 Patienten, die im oben genannten Zeitraum in der Klinik für Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar wegen eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit stereotaktischen Techniken bestrahlt wurden, entweder alleinig oder in Kombination mit einer herkömmlich fraktionierten, konformalen Strahlentherapie. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien blieben 70 Patienten davon übrig, die eine alleinige hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie in kurativer Intention erhielten und das Patientenkollektiv für die vorliegenden Untersuchungen bilden.

Vor Therapiebeginn erfolgte eine genaue Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung einschließlich kardiologischer Untersuchung und Lungenfunktionsprüfung, Ermittlung des ECOG Status, Anfertigung eines Differentialblutbildes, CT-Untersuchung von Thorax und Abdomen, MRI oder CT-Untersuchung des Kopfes. Mit Hilfe der FDG-PET-Untersuchung (ab 2004 FDG-PET-CT) wurden mediastinale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen ausgeschlossen und die Ausdehnung des Primärtumors in Zusammenschau mit der korrespondierenden CT (im Lungen- und Weichteilfenster) bestimmt. Vor allem tumorbedingte Atelektasen wurden mit diesen Untersuchungen vom eigentlichen Primärtumor abgegrenzt. Maligne Pleuraergüsse, (bei Bedarf wiederholte Punktionen und zytologische/histopathologische Untersuchungen) wie auch Infiltrationen der Thoraxwand oder des Herzens wurden ebenso ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurde eine bronchoskopisch gesteuerte Biopsie bzw. bronchioalveoläre Lavage bzw. Feinnadelbiopsie zur histologischen/zytologischen Klassifikation durchgeführt. Alle Patienten wiesen einen ECOG Status  $\leq 2$  und ein histologisch oder zytologisch gesichertes NSCLC Stadium I ohne hiläre, mediastinale oder Fernmetastasen auf.

Sofern eine Chemotherapie oder Strahlentherapie vorausgegangen war, wurden die Patienten aus dieser Analyse ausgeschlossen. Die Operationsfähigkeit (funktionale Operabilität) wurde vor Therapiebeginn in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen und für jeden der einzelnen Patienten im Vorfeld der Therapie ausgeschlossen (Zimmermann, 2006, 797).

Während der Bestrahlung wurden alle Patienten befragt und klinisch untersucht im Hinblick auf frühe Nebenwirkungen der Bestrahlung. 4-6 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung wurden das Ansprechen des Tumors durch konventionelle Röntgen-Thorax-Untersuchung bzw. CT-Untersuchung beurteilt sowie Nebenwirkungen erfasst und eine Lungenfunktionsprüfung sowie eine Blutuntersuchung durchgeführt. Nach 8-10 Wochen und 4, 6, 9 und 12 Monaten, später in 6-monatigen Abständen, wurden die lokale Tumorkontrolle und Nebenwirkungen der Bestrahlung mittels CT-Untersuchung, Lungenfunktionsprüfung, Blutentnahme (Blutbild und Differentialblutbild) einschließlich CRP-Bestimmung, körperlicher Untersuchung und Patientenbefragung erfasst. Bei Tumoren, die 12 Monate nach der Bestrahlung noch persistierten oder die zu irgendeinem Zeitpunkt der Nachsorge in der Computertomographie größenprogredient erschienen, wurde eine FDG-PET-CT Untersuchung durchgeführt, um eine persistierende bzw. progrediente Krebserkrankung entweder auszuschließen oder zu bestätigen. Bei den Patienten, bei denen sich in der CT-Untersuchung eine Raumforderung zeigte aber keine FDG-Anreicherung in der PET-Untersuchung nachgewiesen werden konnte wurde der Befund als Narbe oder als komplette Remission gewertet. Die Patienten verblieben in der engmaschigen Nachsorge. In den Fällen mit erhöhter Anreicherung (FDG-Uptake) wurde zusätzlich eine Bronchoskopie mit Lavage, Bürstenzytologie bzw. transbronchialer Biopsie durchgeführt. Falls kein Krebs nachgewiesen wurde, wurden die Patienten engmaschig überwacht mit wiederholten CT-Untersuchungen und einer zweiten Bronchoskopie nach 8-12 Wochen, teilweise auch erneuter PET-CT-Untersuchung. Bei nachgewiesenem persistierendem Tumor oder Tumorrezidiv wurde dem Patienten eine Zweitlinientherapie angeboten. Falls ein Patient einen Pleuraerguss entwickelte wurde eine Malignitätsüberprüfung mittels Pleurapunktion und zytologischer, bei Bedarf auch histopathologischer Untersuchung durchgeführt. Nur lokal fortgeschrittene Tumoren, die histologisch oder zytologisch verifiziert wurden bzw. neue Metastasen wurden als Rezidiv oder fortschreitende Erkrankung gewertet. Eine komplette Remission setzte voraus, dass der Tumor in der Schnittbildgebung komplett verschwunden oder durch fibrotisches Gewebe ersetzt war, wenigstens bestätigt durch eine negative FDG-PET-Untersuchung. (Zimmermann, 2006, 798). Das Ansprechen des Tumors wurde wie folgt bewertet:

1. Komplette Remission: Kein Anhalt für Tumor in der CT-Untersuchung bzw. FDG-PET-Untersuchung bzw. Bronchoskopie.
2. Partielle Remission: Abnahme um mindestens 50% des Tumor-Volumens in der CT-Untersuchung bzw. verminderte Aufnahme in der FDG-PET-Untersuchung.
3. Lokale Progression: Zunahme des Tumolvolumens in der CT-Untersuchung um mehr als 25% bzw. vermehrte FDG-Anreicherung in der PET-Untersuchung und positive Zytologie bzw. Histologie in der Bronchoskopie bzw. CT-gestützten Punktion.
4. Distant Progression: Metastasen in lokoregionären Lymphknoten oder an entfernten Stellen, nachgewiesen durch konventionelle Röntgenaufnahmen, CT- oder MRT-Untersuchungen bzw. FDG-PET.

Die strahlenbedingten Folgeerscheinungen wurden gemäß CTC/RTOG<sup>2</sup> Kriterien während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach erhoben und gemäß RTOG/EORTC<sup>3</sup> nach 3 Monaten mit Einteilung von 0 bis 4 (Zimmermann, 2006, 798). In der vorliegenden Arbeit liegt dabei das Interesse auf der durch die Bestrahlung bedingten Pneumonitis.

### **3.2 Therapiekonzept**

Zur Fixierung und Immobilisierung während des Planungs-CT und während jeder nachfolgenden Bestrahlung wurde eine Vakuummatratze der Firma „Medical Intelligence“ sowie eine Unterdruckfolie verwendet, sodass diese Positionierung bei der Bestrahlung exakt wiederhergestellt werden konnte. Um jedoch auch kleinste Abweichungen zu vermeiden, wurde vor jeder Bestrahlungssitzung die CT-Untersuchung wiederholt. Die Schichtdicke bei der CT-Untersuchung für die dreidimensionale Bestrahlungsplanung betrug 5 mm.

Als klinisches Zielvolumen wurde der Tumor, so wie er sich im Lungenfenster der CT-Untersuchung zeigte, definiert. Die Zusatzinformation aus der FDG-PET-Untersuchung wurde hauptsächlich bei Patienten mit Lungenatelektasen benötigt. Alle Bereiche, die in der CT-Untersuchung suspekt waren aber keinen erhöhten FDG-Uptake aufwiesen, wurden nicht in das klinische Zielvolumen miteinbezogen. Organbewegungen infolge von Atembewegungen und die exakte Positionierung des Patienten in der Matratze wurden bei

---

<sup>2</sup> CTC = Common Toxicity Criteria; RTOG = Radiation Treatment Oncology Group

<sup>3</sup> EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer

jedem Patienten durch CT-Untersuchung und konventionelles Röntgen vor Behandlungsbeginn erfasst. Dies wurde bei der Festlegung des Planungszielvolumens berücksichtigt.

Die Bestrahlung erfolgte mit mehreren coplanaren statischen Strahlen bzw. dynamischen Bögen. Die Form der Bestrahlungsfelder wurde mit Hilfe eines motorbetriebenen Multileafkollimators mit 1 cm Lamellenweite durchgeführt. Die Berechnungen wurden mit dem Siemens Helax System mit Pencil Beam Algorithmus durchgeführt. Die Strahlenbehandlung wurde als hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie in kurativer Absicht durchgeführt, beginnend mit 24 Gray (Gy) Gesamtdosis in 4 Fraktionen im Rahmen einer prospektiven Dosisoptimierungsstudie. Schließlich wurden das Fraktionierungsmuster und die Einzeldosis von den Lungenfunktionsparametern sowie der Größe und Lokalisation des Zielvolumens abhängig gemacht. Bei peripheren Tumoren wurde eine Fraktionierung von 3 mal 12.5 Gy angewendet. Bei zentral gelegenen Tumoren wurden 5 mal 7 Gy gegeben. Die Dosis bezog sich auf die 60%-Isodosenlinie, die das Planungszielvolumen umschloss. Als obere Toleranzdosen für kritische Organe wurden für das Rückenmark max. 3 mal 5 Gy oder 5 mal 4 Gy und den Ösophagus max. 3 mal 7 Gy oder 5 mal 5.5 Gy festgelegt (Zimmermann, 2006, 797-798).

### **3.3 Ablauf der Datenerhebung**

Grundlage der Datenerhebung bildete eine Microsoft-Excel-Tabelle mit den Namen aller in Frage kommender Patienten. Es wurden alle Patientenakten auf die oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft und bei Infragekommen des jeweiligen Patienten die prätherapeutischen Ergebnisse der Blutuntersuchungen und die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung sowie die bei den Nachuntersuchungen erhobenen Laborwerte und Lungenfunktionsparameter in die Excel-Tabelle übertragen.

Außerdem mussten die in der Einleitung beschriebenen DVH-Parameter für die Lunge bestimmt werden. Dies geschah mit Hilfe der Dosis-Volumen-Histogramme, die die räumliche Dosisverteilung auf allen Schichten des Planungs-CT in Form eines zweidimensionalen Graphen wiedergeben. Jeder Punkt auf diesem Graphen repräsentiert eine Mindeststrahlendosis in einem definierten Volumen eines Risikoorgans. In der für die vorliegenden Auswertungen verwendeten kumulativen Form ist das prozentuale Volumen der konturierten Struktur (in diesem Falle die Lunge) auf der y-Achse aufgetragen, welches eine

Dosis, die größer oder gleich der auf der x-Achse entsprechend aufgetragenen Dosis (in Gy) erhält. Für jeden Patienten wurde jeweils ein Dosis-Volumen-Histogramm für den jeweils bestrahlten Lungenflügel als Risikoorgan erstellt. Dann wurden die relativen Volumina bestimmt, die mindestens 10, 20 und 30 Gy erhalten hatten. Außerdem wurde die Minstdosis bestimmt, die 20% des bestrahlten Lungenvolumens erhalten hatten.

Des Weiteren mussten die maximalen Strahlendosen über der Bifurcatio tracheae und der angrenzenden Trachea sowie dem Truncus pulmonalis bestimmt werden. Dazu wurden die Innenwand der Trachea im Lungenfenster eine CT-Schicht oberhalb der Bifurcatio tracheae sowie die Außenwände der Hauptbronchien rechts und links jeweils zwei Schichten unterhalb der Bifurcatio tracheae im Helax-Bestrahlungsplanungssystem (Firma Nordion) eingezeichnet.

Außerdem wurde noch die ipsilateral zum Tumor gelegene Arteria pulmonalis, beginnend am Truncus pulmonalis bis zur Aufzweigung in die Oberlappen-, ggf. Mittellappen- und Unterlappenarterie im Mediastinalfenster eingezeichnet. Auf diesen CT-Schichten wurden außerdem die Aorta thoracica sowie die Vena cava entsprechend eingezeichnet. Für alle diese eingezeichneten Volumes of Interest wurde nun mit Hilfe des Bestrahlungsplanungssystems jeweils die Maximaldosis bestimmt.

### **3.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Version 16.0 vorgenommen. Hierzu wurde die erstellte Excel-Tabelle entsprechend angepasst und in SPSS übertragen. Mit Hilfe dieses Programms wurde nun untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den einzelnen DVH-Parametern und dem Auftreten von Pneumonitis Grad 0, 1 oder 2 (d.h. also der ordinalskalierten Variable) besteht.

Hierzu wurde zunächst für alle DVH-Parameter eine Prüfung auf Verteilungsheterogenität in Pneumonitisgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test vorgenommen. Das Testergebnis wurde jeweils als signifikant eingestuft, wenn der errechnete p-Wert unter 0,05 lag. Im Falle einer signifikanten Testung wurden für alle DVH-Parameter Paarvergleiche der einzelnen Pneumonitisgrade gegeneinander mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Auch hier wurde das Ergebnis als signifikant eingestuft, falls der p-Wert unter 0,05 lag. Ebenso wurde die Höhe der maximalen Dosis über der Bifurcatio tracheae und der angrenzenden Trachea

gegen das Auftreten von Pneumonitis korreliert. Die Höhe der maximalen Dosis, die über der ipsilateralen Arteria pulmonalis bzw. der mitbestrahlten Aorta thoracica sowie Vena cava superior abfiel wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman gegen die Leukozytenzahlen bzw. Lymphozytenzahlen in den ersten 6 Monaten nach Bestrahlung korreliert. Dieser untersucht einen so genannten monotonen Zusammenhang, d.h. der Zusammenhang wird nicht unbedingt durch eine Gerade sondern durch eine beliebige monotone Funktion dargestellt. Er kann nur Werte zwischen -1 und +1 annehmen und je näher er bei -1 oder +1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang zwischen den beiden untersuchten Größen.

Der Unterschied zwischen der Höhe der Mittelwerte der Leukozyten- bzw. Lymphozytenzahlen vor Beginn der Therapie sowie in den Nachuntersuchungen wurde jeweils mit Hilfe des Wilcoxon-Testes auf Signifikanz (d.h.  $p < 0,05$ ) untersucht.

Die Höhe der Lymphozytenzahlen einerseits und der Leukozytenzahlen andererseits wurde gegen das Auftreten von Pneumonitis mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests korreliert. Dieser testet die Signifikanz ( $p < 0,05$ ) einer abhängigen (in diesem Falle der Leukozyten- bzw. Lymphozytenzahlen) und einer oder mehrerer unabhängiger Variablen (in diesem Fall die Zeitpunkte der Nachuntersuchungen und das Auftreten von Pneumonitis Grad 0, 1 oder 2).

Um den Zusammenhang zwischen der Höhe des prätherapeutischen Hb-Wertes und dem Auftreten von Lokalrezidiven bzw. dem Auftreten von Fernmetastasen zu untersuchen, wurde das Patientenkollektiv zunächst in anämische und nicht-anämische Patienten aufgeteilt. Der Cut-Wert für Anämie lag hierbei bei 13,0 mg/dl Hämoglobin (gemäß WHO). Es wurde ein Beobachtungszeitraum von 60 Monaten angenommen. Zur Schätzung des Risikoverhältnisses (Hazard Ratio) bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen wurde die Cox-Regression verwendet. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analyse zur Schätzung und Darstellung von Ereignisraten.

Für die FEV1-Werte sowie die Vitalkapazität-Werte (VK-Werte) im Verlauf der Nachuntersuchungen wurden jeweils deskriptive Tabellen und Graphiken mit Hilfe von SPSS erstellt.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Zusammenhang zwischen den DVH-Parametern und dem Auftreten von Pneumonitis

Von den insgesamt 70 Patienten entwickelten 41 (59%) keine Pneumonitis (Grad 0), 10 (14%) entwickelten eine Pneumonitis Grad 1, 18 (25%) entwickelten Grad 2 und ein Patient entwickelte eine Pneumonitis Grad 3. Auf Grund des zu geringen Stichprobenumfanges wurde diese letzte Kategorie bei der Auswertung nicht als einzelne Kategorie berücksichtigt. Der betreffende Patient wurde für die Auswertung der Kategorie Pneumonitis Grad 2 zugeordnet. Bei 33 (47%) Patienten war der Tumor in der linken Lunge und bei 37 (53%) in der rechten Lunge lokalisiert. Es wurden insgesamt je 70 DVHs getrennt für die linke und die rechte Lunge erstellt. Die nachfolgende Tabelle fasst die deskriptive statistische Auswertung für alle ausgewählten DVH-Parameter (s. Material und Methode) zusammen, unterteilt in Gruppen nach Schweregrad der Pneumonitis.

	Pneumonitis Grad	Mittelwert	Medianwert	Standardabw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
							25	75
mittlere Lungendosis in Gy	0	8,6	8,1	2,5	5,7	14,4	7,1	9,6
	1	8,2	7,3	2,6	4,3	16,5	6,6	9,4
	2	10,9	10,7	3,7	5,4	18,6	7,5	14,1
Minimstdosis in 20% des Volumens in Gy	0	9,5	9,5	6,2	0,0	18,8	5,4	15,3
	1	8,8	8,8	5,9	0,0	26,6	5,7	11,6
	2	14,4	14,8	7,2	0,0	30,4	8,3	20,2
Relatives Volumen mit mind. 10 Gy in %	0	9,2	10,1	6,7	0,0	25,5	2,1	12,5
	1	10,9	11,7	6,7	0,0	19,9	6,1	17,0
	2	16,6	16,8	7,9	0,0	34,1	10,7	21,5
Relatives Volumen mit mind. 20 Gy in %	0	6,2	6,3	4,5	0,0	15,9	4,1	7,6
	1	9,1	8,0	5,3	0,0	18,6	5,0	13,5
	2	4,5	4,4	3,9	0,0	20,0	0,3	6,4
Relatives Volumen mit mind. 30 Gy in %	0	3,5	3,4	2,7	0,0	9,8	2,0	4,1
	1	5,2	4,7	3,7	0,0	12,4	2,2	7,9
	2	2,3	2,2	2,7	0,0	16,0	0,0	2,9

Tab. 2 Deskriptive statistische Auswertung der DVH-Parameter

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt den Zusammenhang zwischen den einzelnen Werten der DVHs und dem Auftreten von Pneumonitis. Für alle geprüften Parameter zeigte sich eine Korrelation zwischen der Höhe der kumulativen Strahlendosis bzw. der Größe des bestrahlten Lungenvolumens und dem Auftreten einer radiogen induzierten Pneumonitis.

DVH-Parameter	p-Wert
mittlere Lungendosis in Gy	0,029
Minstdosis in 20% des Volumens in Gy	0,016
Relatives Volumen mit mind. 10 Gy in %	0,004
Relatives Volumen mit mind. 20 Gy in %	0,004
Relatives Volumen mit mind. 30 Gy in %	0,003

Tab. 3 Prüfung auf Verteilungsheterogenität in Pneumonitisgruppen

Da sich bei allen DVH-Parametern jeweils signifikante Testergebnisse ergaben, wurden für alle DVH-Parameter Paarvergleiche der einzelnen Schweregrade der Pneumonitis gegeneinander vorgenommen. Die so errechneten p-Werte sind in der nachfolgenden Tabelle 4 aufgeführt.

	p-Werte für die Testung der Pneumonitis-Grade gegeneinander		
	Grad 0 gegen 1	Grad 0 gegen 2	Grad 1 gegen 2
mittlere Lungendosis in Gy	0,447	0,010	0,106
Minstdosis in 20% des Volumens in Gy	0,645	0,004	0,109
Relatives Volumen mit mind. 10 Gy in %	0,377	0,001	0,073
Relatives Volumen mit mind. 20 Gy in %	0,157	0,001	0,240
Relatives Volumen mit mind. 30 Gy in %	0,062	0,001	0,325

Tab. 4 p-Werte für die Testung der einzelnen Pneumonitisgrade jeweils gegeneinander

Die Gruppen der Pneumonitisgrade 0 versus 1 sowie 1 versus 2 unterschieden sich hinsichtlich aller DVH-Parameter jeweils nicht-signifikant voneinander. Beim Vergleich der Gruppen der Pneumonitisgrade 0 und 2 gegeneinander ergab sich hinsichtlich aller DVH-Parameter ein jeweils signifikanter Unterschied. Zur Veranschaulichung dieses Zusammenhanges dienen auch die nachfolgenden Box-and-Whisker-Plots. Die Box wird begrenzt von den 25- und 75-Perzentilen. Innerhalb der Box ist der Medianwert eingezeichnet. Außerhalb der Box sind der Minimum- und Maximum-Wert eingezeichnet. Zu beachten ist, dass „Ausreißer-Werte“, d.h. also Einzelwerte, die deutlich erhöht oder erniedrigt waren, zwar bei der statistischen Auswertung berücksichtigt wurden, der Übersichtlichkeit halber jedoch nicht in die Diagramme eingezeichnet wurden. Deswegen kann es zu Abweichungen zwischen den in der Tabelle 2 angegebenen und den aus den unten stehenden Diagrammen ersichtlichen Minimum- und Maximumwerten kommen.

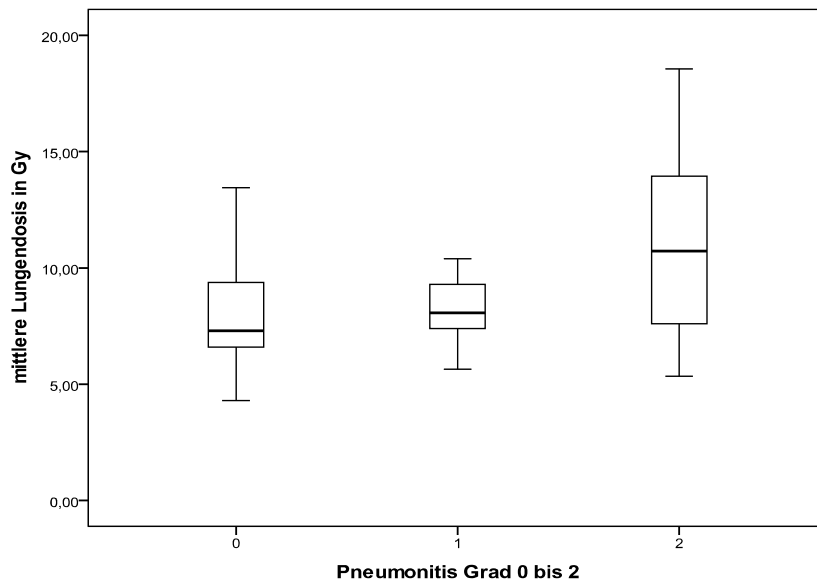


Abb. 2 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung des Verhältnisses der mittleren Lungendosis und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis: Bei höherer mittlerer Lungendosis besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Pneumonitis Grad 2 (signifikant höhere mittlere Lungendosis gegenüber keiner Pneumonitis (Grad 0))

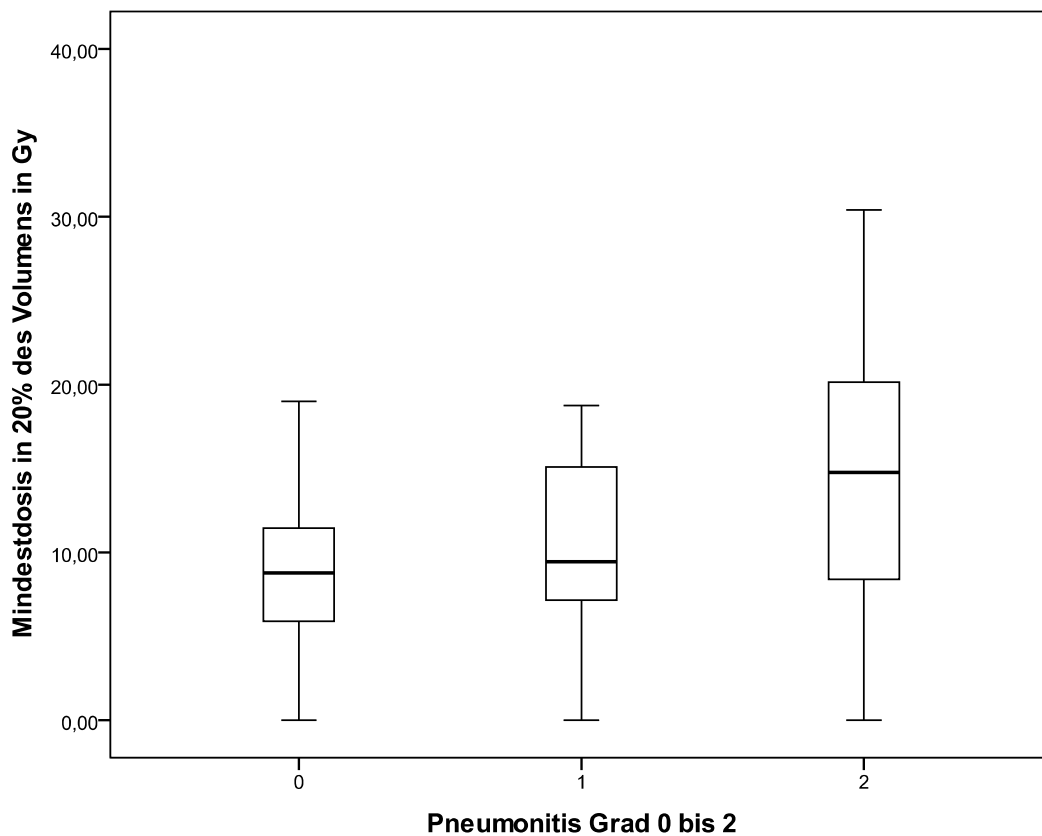


Abb. 3 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung des Verhältnisses der kumulativen minimalen Lungendosis, die in 20 % des Lungenvolumens appliziert wurde, und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis: Bei einer höheren Dosis besteht ein signifikant höheres Risiko für Pneumonitis Grad 2 gegenüber Grad 0.

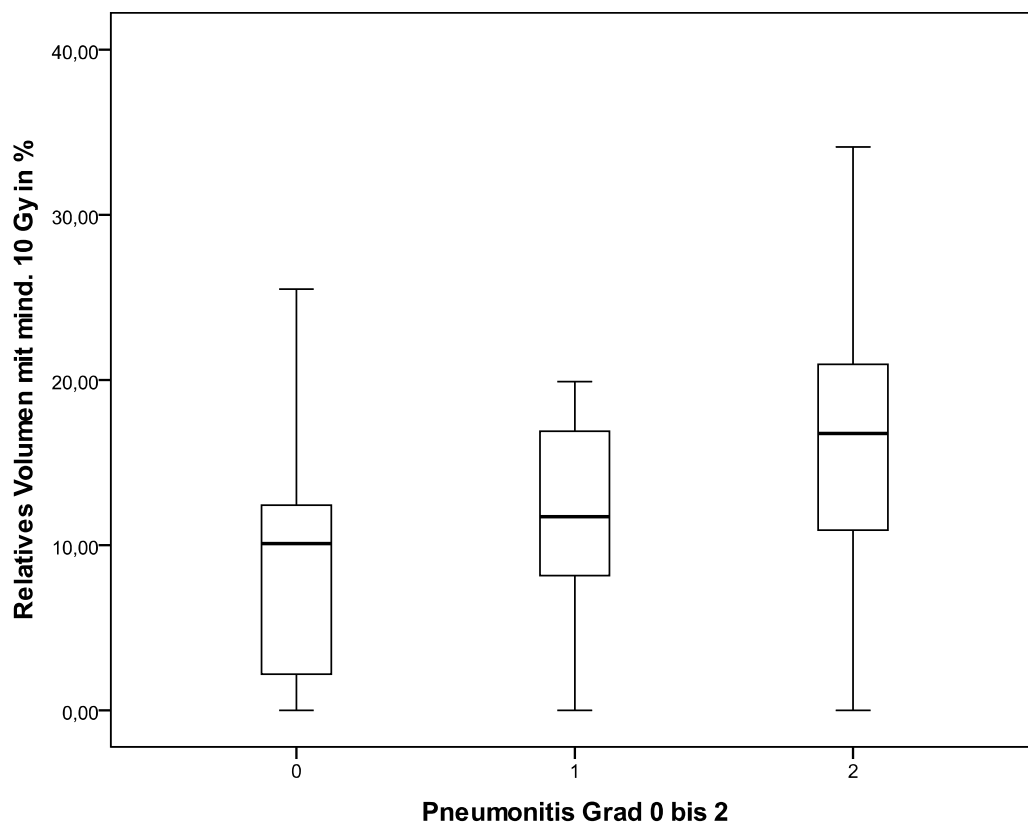


Abb. 4 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung des Verhältnisses des Lungenvolumens mit einer Gesamtdosis von mindestens 10 Gy und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis: Signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Pneumonitis Grad 2 gegenüber Grad 0 bei Zunahme des relativen Lungenvolumens, das mit einer kumulativen Strahlendosis von mindestens 10 Gy bestrahlt wird.

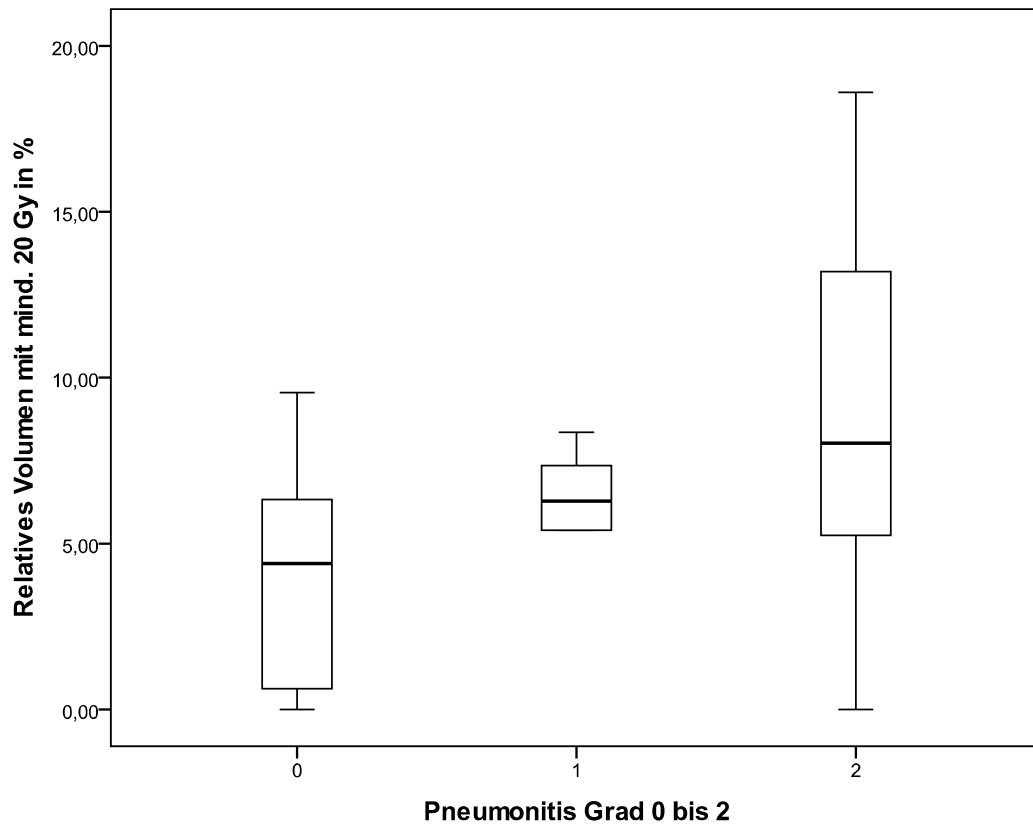


Abb. 5 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung des Verhältnisses des Lungenvolumens mit einer Gesamtdosis von mindestens 20 Gy und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis: Signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Pneumonitis Grad 2 gegenüber Grad 0 bei Zunahme des relativen Lungenvolumens, das mit einer kumulativen Strahlendosis von mindestens 20 Gy bestrahlt wird. In der Pneumonitisgruppe 1 stellt der Minimum-Wert (0,00) einen „Ausreißer“ dar und wurde dementsprechend bei der Abbildungserstellung nicht berücksichtigt.

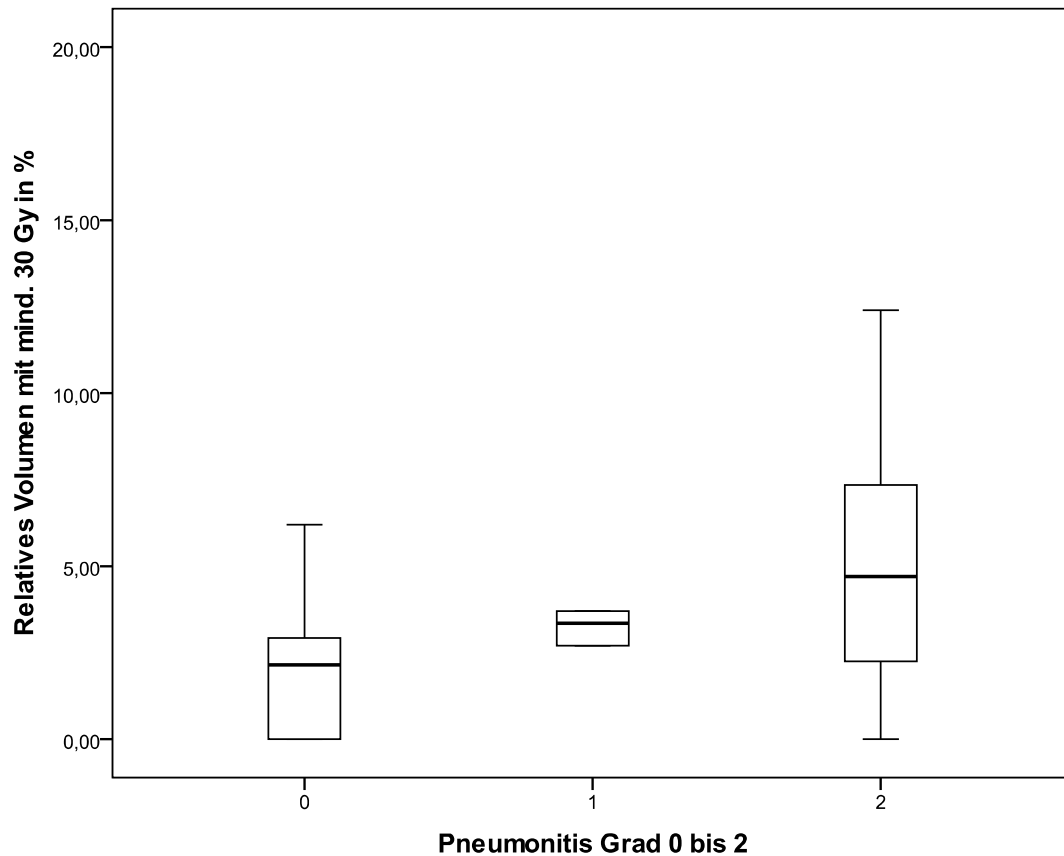


Abb. 6 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung des Verhältnisses des Lungenvolumens mit einer Gesamtdosis von mindestens 30 Gy und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis: Signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Pneumonitis Grad 2 gegenüber Grad 0 bei Zunahme des relativen Lungenvolumens, das mit einer kumulativen Strahlendosis von mindestens 30 Gy bestrahlt wird.

#### 4.2 Zusammenhang zwischen der Maximaldosis am Hilus bzw. Bronchialstumpf und dem Auftreten von Pneumonitis

Ebenso wie für die DVH-Parameter der bestrahlten Lungenvolumina wurde auch das Auftreten von Pneumonitis in Abhängigkeit von der Höhe der Maximaldosis am Hilus bzw. Bronchialstumpf untersucht. Tabelle 5 enthält die zu Grunde liegende Statistik.

	Mittelwert	Medianwert	Standardabw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
						25	75
Maximaldosis über dem "Bronchialstumpf" in Gy	26,7	19,2	25,9	1,6	100,1	5,8	32,8

Tab. 5 Deskriptive Statistik zur Maximaldosis über dem Hilus bzw. Bronchialstumpf

Bei der Prüfung auf Verteilungsheterogenität nach Schweregrad der Pneumonitis ergab sich hier ein p-Wert von 0,483. Es besteht somit kein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen der Höhe der Maximaldosis am Hilus bzw. Bronchialstumpf und dem Auftreten von Pneumonitis. Dies verdeutlicht auch die nachfolgende Abb. 7.

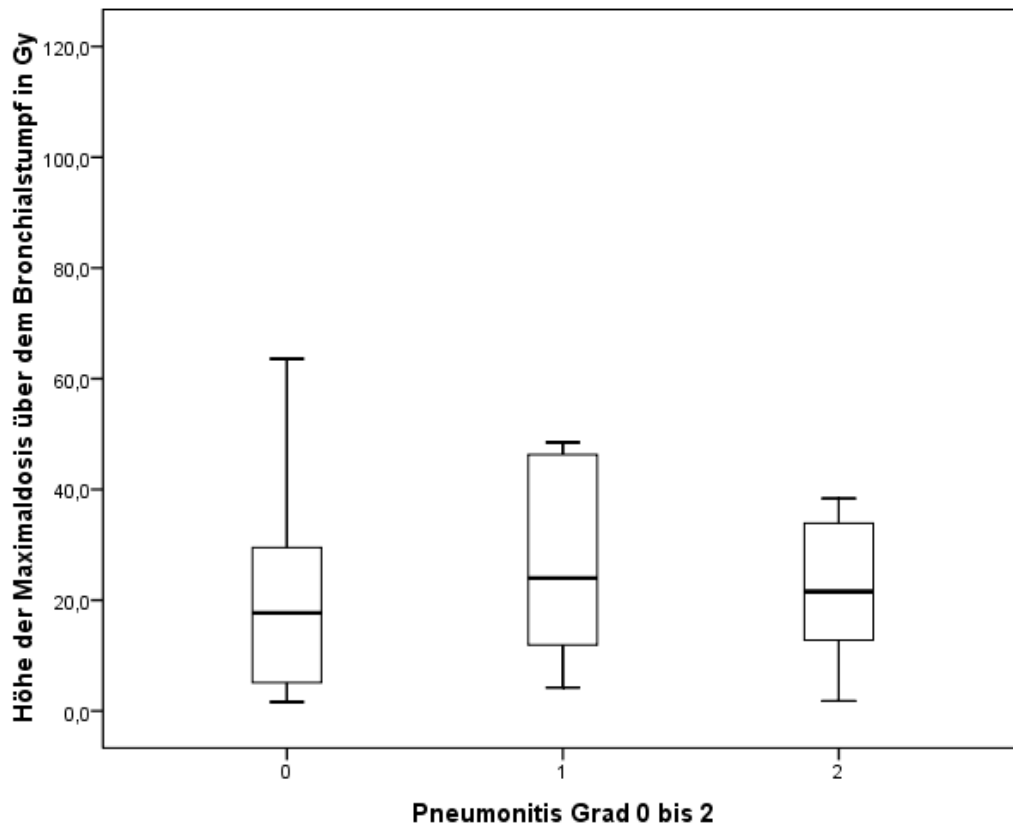


Abb. 7 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung der maximalen Strahlendosis am Bronchialstumpf und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Pneumonitis und der Höhe der Maximaldosis über dem Hilus bzw. Bronchialstumpf.

### 4.3 Korrelation zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis bzw. über der Aorta thoracica sowie der Vena cava superior und den Leukozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen

Die Tabelle 6 gibt die Verteilung der Leukozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen wieder.

Monat der Nachuntersuchung	Mittelwert	Medianwert	Standardabw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
						25	75
prätherapeutisch	8,6	8,4	2,8	1,7	19,0	6,8	9,9
1. Monat	8,0	7,7	2,4	3,9	15,0	6,2	9,5
2. Monat	8,2	7,8	2,5	3,5	17,7	6,5	9,5
4. Monat	9,0	8,5	3,5	4,0	22,0	6,0	10,3
6. Monat	8,9	7,8	3,6	3,5	19,9	6,6	10,0
9. Monat	9,0	7,8	3,5	4,7	18,4	6,3	11,6
12. Monat	8,7	7,7	3,8	4,5	24,0	6,8	9,9
15. Monat	9,2	9,5	3,1	4,4	14,8	6,4	11,6
18. Monat	8,6	9,0	2,3	4,0	12,2	6,8	10,4
24. Monat	8,4	8,6	2,4	4,1	12,0	6,2	10,5

Tab. 6 Leukozytenzahlen  $\cdot 10^3/\mu\text{l}$  im Verlauf der Nachuntersuchungen

Die Leukozytenzahlen blieben im Mittel im Verlauf der Nachuntersuchungen nahezu unverändert. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Höhe des Mittelwertes der Leukozytenzahlen vor Beginn der Therapie und der Höhe der Mittelwerte der Leukozytenzahlen in den ersten vier Nachuntersuchungen ( $p= 0,111-0,228$ ). In der nachfolgenden Tabelle 7 sind die Maximaldosen über den großen intrathorakalen Gefäßen aufgeführt, die bei der Bestrahlung des Tumors miterfasst wurden.

	Mittelwert	Medianwert	Standardabw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
						25	75
Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis in Gy	42,9	34,5	35,2	1,9	103,4	14,1	77,5
Maximaldosis über der Aorta thoracica in Gy	33,8	24,8	23,4	8,0	96,0	17,6	40,0
Maximaldosis über der Vena cava superior in Gy	21,0	15,5	14,9	2,0	65,0	10,5	27,9

Tab. 7 Maximaldosen über den großen intrathorakalen Gefäßen

Für die Auswertung der Zusammenhänge zwischen der Strahlendosis und den Veränderungen der Leukozytenzahlen wurden der Übersichtlichkeit halber die Maximaldosen über der Vena cava superior und der Aorta thoracica zusammengefasst.

Der Zusammenhang zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis bzw. der Summe der Maximaldosen über der Vena cava superior sowie der Aorta thoracica und der Höhe der Leukozytenzahlen im Verlauf der ersten vier Nachuntersuchungstermine wurde jeweils mit Hilfe des in Kapitel 3 beschriebenen Korrelationskoeffizienten nach Spearman



überprüft. Die errechneten Koeffizienten tendierten gegen 0. Es besteht also kein statistischer Zusammenhang. Tabelle 8 stellt die errechneten Werte für den Truncus Pulmonalis dar, Tabelle 9 für die Dosissumme aus Vena cava superior und Aorta thoracica.

Monat	Koeffizient	p-Wert
1	-0,04	0,790
2	-0,15	0,296
4	0,21	0,188
6	0,04	0,809

Tab. 8 Korrelation zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis und den Leukozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen: Kein signifikanter Zusammenhang

Monat	Koeffizient	p-Wert
1	-0,07	0,671
2	-0,05	0,745
4	0,22	0,218
6	0,46	0,456

Tab. 9 Korrelation zwischen der Maximaldosis über der Vena cava superior und Aorta thoracica und den Leukozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen: Kein signifikanter Zusammenhang

#### **4.4 Korrelation zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis bzw. über der Aorta thoracica sowie der Vena cava superior und der Höhe der Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen**

In der nachfolgenden Tabelle 10 sind die Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen aufgelistet.

Monat der Nachuntersuchung	Mittelwert	Medianwert	Standardabw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
						25	75
prätherapeutisch	23,0	19,5	13,6	2,0	66,0	13,3	26,0
1. Monat	15,8	15,0	7,3	3,0	31,0	10,3	20,8
2. Monat	16,1	16,0	6,2	4,0	33,0	11,5	20,0
4. Monat	15,2	14,0	8,0	4,0	39,0	9,5	19,5
6. Monat	14,7	15,0	6,9	2,0	27,0	10,3	20,0
9. Monat	15,8	14,0	7,6	6,0	41,0	10,0	21,0
12. Monat	13,6	12,0	8,3	1,0	38,0	8,0	18,0
15. Monat	13,3	12,0	9,0	1,0	32,0	6,5	20,0
18. Monat	15,2	16,0	7,9	2,0	31,0	9,0	20,0
24. Monat	13,4	15,0	6,7	2,0	22,0	8,0	20,0

Tab. 10 Lymphozytenzahlen \*10<sup>3</sup>/µl im Verlauf der Nachuntersuchungen

Auch hier zeigte sich ab der ersten Nachuntersuchung eine weitgehende Konstanz. Es bestand jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen der Höhe des Mittelwertes der Lymphozytenzahlen vor Beginn der Therapie und der Höhe des Mittelwertes der Lymphozytenzahlen in der ersten Nachuntersuchung. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ( $p= 0,018$ ).

Auch bei dieser Fragestellung wurde die Korrelation zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis bzw. der Summe der Maximaldosen über der Vena cava superior sowie der Aorta thoracica und der Höhe der Lymphozytenzahlen im Verlauf der ersten vier Nachuntersuchungstermine jeweils mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman überprüft. Auch hier tendierten die Koeffizienten gegen 0; es besteht somit auch hier kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Größen (Tabelle 11 zeigt die entsprechend errechneten Koeffizienten für den Truncus pulmonalis, Tabelle 12 für die kumulativen Maximaldosen über der Vena cava superior und der Aorta thoracica).

Monat	Koeffizient	p-Wert
1	0,20	0,182
2	0,10	0,550
4	0,06	0,710
6	0,25	0,171

Tab. 11 Korrelation zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis und den Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen: Kein signifikanter Zusammenhang

Monat	Koeffizient	p-Wert
1	-0,08	0,633
2	0,02	0,893
4	-0,11	0,532
6	-0,01	0,953

Tab. 12 Korrelation zwischen der Maximaldosis über der Vena cava superior und Aorta thoracica und den Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen: Kein signifikanter Zusammenhang

#### **4.5 Korrelation zwischen der Höhe der Leukozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen und dem Auftreten von Pneumonitis**

Diese Fragestellung wurde mit Hilfe des im Methodenteil bereits erwähnten Chi-Quadrat-Tests untersucht. Für die Höhe der Leukozytenzahlen im zeitlichen Verlauf ergab sich dabei ein p-Wert von 0,39, d. h. es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Pneumonitisgrad und den Leukozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen.

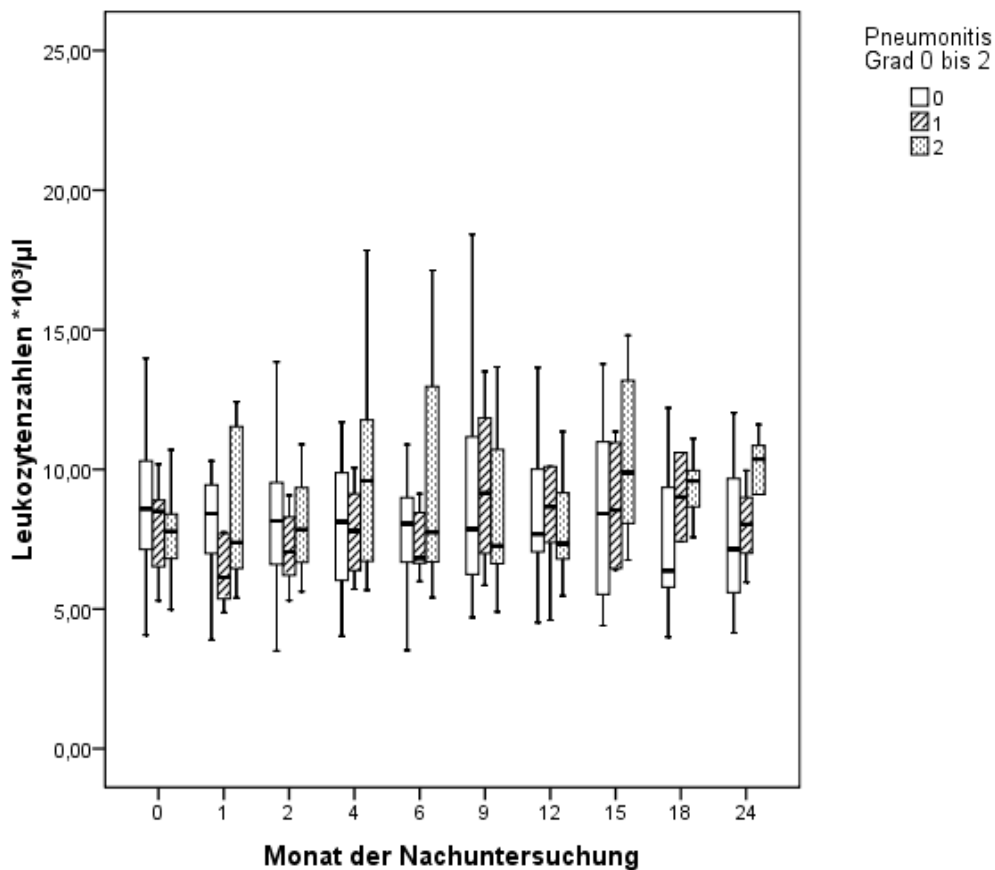


Abb. 8 Darstellung der Leukozytenzahlen im Verlauf nach Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Pneumonitis: Eine höhergradige Pneumonitis geht nicht signifikant mit erhöhten Leukozytenzahlen einher.

#### 4.6 Zusammenhang zwischen der Höhe der Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen und dem Auftreten von Pneumonitis

Analog zu der im vorhergehenden Kapitel behandelten Fragestellung wurde der Zusammenhang zwischen der Höhe der Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen und dem Auftreten von Pneumonitis Grad 0, 1 oder 2 untersucht. Es errechnete sich ein p-Wert von 0,60, d.h. es besteht somit kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

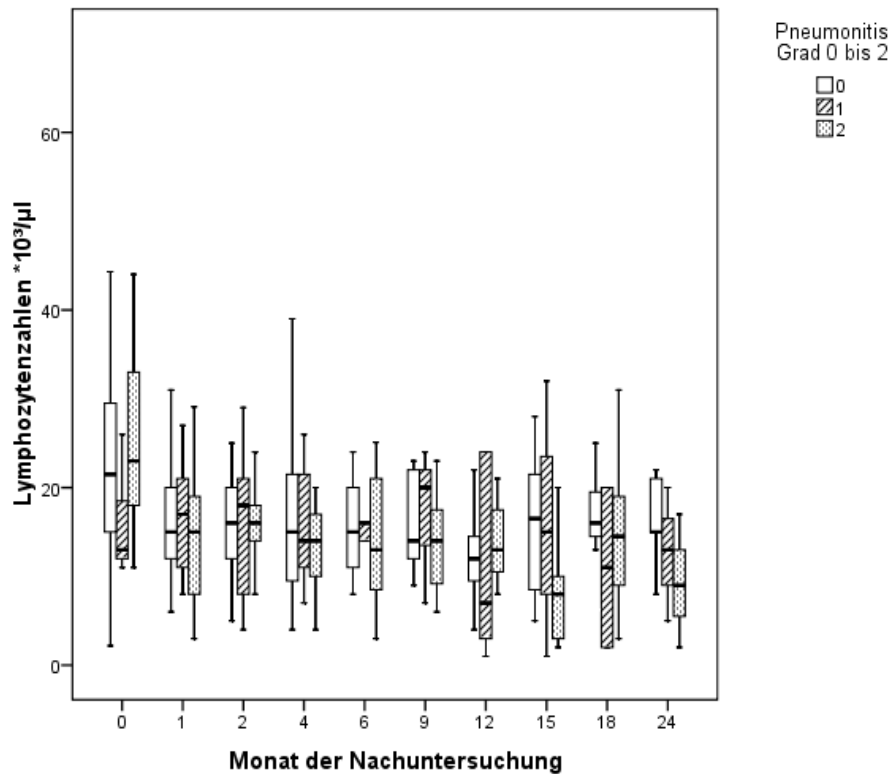


Abb. 9 Darstellung der Lymphozytenzahlen im Verlauf nach Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Pneumonitis: Eine höhergradige Pneumonitis geht nicht signifikant mit erhöhten Lymphozytenzahlen einher .

#### 4.7 Veränderung der Lungenfunktionsparameter im Verlauf der Nachuntersuchungen

Tabelle 13 gibt die FEV1 Werte und Tabelle 14 die Vitalkapazitätswerte im Verlauf der Nachuntersuchungen und jeweils deren prozentuale Veränderungen gegenüber dem prätherapeutischen Wert wieder.

Monat der Nachuntersuchung	Mittelwert	Veränderung gegenüber dem prätherap. Wert	Medianwert	Standardabw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
							25	75
prätherapeutisch	1,5		1,4	0,6	0,6	3,6	1,0	1,9
1. Monat	1,5	-0,4%	1,4	0,5	0,5	2,7	1,0	1,9
2. Monat	1,4	-6,7%	1,2	0,5	0,6	2,5	1,0	1,7
4. Monat	1,4	3,0%	1,2	0,6	0,6	2,7	1,0	1,7
6. Monat	1,5	6,2%	1,5	0,6	0,6	2,9	1,0	1,8
9. Monat	1,4	-6,0%	1,3	0,7	0,5	2,8	1,0	2,0
12. Monat	1,4	-3,4%	1,3	0,4	0,8	2,4	1,0	1,6
15. Monat	1,4	1,5%	1,5	0,6	0,6	2,4	0,9	1,8
18. Monat	1,1	-16,7%	1,0	0,5	0,6	2,1	0,8	1,5
24. Monat	1,2	4,8%	1,2	0,4	0,6	1,8	0,9	1,5

Tab. 13 FEV1 Werte in Litern pro Sekunde im Verlauf der Nachuntersuchungen

Im 18. Monat der Nachuntersuchung ergab sich eine signifikante Abnahme des FEV<sub>1</sub> - Wertes (p= 0,03) gegenüber dem prätherapeutischen Wert. Alle anderen Veränderungen im Verlauf der Nachuntersuchungen waren jeweils nicht-signifikant.

Monat der Nachuntersuchung	Mittelwert	Veränderung gegenüber dem prätherap. Wert	Medianwert	Standardabw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
							25	75
prätherapeutisch	2,4		2,3	0,8	1,2	5,5	1,8	2,8
1. Monat	3,7	-3,6%	2,3	9,7	1,2	6,9	1,8	2,7
2. Monat	2,3	0,1%	2,2	0,6	1,2	3,4	1,8	2,7
4. Monat	2,2	-4,7%	2,2	0,7	1,0	4,0	1,7	2,5
6. Monat	4,9	1,7%	2,2	14,0	1,1	7,6	1,7	2,9
9. Monat	2,2	-1,0%	2,1	0,8	0,8	3,6	1,6	2,9
12. Monat	2,1	-2,2%	2,1	0,5	1,4	3,2	1,8	2,6
15. Monat	2,2	2,7%	2,0	0,6	1,3	3,3	1,8	2,7
18. Monat	2,0	-8,1%	2,0	0,5	1,2	2,9	1,5	2,5
24. Monat	1,9	-3,1%	1,9	0,3	1,3	2,5	1,8	2,1

Tab. 14 Vitalkapazitätswerte in Litern im Verlauf der Nachuntersuchungen

Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Vitalkapazitätswerte im Verlauf der Nachuntersuchungen gegenüber dem prätherapeutischen Wert (p=0,16-0,44).

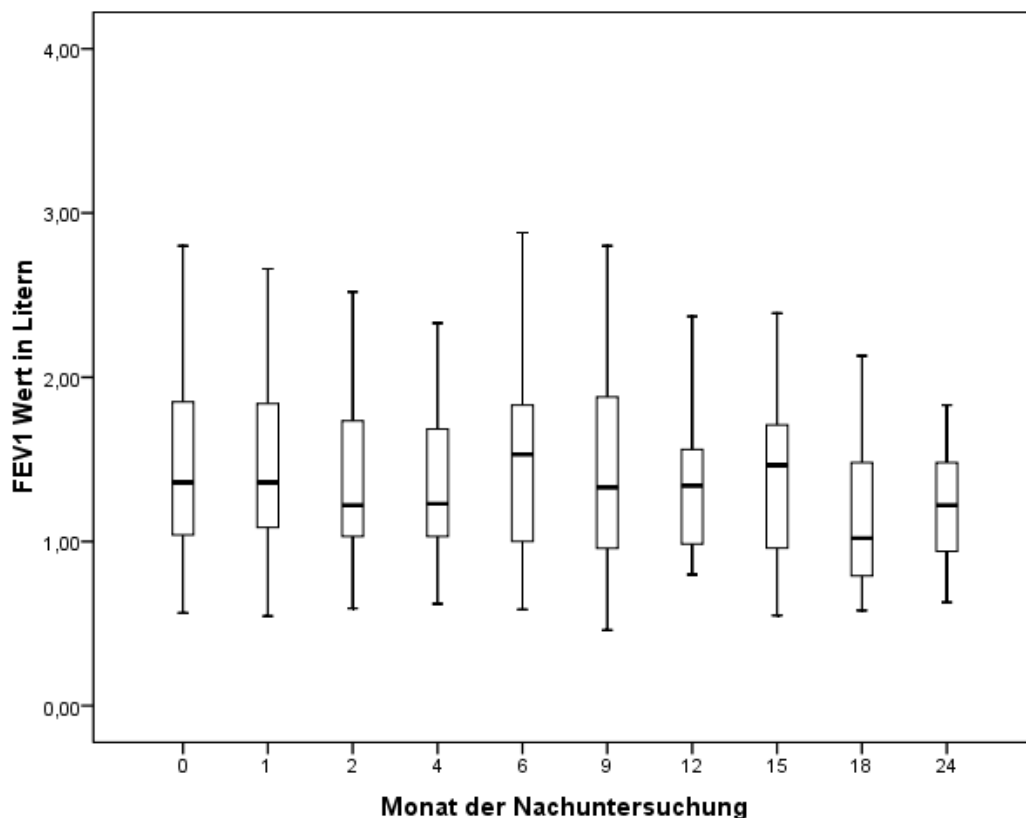


Abb. 10 Verlauf der FEV<sub>1</sub>-Werte: Bis auf den 18. Monat keine signifikante Veränderung gegenüber dem prätherapeutischen Wert.

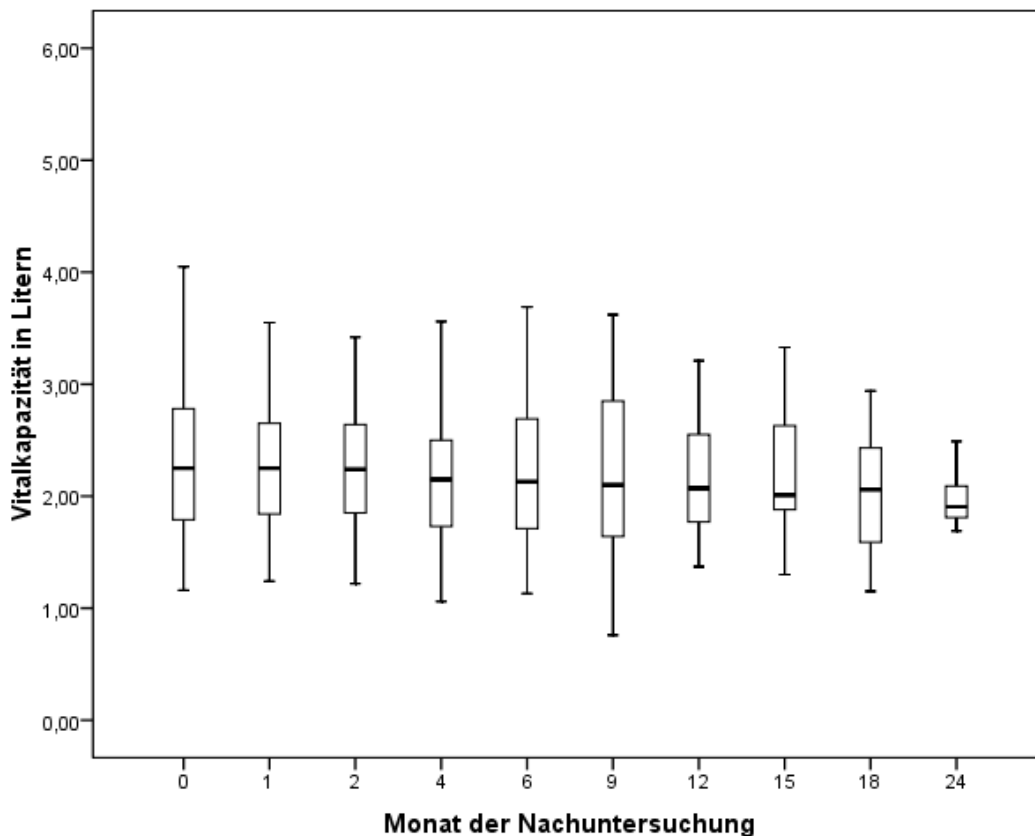


Abb. 11 Verlauf der Vitalkapazitätswerte: Keine signifikanten Änderungen gegenüber dem prätherapeutischen Wert.

#### **4.8 Zusammenhang zwischen der Höhe des Hb-Wertes vor Therapiebeginn und dem Auftreten von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen**

Von den 70 Patienten wurden 27 als anämisch und 43 als nicht-anämisch eingestuft. Unter den anämischen Patienten entwickelten 8 ein Lokalrezidiv und 5 Fernmetastasen. Unter den nicht-anämischen Patienten entwickelten 3 ein Lokalrezidiv und 9 Fernmetastasen. Bei der Cox-Regression bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidives für anämische versus nicht-anämische Patienten ergab sich ein Hazard-Ratio von 9,7 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 1,90 - 50,3. Da die Testung signifikant war ( $p= 0,002$ ) besteht ein ca. 10-mal höheres Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs für anämische Patienten als für nicht-anämische Patienten. Dies verdeutlicht auch die nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve.

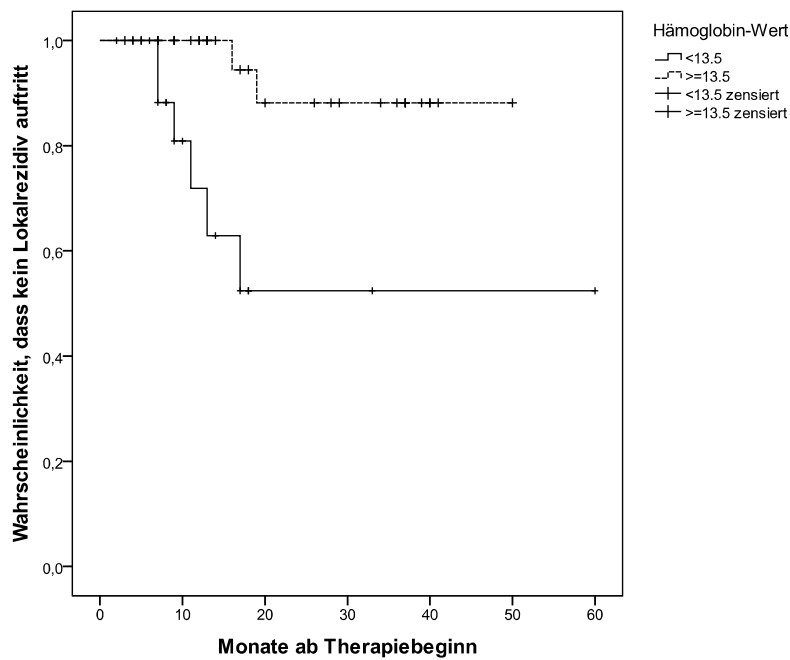


Abb. 12 Darstellung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Hb-Wert: Anämische Patienten haben ein höheres Risiko, ein Lokalrezidiv zu entwickeln. Die Patienten, die erst später in die Studie aufgenommen wurden oder bereits vorher verstorben sind, konnten nicht über den vollen Zeitraum von 60 Monaten hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidivs beobachtet werden, daher erscheinen sie hier als zensiert.

Für das Auftreten von Fernmetastasen bei anämischen bzw. nicht-anämischen Patienten ergab sich bei der Cox-Regression ein Hazard-Ratio von 1,44 bei einem 95%- Konfidenzintervall von 0,41 - 5,04. Da die Testung nicht signifikant war ( $p= 0,57$ ) ergibt sich kein Unterschied bezüglich des Fernmetastasenrisikos zwischen anämischen und nicht-anämischen Patienten, was auch die nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve zeigt.

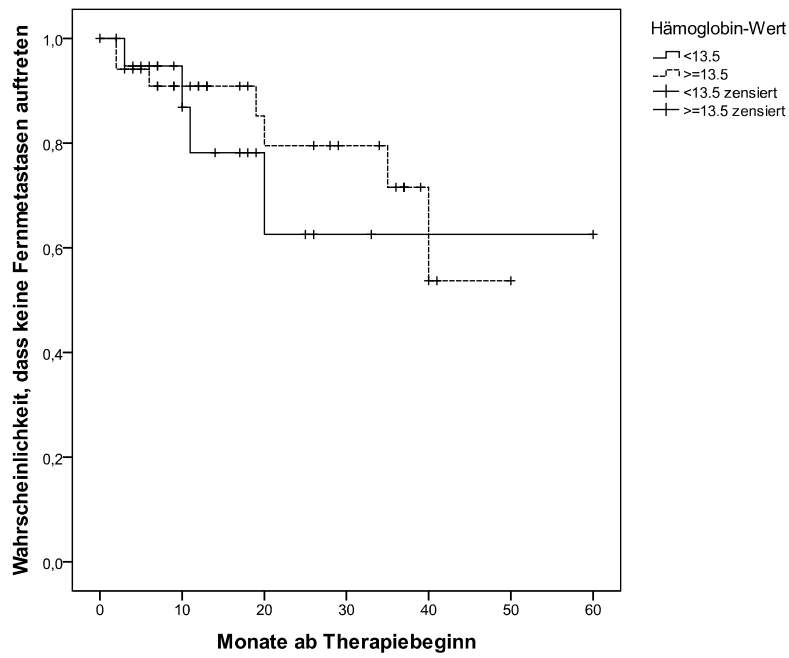


Abb. 13 Darstellung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Hb-Wert: Anämische Patienten haben kein signifikant höheres Risiko, Fernmetastasen zu entwickeln. Die Patienten, die erst später in die Studie aufgenommen wurden oder bereits vorher verstorben sind, konnten nicht über den vollen Zeitraum von 60 Monaten hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen beobachtet werden, daher erscheinen sie hier als zensiert.



## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenhang zwischen den DVH-Parametern bzw. der Maximaldosis am Hilus/Bronchialstumpf und dem Auftreten von Pneumonitis

In dem vorangehenden Teil wurden für alle DVH-Parameter, d.h. der mittleren Lungendosis, der Mindestdosis in 20% des Volumens sowie den relativen Volumina mit mindestens 10 (V10), 20 (V20) bzw. 30 (V30) Gy Paarvergleiche der einzelnen Schweregrade der Pneumonitis vorgenommen. Die Pneumonitisgrade 0 und 1 bzw. 1 und 2 unterschieden sich jeweils nicht-signifikant voneinander. Beim Vergleich der Pneumonitisgrade 0 und 2 ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass höhere Werte bei den oben genannten DVH-Parametern mit entsprechend höhergradiger (Grad 2) Pneumonitis einhergehen. Der Einsatz einer höheren Strahlendosis bzw. der Einschluss eines größeren Volumens tumorfreien Lungengewebes in eine höhere kumulative Strahlendosis korreliert also mit dem Auftreten einer symptomatischen und behandlungsbedürftigen, allerdings nicht vital gefährdenden Pneumonitis.

Für die Maximaldosis am Hilus/Bronchialstumpf und dem Auftreten von Pneumonitis ergab sich hingegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang, d. h. hier ist die Maximaldosis für das Auftreten von Pneumonitis vernachlässigbar. Timmerman et al. hingegen führten bei 70 Patienten mit NSCLC Stadium I eine stereotaktische Strahlentherapie mit 60-66 Gy Gesamtdosis durch und fanden heraus, dass bei 83% der Patienten mit in der Peripherie gelegenen Tumoren und im Gegensatz dazu bei nur 54% der Patienten mit perihilär bzw. zentral gelegenen Tumoren 2 Jahre lang keine schweren Nebenwirkungen (gemäß CTC Kriterien), insbesondere Pneumonitis, auftraten. Patienten mit perihilär bzw. zentral gelegenen Tumoren haben gegenüber mehr peripher gelegenen Tumoren ein 11-fach erhöhtes Risiko, schwere Nebenwirkungen zu erleiden (Timmerman, 2006, 4834-4836). Im Gegensatz zu den von Timmerman et al. betrachteten Patienten war die Gesamtdosis bei dem dieser Arbeit zu Grunde liegenden Patientenkollektiv ungefähr nur halb so groß (24-37,5 Gy). Hieraus ergibt sich, dass bei niedrigeren Gesamtdosen die Bestrahlung von perihilär bzw. zentral gelegenen Tumoren zu keiner Belastung der zentralen Atemwege führt. Höhere Gesamtdosen sollten bei dort gelegenen Tumoren wegen der Gefahr der Entwicklung einer Pneumonitis jedoch vermieden werden.

Der Zusammenhang zwischen DVH-Parametern und dem Auftreten von Pneumonitis wurde bereits von mehreren Arbeitsgruppen untersucht. Im Gegensatz zu dem in dieser Arbeit betrachteten Patientenkollektiv, bei dem die Bestrahlung in stereotaktischer Technik appliziert wurde, kam bei den in der Literatur betrachteten Patientenkollektiven stets eine konventionell fraktionierte perkutane Strahlentherapie zum Einsatz. Bei dieser wird ein deutlich größeres Zielvolumen bestrahlt als bei der stereotaktischen Strahlentherapie. Die wichtigsten Publikationen hierzu werden im Folgenden dargestellt und gemeinsam mit den eigenen Daten diskutiert.

Rancati et al. untersuchten 84 Patienten mit SCLC oder NSCLC Stadium I bis IIIB, die mit Gesamtdosen zwischen 42,3 bis 75,4 Gy (Fraktionierung 1,8 Gy bei 5 Fraktionen pro Woche) konventionell bestrahlt wurden. 14 Patienten entwickelten eine Pneumonitis Grad 2 oder höher. Für das Gesamtkollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen V20, V30, V40, V45 und dem Auftreten von höhergradiger Pneumonitis, nicht jedoch für die mittlere Lungendosis. In einer Untergruppe von 55 Patienten, die keine COPD hatten, ergab sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der mittleren Lungendosis, V20 sowie V45 und dem Auftreten von höhergradiger Pneumonitis (Rancati, 2003, 275-277).

Fay et al. betrachteten bei 156 konventionell bestrahlten (> 44 Gy Gesamtdosis in 2 Gy-Fraktionen) Lungenkrebspatienten aller Stadien u.a. den Zusammenhang zwischen V10, V20, V30, V40, V50, V60 sowie der mittleren Lungendosis und dem Auftreten von Pneumonitis. Dieser Zusammenhang erwies sich nur für V30 ( $p=0,036$ ) sowie für die mittlere Lungendosis ( $p=0,043$ ) als signifikant (Fay, 2005, 1356-1358).

Ebenso fanden Hernando et al. bei 318 konventionell bestrahlten (Gesamtdosis zwischen 26 und 86,4 Gy) Lungenkrebspatienten (Stadium I-IV) einen signifikanten Zusammenhang zwischen der mittleren Lungendosis ( $p=0,005$ , Cut-Off-Wert für das Auftreten  $\geq 21$  Gy), V20 ( $p=0,010$ ), V30 ( $p=0,003$ , Cut-Off-Wert für das Auftreten  $>24,5\%$ ) und dem Auftreten von Pneumonitis nach der Bestrahlung (Hernando, 2001, 651-654).

Graham et al. behandelten 99 Patienten mit inoperablem NSCLC (T1-4, N0 bis N3) mit konventioneller Bestrahlung (70 Gy), hiervon entwickelten 17 eine Pneumonitis Grad 2 oder höher. Hier zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der mittleren Lungendosis ( $p=0,016$ , Cut-Off-Wert für das Auftreten  $> 21$  Gy) sowie V20 ( $p=0,0013$ , Cut-Off-Wert für das Auftreten  $>31\%$ ) und dem Auftreten von Pneumonitis (Graham, 1999, 323-327).

Einen derartigen Zusammenhang beobachteten auch Jenkins et al. (Jenkins, 2003, 360). Kwa et al. fanden bei insgesamt 540 konventionell bestrahlten Lungenkrebs-, Lymphom- und Brustkrebspatienten (Gesamtdosis zwischen 20 und 92 Gy) einen Anstieg der Pneumonitisrate mit zunehmender mittlerer Lungendosis (Kwa, 1998, 1).

Tsujino et al. führten bei 71 Patienten mit inoperablem SCLC und NSCLC (Stadium IIIA bis IV) eine konventionelle Radiochemotherapie (Gesamtdosis 48 bis 66 Gy) durch. Von den 71 Patienten entwickelten 20 eine Pneumonitis Grad 2 oder höher. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,0001$ ) zwischen der Höhe von V20 und dem Auftreten von höhergradiger Pneumonitis (Cut-Off-Wert für das Auftreten  $\geq 26\%$ ) (Tsujino 2003, 111-112).

Sunyach et al. hingegen fanden bei 54 konventionell bestrahlten Patienten (Gesamtdosis 66 Gy, Stadium I bis IIIB) keinen Zusammenhang zwischen V20, V25, V30 und dem Auftreten von Pneumonitis Grad 2 oder höher. Sie führten dies jedoch auf die geringe Zahl an beobachteten Patienten zurück (Sunyach, 2000, 460-461).

Wie die zitierten Studien gezeigt haben, besteht bei der konventionellen perkutanen Strahlentherapie ein Zusammenhang zwischen der Höhe der DVH-Parameter und dem Auftreten einer höhergradigen Pneumonitis. In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass dies auch für die stereotaktische Bestrahlungstechnik mit wesentlich kleineren Bestrahlungsvolumina zutrifft. Hieraus lässt sich bereits bei der Bestrahlungsplanung das Pneumonitis-Risiko abschätzen. Das Auftreten von Pneumonitis bei der stereotaktischen Strahlentherapie von Lungentumoren wurde bereits von mehreren Arbeitsgruppen untersucht (siehe Tab. 1), jedoch gibt es bis jetzt noch keine Cut-Off-Werte für das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten von Pneumonitis bei den einzelnen DVH-Parametern, wie sie in der Literatur teilweise für die konventionelle Strahlentherapie existieren. Als Orientierungswerte sind daher in der nachfolgenden Tabelle 15 die Cut-Off-Werte für die einzelnen DVH-Parameter angegeben, bei deren Überschreitung es bei dem vorliegenden Patientenkollektiv zum Auftreten von höhergradiger Pneumonitis (Grad 2) kam. Außerdem spielt hier auch die exakte Verteilung der Strahlendosis im Lungenparenchym eine wesentliche Rolle, d.h. wird vor allem funktionstüchtiges, nicht oder kaum durch eine chronische Lungenerkrankung verändertes Gewebe erfasst, zeigen sich klinisch bedeutsamere Veränderungen als bei der Erfassung von Lungenabschnitten, die keinen nennenswerten Beitrag zum Gasaustausch liefern, wie beispielsweise Atelektasen oder bullöse Lungenveränderungen. Dies wurde bei der Wahl der Einstrahlwinkel im vorliegenden Patientengut anhand von Dünnschicht-CTs aus der vorausgegangenen Diagnostik

berücksichtigt und sollte grundsätzlich bei allen Patienten mit deutlich reduzierter Lungenleistung im Rahmen der Planung einer hochdosierten Strahlentherapie beachtet werden (Yuan, 2011, 71-78).

	<b>Cut-Off-Werte für das Auftreten von Gr. 2 Pneumonitis</b>
mittlere Lungendosis (Gy)	16,5
Minstdosis in 20% des Volumens in Gy	26,6
Relatives Volumen mit mind. 10 Gy in %	25,5
Relatives Volumen mit mind. 20 Gy in %	18,6
Relatives Volumen mit mind. 30 Gy in %	12,4

Tab. 15 Cut-Off-Werte für die einzelnen DVH-Parameter, bei deren Überschreitung es zum Auftreten von höhergradiger Pneumonitis (Gr. 2) kam

## **5.2 Korrelation zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis bzw. über der Aorta thoracica sowie der Vena cava superior und den Leukozyten- bzw. Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen**

Wie im Ergebnisteil dargestellt wurde, veränderten sich die Leukozytenzahlen in den 6 Monaten nach Therapieende nicht signifikant gegenüber der Zahl vor Beginn der Therapie. Auch die Korrelation zwischen den Maximaldosen über den großen intrathorakalen Gefäßen (Aorta, Vena cava, Truncus pulmonalis) und der Höhe der Leukozytenzahlen im Verlauf der ersten vier Nachuntersuchungstermine ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Für diese Untersuchungen war v.a. das erste halbe Jahr nach der Bestrahlung relevant, da nicht zu erwarten gewesen wäre, dass sich die Leukozytenzahlen danach noch durch die Bestrahlung verändern würden. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Bestrahlung, insbesondere die über den großen intrathorakalen Gefäßen anfallende Dosis, keinen Einfluss auf die Höhe der Leukozytenzahlen hat.

Ein etwas anderes Bild zeigte sich jedoch bei den Lymphozytenzahlen. Hier ergab sich eine signifikante Abnahme der Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen im Vergleich zur Zahl vor Therapiebeginn. Die Lymphozyten erscheinen somit strahlensensibler als die Leukozytenfraktion als Ganzes.

Bei der Korrelation der Maximaldosen über den großen intrathorakalen Gefäßen und den Lymphozytenzahlen im Verlauf der ersten vier Nachuntersuchungstermine ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang. Durch die Bestrahlung insgesamt nimmt also die Zahl der Lymphozyten ab, wobei die über den großen intrathorakalen Gefäßen und dem dort zirkulierenden Blut abfallende Dosis keinen Einfluss zu haben scheint.

Eine ähnliche Untersuchung führten Geinitz et al. durch. Sie untersuchten 41 Brustkrebs-Patientinnen (Stadium I-II B), die nach einer brusterhaltenden Operation eine adjuvante Radiotherapie (im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht in stereotaktischer Technik) erhalten hatten im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Fatigue und Angst, Depression, Zytokinen sowie Blutzellzahlen. Bei letzteren zeigte sich, dass die Leukozyten, Lymphozyten und Thrombozyten kontinuierlich während der Bestrahlung abnahmen und 2 Monate später immer noch erniedrigt waren. Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit hatte die Lymphozytenzahl sogar schon signifikant am Ende der ersten Woche abgenommen und während der fünften Woche war sie bereits auf 50% des Ausgangswertes abgesunken. Die neutrophilen Granulozyten, Monozyten und der Hämoglobin-Wert nahmen auch signifikant während der Strahlentherapie ab, aber die Abnahme war nicht so deutlich wie bei den Lymphozyten oder Thrombozyten. Die neutrophilen Granulozyten und Monozyten waren 2 Monate nach der Strahlentherapie immer noch erniedrigt und der Hämoglobin-Wert hatte sich erholt. Für Geinitz et. al ist die Abnahme der Blutzellzahlen, besonders der Lymphozyten und Thrombozyten unklar. Das bestrahlte Knochenmarksvolumen war (wie auch in der vorliegenden Untersuchung) sehr klein, deswegen ist es sehr unwahrscheinlich, dass die Abnahme aus einer direkten bestrahlungsbedingten Schädigung des Knochenmarks resultiert (Geinitz, 2001, 694-695). Außerdem war in der vorliegenden Untersuchung das bestrahlte Volumen der großen intrathorakalen Blutleiter deutlich größer als das des bestrahlten Knochenmarks, jedoch ergab sich, wie im Ergebnisteil dargestellt, hierfür keine Korrelation mit der Abnahme der Leuko- bzw. Lymphozyten.

Kleinberg et al. untersuchten 101 Patienten mit Astrozytomen, die eine Radiochemotherapie erhielten und kamen zu dem Schluss, dass die erniedrigten Leukozytenzahlen aus der Bestrahlung von zirkulierenden Stammzellen resultiert (Kleinberg, 1999, 535).

### **5.3 Korrelation zwischen der Höhe der Leukozyten- und Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen und dem Auftreten von Pneumonitis**

Im nächsten Schritt sollte nun geklärt werden, ob das Auftreten von Pneumonitis mit der Leukozyten- und Lymphozytenzahl zusammenhängt. Bei dieser Untersuchung ergab sich jedoch weder für die Leukozyten- noch die Lymphozytenzahlen ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer Pneumonitis. Vermutlich sind die Leukozyten und Lymphozyten nicht die Hauptverantwortlichen bei der Entstehung der Pneumonitis und anscheinend auch nicht relevant für den Unterhalt der lokalen Lungenreaktion, da es sich hier um eine abakterielle physikalisch bedingte Entzündung des Lungengewebes handelt. Rubin et al. gehen davon aus, dass die Verletzung von kleinen Gefäßen verantwortlich für die Entstehung der Pneumonitis ist (Rubin, 1968, 423-470). Van den Brenk vermutet, dass eine Schädigung der Epithelzellen und Mangel an Surfactant, Flüssigkeitseinlagerungen und Atelektase die Hauptfaktoren bei der Entstehung der radiogenen Pneumonitis sind (Van den Brenk, 1971, 569-591). Morgan et al. kommen zu dem Schluss, dass der Entzündungsprozess hauptsächlich durch Zytokine und Wachstumsfaktoren wie NF $\kappa$ B und TNF- $\alpha$  bewerkstelligt wird, die von aktivierten Immunzellen produziert werden (Morgan, 1995, 363-364). Morgan et. al beziehen in ihre Untersuchungen auch die Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage ein.

Demzufolge enthält die gesunde Lunge im Interstitium eine Mischung aus Zellen, von denen 30-40% Lymphozyten, hauptsächlich B-Zellen sind, wohingegen bei der akuten Pneumonitis die Lymphozyten 60-70% der Gesamtzellzahl ausmachen (Morgan, 1995, 364-365). Entscheidend ist hier also die relative Anzahl der Lymphozyten im Lungengewebe und nicht, wie bei der vorliegenden Untersuchung, die im Blut zirkulierende Lymphozytenzahl. In Zukunft könnte also auch die bronchoalveoläre Lavage in der Diagnostik der schweren radiogenen Pneumonitis eine wichtige Rolle spielen und ggf. schon im Vorfeld die Intensität einer medikamentösen Therapie oder gar Prophylaxe bestimmen. Beim Einsatz einer sehr umschriebenen hochdosierten stereotaktischen Strahlentherapie lohnt sich dieser invasive Eingriff jedoch nicht, da sich entsprechend den Verlaufskontrollen mittels Computertomographie bei vielen Patienten eine sehr umschriebene Lungenreaktion zeigt, diese jedoch in den meisten Fällen klinisch blande verläuft und somit keiner weiteren Diagnostik und Therapie bedarf.

## **5.4 Veränderung der Lungenfunktionsparameter im Verlauf der Nachuntersuchungen**

Bei der Darstellung der FEV1-Werte sowie der Vitalkapazitäts-Werte (VK-Werte) im Verlauf der Nachuntersuchungen ergab sich eine signifikante Abnahme des FEV1- bzw. eine nicht-signifikante Abnahme des VK-Wertes im 18. Monat gegenüber der Voruntersuchung. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass hier nur die Daten von insgesamt 46 Patienten vorlagen bzw. zu diesem Zeitpunkt die Pneumonitis bereits abgeklungen war und sich die in der Einleitung beschriebene lokale Fibrose des Lungenparenchyms ausgebildet hatte. Viele Patienten litten außerdem unter einer COPD, deren Voranschreiten sich zusätzlich negativ auf den FEV1-Wert auswirkt. Angesichts des schon erniedrigten prätherapeutischen FEV1-Mittelwertes von 1,5 l (Normalwert 2-3 l) stellt das Absinken auf 1,1 l im Monat 18 der Nachuntersuchung eine deutliche respiratorische Einschränkung dar. Im Monat 24 der Nachuntersuchung hingegen tritt gegenüber dem Monat 18 wiederum eine Verbesserung des FEV1- und VK-Wertes ein. Hier liegen jedoch nur noch die Daten von 32 Patienten vor, ohne dass in der Zwischenzeit Patienten an einer Exazerbation ihrer COPD verstorben wären und somit eine falsch positive Selektion sichtbar würde. Bei diesen 32 Patienten ergab sich im Verlauf der Nachuntersuchungen über 24 Monate für den FEV1- bzw. VK-Wert ein Mittel- und Medianwert von 1,3 Litern pro Sekunde bzw. 2,2 Litern, sodass diese Patienten über die gesamte Zeit respiratorisch eingeschränkt waren.

Insgesamt sind die Unregelmäßigkeiten in der Entwicklung der Lungenfunktionsparameter im Verlauf der Nachuntersuchungen wohl auf die durch die Pneumonitis bedingten Umbauprozesse (Fibrosierung) im Lungengewebe zurückzuführen.

In der Literatur findet sich eine Reihe von Studien, die sich mit den Veränderungen der Lungenfunktionsparameter in der Nachbeobachtung von bestrahlten Lungenkrebspatienten beschäftigen. Im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung handelt es sich dabei in der Regel um eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie. Die wichtigsten Arbeiten hierzu sind im Folgenden zusammengefasst.

Borst et al. untersuchten an 34 Patienten mit inoperablem NSCLC (Stadium I-III) den Einfluss der konventionellen Hochdosis-Strahlentherapie (Gesamtdosis 70 – 94,5 Gy) auf die Veränderung der Lungenfunktionswerte im Verlauf der Nachuntersuchungen. Sie fanden wie in der vorliegenden Arbeit nur für den FEV1-Wert, nicht jedoch für den Wert der funktionellen Vitalkapazität (FVC-Wert) eine signifikante Abnahme bei der Nachuntersuchung nach 18 Monaten (-8,8%) und nach 36 Monaten (-13,4%).

Die Abnahme nach 36 Monaten ist evtl. auf das Voranschreiten der COPD zurückzuführen (Borst, 2005, 639-640).

Abratt et al. beobachteten wiederum 51 Lungenkrebs-Patienten, die eine Hochdosis-Bestrahlung (50-55 Gy in 2,5 Gy Fraktionen) erhalten hatten. Der FEV1-Wert nahm zwischen 2 und 3% im 6. und 12. Monat der Nachuntersuchung ab, was sich als nicht signifikant erwies. Der FVC-Wert nahm zwischen 4 und 8% im 6. und 12. Monat der Nachuntersuchung ab, was sich als signifikant erwies ( $p < 0,05$ ) (Abratt, 1995, 916-917).

Lee et al. betrachteten 50 Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen (Lunge, Brust, Speiseröhre), die eine Strahlentherapie erhalten hatten. Nach 3 Monaten nahm der FEV1-Wert um 3,1% gegenüber der Untersuchung vor Therapiebeginn ab und der FVC-Wert um 2,1% zu. Nach 6 Monaten nahm der FEV1-Wert um 0,6% gegenüber der Untersuchung vor Therapiebeginn ab und der FVC-Wert um 3,6% zu. An beiden Terminen waren die Veränderungen jedoch nicht signifikant (Lee, 2005, 391).

Miller et al. untersuchten 277 konventionell bestrahlte Lungenkrebspatienten (alle Stadien) hinsichtlich der Veränderung der Lungenfunktionsparameter. Nach 6 Monaten nahmen der FEV1- und der FVC-Wert auf jeweils 89% gegenüber der Untersuchung vor Therapiebeginn ab. Nach 1 Jahr war der FEV1-Wert wieder auf 100% angestiegen und der FVC-Wert lag bei 105%. Danach nahmen der FEV1-Wert jährlich um 7% und der FVC-Wert um 9,5% ab. Miller et al. erklärten die Verbesserung nach 1 Jahr einerseits mit einer zu geringen Zahl an verwertbaren Daten und andererseits mit der durch die Therapie bedingte Verkleinerung des Tumors, besonders bei obstruierenden Tumoren, und die weitergehende Abnahme nach 1 Jahr mit einer bestrahlungsbedingten Schädigung der Lunge (Miller, 2003, 611-613).

In der Literatur wird die Verschlechterung der Lungenfunktion auf die durch die Bestrahlung bedingten Veränderungen auf kapillärer und alveolärer Ebene zurückgeführt. Durch die Pneumonitis kommt es zu Veränderungen an den Blutgefäßen und dem Alveolarepithel (Law, 1989, 128).

Eine ähnliche stereotaktische Bestrahlungstechnik wie in der vorliegenden Arbeit findet sich bei Fritz et al. Sie untersuchten 40 Patienten mit NSCLC im Stadium I (Tumorzvolumen 4,2 bis 130 ccm), die eine nicht-fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (24 Gy Einzeldosis) erhalten hatten. Während der 36-monatigen Nachbeobachtungsphase veränderte sich der Median-FEV1-Wert nur unwesentlich von 1,45 l zum Therapiezeitpunkt auf 1,40 l nach 36 Monaten. In dieser Zeit verstarb kein Patient an respiratorischer Insuffizienz (Fritz, 2008, 193, 197).



Diese Studie wie auch die vorliegende Untersuchung zeigen also, dass sich die stereotaktische Strahlentherapie schonender auf die Lungenfunktion auswirkt als die konventionelle perkutane Strahlentherapie, da bei der stereotaktischen Strahlentherapie deutlich kleinere Zielvolumina bestrahlt werden als bei der konventionellen Bestrahlung und somit weniger Gewebe geschädigt wird, was sich wiederum positiv auf die Veränderung der Lungenfunktion auswirkt. Dies ist bei der Bestrahlungsplanung zu beachten, da die meisten Lungenkrebspatienten durch langjährigen Nikotinabusus bereits eine vorgeschädigte Lungenfunktion haben. Zu berücksichtigen ist auch die Lage des Tumors im umgebenden Lungengewebe. Liegt der Tumor zwischen Emphysem-Bullae, so ist durch die Bestrahlung keine weitere Schädigung des Lungengewebes und eine damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion zu erwarten. Liegt der Tumor hingegen in gesundem Lungengewebe bei im Übrigen bullösen Lungengewebe, so ist durch die Bestrahlung eine Schädigung des gesunden Lungengewebes und eine damit unter Umständen einhergehende kritische Verschlechterung der Lungenfunktion sehr wahrscheinlich.

### **5.5 Zusammenhang zwischen der Höhe des Hb-Wertes vor Therapiebeginn und dem Auftreten von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen**

Bei dieser Untersuchung ergab sich ein ca. 10-mal höheres Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs für vor Therapiebeginn anämische (d.h. Hb-Wert < 13,0 mg/dl) Patienten. Für das Fernmetastasenrisiko ergab sich kein Unterschied zwischen den initial anämischen und nicht-anämischen Patienten. Durch die mit der Anämie einhergehende Gewebshypoxie ist der Tumor möglicherweise weniger strahlensensibel und neigt daher eher zur Entwicklung eines Lokalrezidivs. Dies wurde bereits in vielen Tierversuchen gezeigt. (Hirst, 1984, 345-54; Hirst, 1986, 2009-17; Hewitt, 1971, 323-36).

In der Fachliteratur finden sich zu dieser Fragestellung v.a. Untersuchungen an Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.

Rudat et al. fanden bei 68 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (Stadium III-IV), die radiochemotherapeutisch behandelt wurden (Carboplatin und 66 Gy Gesamtdosis) wie in dem vorliegenden Patientenkollektiv einen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $p=0,01$ ) zwischen dem Hb-Wert vor Therapiebeginn und der lokoregionären Tumorkontrollrate (Rudat, 1999, 119).

Rutkowski et al. beobachteten 835 Patienten mit Larynx-Karzinomen (Stadium T3-T4), die postoperativ mittels Radiotherapie (20-74 Gy) behandelt wurden. Weder der prätherapeutische noch der Hb-Wert bei der ersten Nachuntersuchung allein betrachtet hatten einen signifikanten Einfluss auf die lokoregionäre Tumorkontrolle. Nahm der Hb-Wert bei der ersten Nachuntersuchung jedoch gegenüber dem prätherapeutischen Wert ab, d.h. also wurden die Patienten anämisch, so ging diese mit einer signifikant ( $p=0,01$ ) schlechteren lokoregionären Tumorkontrolle einher (Rutkowski, 2007, 1018-1021).

Tarnawski et al. betrachteten wiederum 847 Patienten mit Larynx-Karzinomen (Stadium T2-T4). Sie fanden ebenfalls einen starken Zusammenhang zwischen dem Hb-Wert nach der Strahlentherapie und der lokoregionären Tumorkontrollrate. Der Hb-Wert vor Beginn der Strahlentherapie hatte jedoch keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg (Tarnawski, 1997, 1007-1009).

Eine der wenigen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Anämie und Überleben bei NSCLC-Patienten stammt von MacRae et al. Bei insgesamt 115 Patienten, die im Stadium III eine konventionelle perkutane Radiochemotherapie (54 Gy Gesamtdosis, Paclitaxel und Carboplatin) erhielten, ergab sich jedoch im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen Hb-Wert sowie dem Durchschnitts- bzw. Minimum-Hb-Wert während der Therapie und der Überlebensrate (MacRae, 2002, 37-38).

Grogan et al. betrachteten 605 Patientinnen mit bestrahlten ( $>35$  Gy) Cervix-Karzinomen (Stadium IB, II, III oder IVA) und fanden u.a. eine signifikante Erniedrigung sowohl der Lokal- als auch der Fernmetastasierung ( $p < 0,0001$  und  $p < 0,0006$ ) bei während der Radiotherapie nicht-anämischen Patienten gegenüber anämischen Patienten. Es besteht also ein Zusammenhang zwischen dem Hb-Wert während der Therapie und der Wirkung der Strahlentherapie (Grogan, 1999, 1529, 1532).

Eine Korrektur der Anämie durch Erythropoietin hingegen ist umstritten, da dieses eventuell eine Vermehrung der Tumorzellen begünstigt (Pajonk, 2004, 8990-8991).

Henke et al. untersuchten 351 Patienten mit Krebs der Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx. Die Patienten erhielten eine kurative Strahlentherapie von 60 Gy bei komplett (R0) und histologisch inkomplett (R1) entferntem Tumor oder 70 Gy für makroskopisch inkomplett entfernte (R2) oder fortgeschrittene Tumoren. 148 Patienten, denen Erythropoietin gegeben wurde erreichten eine Hb-Konzentration von mehr als 14 mg/dl (Frauen) oder 15 mg/dl (Männer) verglichen mit den 26 Patienten, denen das Placebo gegeben wurde. Jedoch war das progressionsfreie, lokoregionäre Überleben bei den Patienten, denen

Erythropoietin gegeben wurde, schlechter als bei denen, die das Placebo erhalten hatten, Erythropoietin korrigiert also die Anämie, verbessert aber nicht das Überleben (Henke, 2003, 1255). Entscheidend für das Lokalrezidivrisiko ist also, wie auch die vorliegende Untersuchung gezeigt hat, der Hb-Wert vor Therapiebeginn.

Durch die mit einem erniedrigten Hb-Wert einhergehende Gewebshypoxie ist der Tumor folglich resistenter gegen die Strahlentherapie und neigt dann eher zur Bildung eines Lokalrezidivs.

## 6. Zusammenfassung

Für die vorliegende Arbeit wurden 70 Patienten retrospektiv untersucht, die wegen eines NSCLC im Stadium I eine alleinige hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie in kurativer Intention erhalten hatten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zunächst zu untersuchen, wie die aus den Dosis-Volumenhistogrammen ableitbaren DVH-Parameter mit dem Auftreten einer Pneumonitis verschiedenen Schweregrades zusammenhängen. Hierbei ergab sich für die Teilvolumina, die je 10, 20 bzw. 30 Gy Strahlendosis erhielten sowie für die Minstdosis in 20 % des Lungenvolumens und die mittlere Lungendosis ein jeweils statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer höhergradigen Pneumonitis. Die Höhe der Maximaldosis über dem Hilus/Bronchialstumpf korreliert hingegen nicht mit dem Auftreten einer Pneumonitis.

Da es sich bei der Pneumonitis um eine Entzündungsreaktion handelt, wurde im Folgenden analysiert, wie sich die Maximaldosen über den großen intrathorakalen Gefäßen auf die Zahl der an Entzündungsgeschehen beteiligten Leukozyten und Lymphozyten auswirken. Im Gegensatz zu den Leukozytenzahlen, die durch die Bestrahlung weitgehend unverändert blieben, nahmen die Lymphozytenzahlen frühzeitig im Verlauf nach der Strahlenbehandlung signifikant ab, um in den weiteren Monaten (subakute und chronische Phase) stabil zu verlaufen. In beiden Fällen ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit den Maximaldosen über den großen intrathorakalen Gefäßen. Im nächsten Schritt wurde dann direkt der Zusammenhang zwischen der Höhe der Leukozyten- bzw. Lymphozytenzahlen und dem Auftreten einer Pneumonitis korreliert. Es ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang.

Da es nach Abklingen der Pneumonitis zu einer Fibrose des Lungenparenchyms kommen kann, wurde schließlich noch die Veränderung der Lungenfunktionsparameter im zeitlichen Verlauf betrachtet. Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen bis in den 24. Monat der Nachuntersuchung (Ausnahme: FEV1-Wert im Monat 18).

Abschließend wurde noch die Höhe des prätherapeutischen Hb-Wertes im Hinblick auf die Entwicklung von Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen untersucht. Hierbei zeigte sich ein ca. 10-mal höheres Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs bei anämischen Patienten gegenüber nicht-anämischen Patienten. Bezüglich des Fernmetastasenrisikos bestand kein Unterschied zwischen anämischen und nicht-anämischen Patienten.

In der Fachliteratur ergaben sich für die DVH-Parameter ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Untersuchung. Bei der Bestrahlungsplanung kann somit das Risiko für das Auftreten bzw. Nichtauftreten von Pneumonitis aus der Höhe der entsprechenden DVH-Parameter (siehe Tab. 15) abgeschätzt und bei der individuellen Wahl des besten Fraktionierungsschemas und der vertretbaren kumulativen Gesamtdosis berücksichtigt werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1.

Abratt RP, Willcox PA.

The effect of irradiation on lung function and perfusion in patients with lung cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 31, 1995, 915-919.

2.

Behr J, Eibel R, Engelke C, Gallenberger S, Hauck RW, Häußinger K, Heuck A, Huber RM, Spietoff T, Wieder H, Zimmermann F.

Diagnostik des Lungenkarzinoms

In: „Manual Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums.“

Tumorzentrum München.

W. Zuckschwerdt Verlag München.

München 2006, 7. Auflage, 14.

3.

Borst GR, De Jaeger K, Belderbos JS, Burgers SA, Lebesque JV.

Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 62, 2005, 639-644.

4.

Dohm G.

Zur Geschichte des Bronchialkarzinoms

Pneumologie, 58, 2004, 680-685.

5.

Fay M, Tan A, Fisher R, Mac Manus M, Wirth A, Ball D.

Dose-volume histogram analysis as predictor of radiation pneumonitis in primary lung cancer patients treated with radiotherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61, 2005, 1355-1363.

6.

Fritz P, Kraus HJ, Blaschke T, Mühlnickel W, Strauch K, Engel-Riedel W, Chemaissani A, Stoelben E.

Stereotactic, high single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) using four-dimensional CT scans for treatment planning.

Lung Cancer, 60, 2008, 193-199.

7.

Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P, Thamm R, Kaffenberger W, Ansorg K, Keller M, Busch R, van Beuningen D, Molls M.

Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 51, 2001, 691-698.

8.

Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA.

Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC).

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 45, 1999, 323-329.

9.

Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, Portelance L, Crook J, Jones KD.

The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix.

Cancer, 86, 1999, 1528-1536.

10.

Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U, Haase KD, Schilcher B, Mose S, Beer KT, Burger U, Dougherty C, Frommhold H.

Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet, 362, 2003, 1255-1260.

11.

Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, Fan M, Munley MT, Shafman TD, Anscher MS, Lind PA.

Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 51, 2001, 650-659.

12.

Hewitt HB, Blake ER.

Effect of induced host anaemia on the viability and radiosensitivity of murine malignant cells in vivo.

Br J Cancer, 1971, 25, 323-336.

13.

Hirst DG, Hazlehurst JL, Brown JM.

The effect of alterations in haematocrit on tumour sensitivity to X-rays.

Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med, 46, 1984, 345-354.

14.

Hirst DG.

Anemia: a problem or an opportunity in radiotherapy?

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 12, 1986, 2009-2017.

15.

Hof H, Herfarth K, Debus J.

Stereotactic irradiation of lung tumors.

Radiologe, 44, 2004, 484-490.



16.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ.

Cancer statistics, 2008.

CA Cancer J Clin, 58, 2008, 71-96.

17.

Jenkins P, D'Amico K, Benstead K, Elyan S.

Radiation pneumonitis following treatment of non-small-cell lung cancer with continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART).

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 56, 2003, 360-366.

18.

Kleinberg L, Grossman SA, Piantadosi S, Zeltzman M, Wharam M.

The effects of sequential versus concurrent chemotherapy and radiotherapy on survival and toxicity in patients with newly diagnosed high-grade astrocytoma.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 44, 1999, 535-543.

19.

Kohlhäufel M, Häußinger K

Ätiologie und Epidemiologie des Lungenkarzinoms

In: „Manual Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums.“

Tumorzentrum München.

W. Zuckschwerdt Verlag München.

München 2006, 7. Auflage, 1.

20.

Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, Oetzel D, Spahn U, Graham MV, Drzymala RE, Purdy JA, Lichter AS, Martel MK, Ten Haken RK.

Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 42, 1998, 1-9.

21.

Law MP, Ahier RG.

Vascular and epithelial damage in the lung of the mouse after x rays or neutrons.

Radiat Res, 117, 1989, 128-144.

22.

Lee JS, Scott C, Komaki R, Fossella FV, Dundas GS, McDonald S, Byhardt RW, Curran WJ.

Concurrent chemoradiation therapy with oral etoposide and cisplatin for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: radiation therapy oncology group protocol 91-06.

J Clin Oncol, 14, 1996, 1055-1064.

23.

Lee WR, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Cooper JS, Vikram B, Coia LR, Rotman M, Ortiz H.

Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 42, 1998, 1069-1075.

24.

MacRae R, Shyr Y, Johnson D, Choy H.

Declining haemoglobin during chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer is significant.

Radiother Oncol, 64, 2002, 37-40.

25.

Miller KL, Zhou SM, Barrier RC Jr, Shafman T, Folz RJ, Clough RW, Marks LB.

Long-term changes in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 56, 2003, 611-615.

26.

Morgan GW, Breit SN.

Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 31, 1995, 361-369.

27.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP.  
Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.  
*Am J Clin Oncol*, 5, 1982, 649-655.

28.

Pajonk F, Weil A, Sommer A, Suwinski R, Henke M.  
The erythropoietin-receptor pathway modulates survival of cancer cells.  
*Oncogene*, 23, 2004, 8987-8991.

29.

Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM.  
Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study.  
*Radiother Oncol*, 67, 2003, 275-283.

30.

Reed MF, Molloy M, Dalton EL, Howington JA.  
Survival after resection for lung cancer is the outcome that matters.  
*Am J Surg*, 188, 2004, 598-602.

31.

Rubin P, Casserat GW.  
Respiratory System  
In: "Clinical Radiation Pathology", Vol. 1  
W. B. Saunders, Philadelphia,  
Philadelphia, 1968, 423-470.

32.

Rudat V, Dietz A, Schramm O, Conradt C, Maier H, Flentje M, Wannemacher M.  
Prognostic impact of total tumor volume and hemoglobin concentration on the outcome of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemotherapy.  
*Radiother Oncol*, 53, 1999, 119-125.

33.

Rutkowski T, Suwinski R, Idasiak A.

The prognostic value of hemoglobin concentration in postoperative radiotherapy of 835 patients with laryngeal cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 69, 2007, 1018-1023.

34.

Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jöckel KH, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabein H, Rösch F, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P.

Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity.

Int J Cancer, 91, 2001, 876-887.

35.

Sunyach MP, Falchero L, Pommier P, Perol M, Arpin D, Vincent M, Boutry D, Rebatu P, Ginestet C, Martel-Lafay I, Perol D, Carrie C.

Prospective evaluation of early lung toxicity following three-dimensional conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: preliminary results.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 48, 2000, 459-463.

36.

Tarnawski R, Skladowski K, Maciejewski B.

Prognostic value of hemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 38, 1997, 1007-1011.

37.

Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, Ewing M, Abdulrahman R, DesRosiers C, Williams M, Fletcher J.

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, 2006, 4833-4839.

38.

Tsujino K, Hirota S, Endo M, Obayashi K, Kotani Y, Satouchi M, Kado T, Takada Y.  
Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis  
after concurrent chemoradiation for lung cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 55, 2003, 110-115.

39.

Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, Walker H, Mackillop WJ.  
Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic  
approach.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 49, 2001, 973-985.

40.

Van den Brenk HAS  
Radiation effects on the pulmonary system.  
In: "Pathology of Irradiation" , Berdjis CC. (Ed.)  
Williams and Wilkins Baltimore,  
Baltimore, 1971, 569-591.

41.

Yuan ST, Frey KA, Gross MD, Hayman JA, Arenberg D, Curtis JL, Cai XW, Ramnath N,  
Kalemkerian GP, Ten Haken RK, Eisbruch A, Kong FM  
Semiquantification and Classification of Local Pulmonary Function by V/Q Single Photon  
Emission Computed Tomography in Patients with Non-small Cell Lung Cancer: Potential  
Indication for Radiotherapy Planning.

J Thorac Oncol, 6, 2011, 71-78.

42.

Zimmermann FB, Bamberg M, Molls M, Jeremic B.  
Radiation therapy alone in early stage non-small cell lung cancer.  
Semin Surg Oncol, 21, 2003, 91-97.

43.

Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, Grosu A, Schratzenstaller U, Molls M, Jeremic B.  
Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer.  
*Lung Cancer*, 48, 2005, 107-114.

44.

Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, Thamm R, Nieder C, Schratzenstaller U, Molls M.  
Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung  
cancer (NSCLC).  
*Acta Oncol*, 45, 2006, 796-801.

45.

Zimmermann F, Wulf J, Lax I, Nagata Y, Timmerman RD, Stojkovski I, Jeremic B.  
Stereotactic body radiation therapy for early non-small cell lung cancer.  
*Front Radiat Ther Oncol*, 42, 2010, 94-114.

## 8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms

Abb. 2 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung des Verhältnisses der mittleren Lungendosis und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis

Abb. 3 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung des Verhältnisses der kumulativen minimalen Lungendosis, die in 20 % des Lungenvolumens appliziert wurde und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis

Abb. 4 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung des Verhältnisses des Lungenvolumens mit einer Gesamtdosis von mindestens 10 Gy und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis

Abb. 5 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung des Verhältnisses des Lungenvolumens mit einer Gesamtdosis von mindestens 20 Gy und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis

Abb. 6 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung des Verhältnisses des Lungenvolumens mit einer Gesamtdosis von mindestens 30 Gy und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis

Abb. 7 Box-and-Whisker-Plots zur Darstellung der maximalen Strahlendosis am Bronchialstumpf und der Ausprägung einer radiogen induzierten Pneumonitis

Abb. 8 Darstellung der Leukozytenzahlen im Verlauf nach Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Pneumonitis

Abb. 9 Darstellung der Lymphozytenzahlen im Verlauf nach Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Pneumonitis

Abb. 10 Verlauf der FEV1-Werte

Abb. 11 Verlauf der Vitalkapazitätswerte

Abb. 12 Darstellung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Hb-Wert

Abb. 13 Darstellung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Hb-Wert

## 8.2 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1 Studien zur stereotaktischen Bestrahlung von funktionell inoperablen NSCLC im Stadium I-II
- Tab. 2 Deskriptive statistische Auswertung der DVH-Parameter
- Tab. 3 Prüfung auf Verteilungsheterogenität in Pneumonitisgruppen
- Tab. 4 p-Werte für die Testung der einzelnen Pneumonitisgrade jeweils gegeneinander
- Tab. 5 Deskriptive Statistik zur Maximaldosis über dem Hilus bzw. Bronchialstumpf
- Tab. 6 Leukozytenzahlen  $\cdot 10^3/\mu\text{l}$  im Verlauf der Nachuntersuchungen
- Tab. 7 Maximaldosen über den großen intrathorakalen Gefäßen
- Tab. 8 Korrelation zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis und den Leukozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen
- Tab. 9 Korrelation zwischen der Maximaldosis über der Vena cava superior und Aorta thoracica und den Leukozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen
- Tab. 10 Lymphozytenzahlen  $\cdot 10^3/\mu\text{l}$  im Verlauf der Nachuntersuchungen
- Tab. 11 Korrelation zwischen der Maximaldosis über dem Truncus pulmonalis und den Lymphozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen
- Tab. 12 Korrelation zwischen der Maximaldosis über der Vena cava superior und Aorta thoracica und den Leukozytenzahlen im Verlauf der Nachuntersuchungen
- Tab. 13 FEV1 Werte in Litern (pro Sekunde) im Verlauf der Nachuntersuchungen
- Tab. 14 Vitalkapazitätswerte in Litern im Verlauf der Nachuntersuchungen
- Tab. 15 Cut-Off-Werte für die einzelnen DVH-Parameter