

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Klinikdirektor: Prof. Dr. Christian Rube

**Planungsstudie zu Dosisverteilung und Tumorkontrolle in
„out-of-field“- Lymphknotenstationen in der FDG-PET-basierten
Radiotherapie
des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

vorgelegt von
Andrea Kristin Eschler
geboren am 26.01.1988 in Pforzheim

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	4
2	Abstract	6
3	Abkürzungsverzeichnis	8
4	Einleitung	10
4.1	Motivation zur Studie	10
4.2	Hintergrund	11
4.3	Stadieneinteilung	12
4.4	Positronen-Emissions-Tomographie	13
4.4.1	Funktionsprinzip	13
4.4.2	Bedeutung der FDG-PET für das Staging des NSCLC	14
4.4.3	Therapie des NSCLC	16
4.5	Strahlentherapie	17
4.5.1	Biologische Grundlagen	17
4.5.2	Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP)	18
4.5.3	Equivalent uniform dose (EUD)	18
4.5.4	Bestrahlungsplanung und Zielvolumina	19
4.5.5	Rolle der FDG-PET bei Bestrahlungsplanung	21
4.5.6	Dosiseskalation und Normalgewebstoxizität	23
4.5.7	Elektive Nodalbestrahlung und limited-field-Bestrahlung	25
4.5.8	Bestrahlungstechniken: 3D-CRT und IMRT	27
4.6	Ziel der Studie	30
5	Patienten und Methoden	31
5.1	Patientenkollektiv	31
5.1.1	Einschlusskriterien	31
5.1.2	Primäre Ausschlusskriterien	32
5.1.3	Sekundäre Ausschlusskriterien	32
5.1.4	Erfassung der Datensätze CT und FDG-PET	33
5.1.5	Koregistrierung der Datensätze FDG-PET/CT	33
5.1.6	Definition und Konturierung der Zielvolumina	35
5.1.7	Erstellung der Dosisvolumenhistogramme (DVHs)	39

5.1.8	Berechnung der IMRT und 3D-CRT Bestrahlungspläne	39
5.1.9	Normalgewebsrestriktionen	40
5.1.10	TCP und EUD	41
6	Ergebnisse	42
6.1	Patientencharakteristika	42
6.2	Dosiseskalation und Normalgewebsbelastungen	44
6.2.1	Gesamtdosen und Parameter der IMRT- und 3D-CRT-Bestrahlungsplanung	44
6.3	Bestrahlungsdosen und Dosisvolumenhistogramme der Lymphknoten . . .	46
6.4	TCP und EUD der Lymphknotenstationen	55
6.4.1	TCP	55
6.4.2	EUD	59
7	Diskussion	62
7.1	Dosiseskalation bei IMRT und 3D-CRT	62
7.2	„Akzidentelle“ Mitbestrahlung mediastinaler, elektiver Nodalstationen . . .	63
7.3	Dosisverteilungen aller elektiven und angrenzenden Lymphknotenstationen	63
7.4	TCP und EUD bei IMRT und 3D-CRT, Zielvolumenkonzepte	64
7.5	Abschließende Beurteilung	67
8	Anhang	68
	Tabellenverzeichnis	68
	Literaturverzeichnis	71
	Danksagung	79
	Lebenslauf	80

1 Zusammenfassung

Ziel der Studie/Fragestellung: In welchem Ausmaß werden durch eine FDG-PET-basierte „limited-field“-Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) auch elektive mediastinale Lymphknoten „akzidentell“ mitbestrahlt?

Inwieweit unterscheidet sich diesbezüglich in Hinsicht auf die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) von der 3D-konformalen Radiotherapie (3D-CRT)?

Patienten und Methoden: Für die Planungsstudie wurden 41 Patienten mit NSCLC (Stadium IIB; IIIA/IIIB) retrospektiv selektiert. Als klinisches Zielvolumen (CTV) wurden der Primärtumor (GTV + 3mm) sowie sämtliche FDG-PET positiven Lymphknotenstationen definiert. Für das Planungszielvolumen (PTV) (CTV + 7mm) wurde jeweils eine IMRT- sowie eine 3D-konformale Planung (3D-CRT) durchgeführt und die Gesamtdosis bis zum Erreichen definierter Normalgewebsrestriktionen für Myelon, Lunge, Ösophagus und Herz individuell eskaliert. Sowohl für an das CTV angrenzende als auch für sämtliche mediastinalen elektiven Lymphknotenpositionen ($LK_{\text{angrenzend}}$, $LK_{\text{alle.elektiv}}$) wurden die „equivalent uniform dose“ (EUD) sowie TCP-Werte für IMRT- vs. 3D-CRT-Pläne berechnet. Für die TCP-Berechnung wurden eine $D50$ (= 50% TCP) von 36,5 Gy und eine normalisierte Steigung der Dosis-Effekt-Kurve bei $D50(\gamma)$ von 2 angenommen. Zusätzlich wurde die IMRT-Dosis für jeden Patienten auf die Gesamtdosis der 3D-CRT normiert, um EUD- und TCP-Werte für äquivalente Gesamtdosen zu vergleichen. (EUD_{eqD} und TCP_{eqD}).

Ergebnis: Mittels der IMRT-Planung wurde im Vergleich zur 3D-CRT eine signifikant höhere Gesamtdosis erzielt (74.9 Gy vs. 70.6 Gy, $p=0,03$). Normiert auf dieselbe Gesamtdosis ist die EUD_{eqD} für $LK_{\text{angrenzend}}$ signifikant niedriger bei der IMRT vs. 3D-CRT (40.4 Gy vs. 44.2 Gy, $p=0,05$). Weder mit noch ohne Normierung auf identische Gesamtdosen findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen IMRT und 3D-CRT in Hinsicht auf die TCP in elektiven Lymphknotenstationen ($TCP_{\text{eqD}} LK_{\text{angrenzend}}$: 23.6% vs. 27.3%; $TCP_{\text{eqD}} LK_{\text{alle.elektiv}}$: 12.6% vs. 14.8% (mit Normierung); $TCP LK_{\text{angrenzend}}$: 25.6% vs. 27.3%; $TCP LK_{\text{alle.elektiv}}$: 13.7% vs. 14.8% (ohne Normierung)).

Schlussfolgerung: Die im Vergleich zur IMRT geringere Konformalität der 3D-CRT und höhere Dosisbelastung angrenzender mediastinaler Lymphknotenstationen in der „limited-field“-Radiotherapie des NSCLC führt auf theoretischer Basis von TCP-Berechnungen nicht zu einer signifikant höheren Tumorkontrolle bei mikroskopischem Befall elektiver Nodalstationen. Mittels der IMRT sind signifikant höhere Gesamtdosen erreichbar und der potentielle therapeutische Benefit einer „akzidentellen“ Nodalbestrahlung durch die IMRT ist der einer 3D-CRT vergleichbar.

2 Abstract

Purpose: To what extent do „out-of-field“ elective lymph nodes receive an irradiation dose with limited-field irradiation of locally advanced non-small-cell lung cancer?

And to what extent differs IMRT from 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) with respect to tumor controll probability (TCP)?

Patients and methods: The retrospective planning study was performed on 41 patients with NSCLC (stages IIB; IIIA/IIIB). The CTV was defined as the primary tumor (GTV+3mm) and all FDG-PET-positive lymph node stations. As to the PTV (CTV+7mm), both an IMRT plan and a 3D-CRT plan were established. The cumulative dose was escalated for each individual patient until the pre-defined dose-constraints of normal tissue (myelon, lung, esophagus and heart) were reached. Both for the lymph nodes adjacent to the CTV and for all „out-of-field“ mediastinal nodes (LN_{adjacent} , $LN_{\text{all.elective}}$) the equivalent uniform dose (EUD) and the tumor controll probabilities (TCP) for the treatment with IMRT vs. 3D-CRT were calculated. For the calculation of TCP a D50 (=50% TCP) of 36.5 Gy and a normalized slope of the dose-effect-graph of $D50(\gamma)$ of 2 were assumed. Additionally, for each patient the dose of the IMRT was normalized to the cumulative dose of the 3D-CRT. Because of this scaling we could compare the data of EUD and TCP for identical reference doses.

Results: In comparison, a significant higher cumulative dose could be achieved with the IMRT planning as opposed to conventional 3D-CRT planning (74.9 Gy vs. 70.6 Gy. $p=0.03$). Normalized to the identical cumulative dose, the EUD_{eqD} of the LN_{adjacent} is significantly lower in the IMRT than in the 3D-CRT (40.4 Gy vs. 44.2 Gy. $P=0.05$). Neither with nor without normalization to the same cumulative doses a significant difference between IMRT and 3D-CRT in regard to the TCP of elective lymph node stations can be demonstrated ($TCP_{\text{eqD } LN_{\text{adjacent}}}$: 23.6% vs. 27.3%. $TCP_{\text{eqD } LN_{\text{all.elective}}}$: 12.6% vs. 14.8% (with normalization); $TCP LN_{\text{adjacent}}$: 25.6% vs. 27.3%. $TCP LN_{\text{all.adjuvant}}$ 13.7% vs. 14.8% (without scaling)).

Conclusion: In comparison with the IMRT, the 3D-CRT is less conformal and causes a higher EUD in adjacent lymph node stations. Nevertheless, this does not translate into a statistically significant increase in TCP-values. With IMRT, significantly higher cumulative doses were achieved whereas the potential therapeutic benefit of accidental irradiation of elective lymph nodes stays within the same range as with 3D-CRT.

3 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Comitee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATS	American Thoracic Society
BC	bronchial carcinoma (= Bronchialkarzinom)
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume
3D-CRT	3D-konformale Radiotherapie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
D_{\max}	Maximaldosis
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DVH	Dosisvolumenhistogramm
EUD	equivalent uniform dose
18F-FDG	Fluorodeoxyglukose
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
GTV	gross tumor volume
Gy	Gray
β -HCG	β - humanes Choriogonadotropin
ICRU	International Comission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
kBq/ml	Kilobecquerel pro Milliliter
LK _{alle.elektiv}	alle elektiven Lymphknotenstationen
LK _{angrenzend}	an das CTV angrenzende Lymphknotenstationen
LK	Lymphknoten

MBq	Megabecquerel
MED	mean esophagus dose (mittlere Ösophagus Dosis)
MLD	mean lung dose (mittlere Lungendosis)
MRT	Magnetresonanztomographie
N. phrenicus	Nervus phrenicus
N. recurrens	Nervus recurrens
NSCLC	non-small-cell lung cancer (nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom)
p.a.	posterior anterior
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	planning target volume
ROI	Region of interest
RTOG	Radiotherapy Oncology Group
S/B-Algorithmus	source-to-background-Algorithmus
SCLC	small-cell lung cancer (kleinzelliges Bronchialkarzinom)
SD	Standardabweichung
SUV	standardized uptake volume
TCD50	jene Strahlendosis, die zur 50%-igen Tumorkontrolle führt
TCP	Tumor controll probability (Tumorkontrollwahrscheinlichkeit)
TNM	Tumor, Nodes, Metastases (Tumorgröße, Lymphknoten, Fernmetastasen)
UICC	Union International Conre le Cancer
vs.	versus (gegen)

4 Einleitung

4.1 Motivation zur Studie

Beim lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) haben thorakale Lymphknotenstationen, die nach CT- und FDG-PET-basiertem Tumorstaging keine Makrometastasen aufweisen, dennoch eine residuelle Befallswahrscheinlichkeit von ca. 10%.

Gleichwohl hat sich in der Bestrahlungsplanung des NSCLCs in den letzten Jahren das limitierte klinische Zielvolumen durchgesetzt, das sich auf den Primärtumor und nachweislich befallene Lymphknotenstationen beschränkt. Der Vorteil des auf diese Weise limitierten Bestrahlungsvolumens begründet sich in der besseren Schonung von Risikoorganen und der Möglichkeit, höhere Gesamtdosen zu applizieren. Auch bei diesem „limited-field“-Ansatz werden elektive, benachbarte mediastinale Nodalstationen zu einem gewissen Grad und relativ heterogen mit Dosis belastet. Durch diese „akzidentelle“ Nodalbestrahlung können Mikrometastasen potentiell eradiziert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist der Vergleich von zwei alternativen strahlentherapeutischen Techniken (IMRT vs. 3D-CRT) in Hinsicht auf die mutmaßliche Kontrolle mikroskopischer Lymphknotenmetastasen in „out-of-field“ Nodalstationen.

Beide Techniken werden in der modernen Radioonkologie angewendet. Die IMRT unterscheidet sich von der 3D-CRT u.a. durch den höheren Aufwand in der Bestrahlungsplanung und -applikation, sowie durch die höhere Konformalität in der Dosisverteilung.

4.2 Hintergrund

Weltweit stellt Lungenkrebs eine sehr häufige Todesursache dar. Mehr als 1 Million Todesfälle weltweit liegen in einem Bronchialkarzinom begründet [Jamal et. al 2006 (1)]. In Deutschland ist das Bronchialkarzinom sowohl bei Männern mit einer Häufigkeit von 14.2 % als auch bei den Frauen mit 7.4 % die dritthäufigste Krebserkrankung [Robert Koch-Institut 2010 (2)]. 75% - 80% aller Bronchialkarzinome entsprechen histologisch dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), während das kleinzellige BC (SCLC) 20% - 25% aller Bronchialkarzinome ausmacht.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei beiden Geschlechtern zwischen 67 und 69 Jahre und entspricht somit dem durchschnittlichen Erkrankungsalter jeglicher Krebserkrankungen [Robert Koch-Institut 2010 (2)].

Als häufigste und wichtigste Ursache für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms gilt nach wie vor der Tabakkonsum. Bei Männern sind bis zu 90% und bei Frauen bis zu 60% der Bronchialkarzinome auf das Rauchen zurückzuführen [Robert Koch-Institut 2010 (2)]. Über alle Tumorstadien hinweg betrachtet, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate insgesamt bei Männern zwischen 13% und 17% und bei Frauen zwischen 13% und 19%.

Die Prognose hängt dabei maßgeblich vom histologischen Typ und vom Stadium der Erkrankung ab.

Weitere Aspekte zur Epidemiologie und Ätiologie des NSCLC sowie dessen diagnostische Aufarbeitung und stadienbezogene Differentialtherapie sind u.a. in der publizierten S3-Leitlinie nachzulesen [Goeckenjan et al. 2010 (3)].

4.3 Stadieneinteilung

Es liegen zwei gängige Einteilungen für das NSCLC vor: die TNM- Klassifikation und die darauf basierenden UICC-Stadien.

Die TNM-Klassifikation [Wittekind, Meyer, 7. Auflage (4)] berücksichtigt mit „T“ die lokale Tumorausdehnung mit oder ohne Infiltration von Pleura, Brustwand, Zwerchfell, Carina, perikardialen Raum und großen Gefäßen. „N“ gibt die Anzahl und Lokalisation von Lymphknotenmetastasen an, während „M“ das Vorhandensein von Fernmetastasen beschreibt.

Abhängig von diesen Stadieneinteilungen erfolgt die Festlegung und Durchführung der individuellen Therapie. Desweiteren können mit Hilfe der Stadien Aussagen über die Prognose getroffen werden.

Die anatomische Systematik der thorakalen Lymphknotenstationen ist in einigen „Karten“ beschrieben. Die erste dieser Karten entwickelte Naruke in den sechziger Jahren [El-Sherief, MD (5)]. Sie diente als Grundlage für die nachfolgenden Karten, die in den USA von der American Thoracic Society (ATS) und dem American Joint Committee of Cancer (AJCC) publiziert wurden [El-Sherief, MD (5)]. Diese wiederum wurden von Mountain-Dressler weiter modifiziert [El-Sherief, MD (5)]. Der größte Unterschied zwischen der Anordnung der thorakalen Lymphknoten nach Naruke und nach Mountain-Dressler besteht in der subcarinalen Lymphknotenstation 7. Die Station 7 im Mountain-Dressler-Modell entspricht den Stationen 7 und 10 nach Naruke. Als Konsequenz wurden entsprechende maligne Lungentumore nach der Mountain-Dressler-Karte als N2 klassifiziert, während diese nach Narukes Lymphknotensystematik als N1 eingestuft wurden.

4.4 Positronen-Emissions-Tomographie

4.4.1 Funktionsprinzip

Die FDG-Positronen-Emissions-Tomographie, FDG-PET, ist den bildgebenden Verfahren zuzuordnen und gewinnt vor allem in der onkologischen Diagnostik immer mehr an Bedeutung. Weitere Anwendungsgebiete finden sich in der Kardiologie und in der Neurologie.

Die FDG-PET erlaubt durch die bei Vernichtung der Positronen entstehende Annihilationsstrahlung die Stoffwechselaktivität jener Gewebe im Körper darzustellen, welche eine relevante Aufnahme des radioaktiven Pharmakons aufweisen.

Technisch gelingt dies durch die vorherige intravenöse Injektion eines Tracers, einem Radiopharmakon. In der Onkologie erfolgt dies durch die Markierung von Glucose mit Fluor; es entsteht Fluor-18-Desoxyglucose, kurz 18F-FDG. 18F-FDG wird über spezielle Glucosetransporter in die Zellen aufgenommen. Je stoffwechselaktiver die Zelle, je höher also der Umsatz an Glucose ist, desto mehr 18F-FDG wird aufgenommen. Durch die Hexokinase wird 18F-FDG zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Der Tracer verbleibt nun intrazellulär, da er nicht weiter verstoffwechselt werden kann. Diesen Akkumulationsvorgang bezeichnet man als „Trapping“.

Durch den Zerfall des radioaktiven Tracers werden Positronen freigesetzt, die ihrerseits durch Paarbildung mit einem Elektron sogenannte Vernichtungsstrahlung, Annihilationsstrahlung, erzeugen. Häufen sich also Radiopharmaka in einer Zelle an, so geht von dieser Zelle eine erhöhte Strahlung aus.

Sokoloff et al. (1997) konnte mittels seines Kompartiment-Modells den direkten Zusammenhang zwischen der Anhäufung von 18F-FDG und der Stoffwechselaktivität der Zelle aufzeigen.

Die frei werdende Energie wird mithilfe von Detektoren erfasst und in Schnittbildern verarbeitet. Die Schnittbilder werden anschließend zu einem Gesamtbild rekonstruiert. Insgesamt kann somit die Verteilung des Tracers im Körper nachvollzogen werden.

Auf den Farbbildern der FDG-PET erscheinen diese stoffwechselaktiven Gewebe als leuchtende Areale (siehe Abb. 4.1).

Als Weiterentwicklung der FDG-PET kommt die FDG-PET/ CT zum Einsatz. Hierbei werden die Schnittbilder der FDG-PET und CT, die simultan in einem Hybridgerät akquiriert werden, koregistriert, womit die direkte Zuordnung von Stoffwechselaktivität und CT-Anatomie möglich wird.

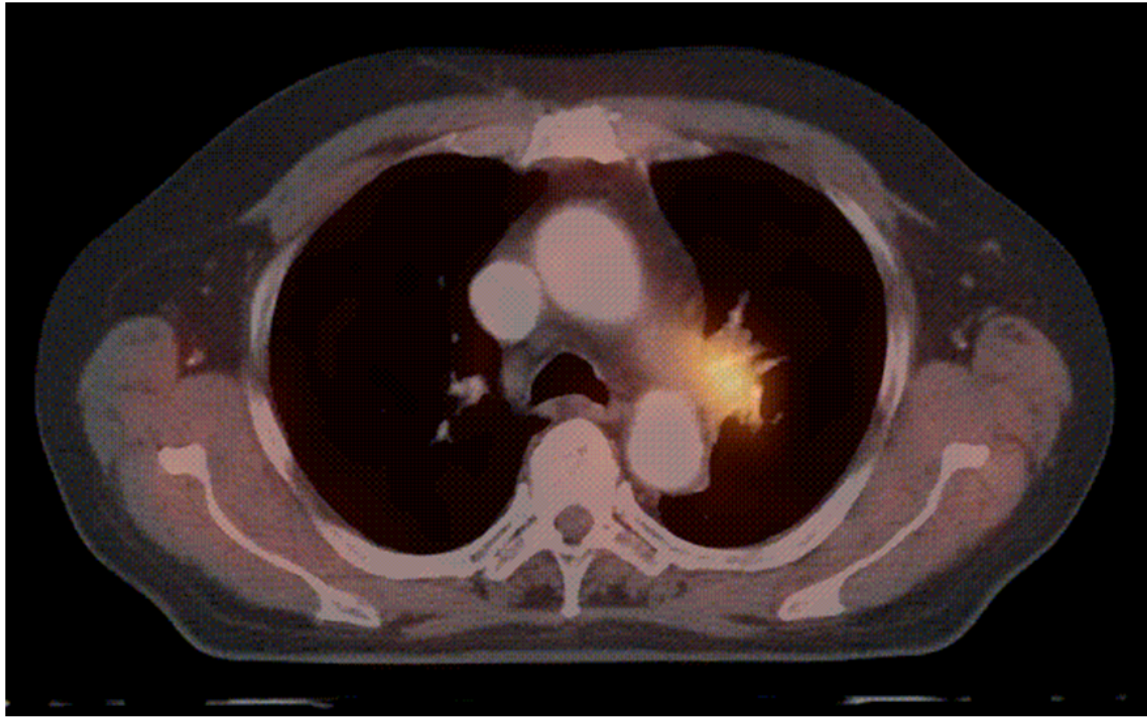


Abbildung 4.1: Beispiel eines FDG-anreichernden, links zentral lokalisierten Bronchialkarzinoms. Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Nuklearmedizin

4.4.2 Bedeutung der FDG-PET für das Staging des NSCLC

Die Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomographie wurde für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom mittlerweile in zahlreichen Studien belegt [Hellwig et al. 2001 (6)] [Valk et al. 1995 (7)] [Ahuja et al. 1998 (8)] [Fleckenstein et al. 2011 (9)].

So zeigt sich vor allem gegenüber der Computertomographie eine deutliche Überlegenheit in Hinsicht auf die diagnostische Genauigkeit.

Primärtumor:

Die FDG-PET weist bei der Beurteilung der Dignität des Primärtumors eine diagnostische Treffsicherheit von 91% auf [Hoffman et al. 2000 (10)].

Mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 91% ist das Verfahren der Computertomographie überlegen, bei der die Sensitivität bei 64% und die Spezifität bei 74% liegen [Nestle et al. 2006 (11)].

Lymphknotenstaging:

Beim Staging von Lymphknotenmetastasen im Mediastinum konnte die FDG-PET valide Ergebnisse erzielen. In Studien konnte gezeigt werden, dass die mediane Sensitivität der FDG-PET zur Detektion befallener Lymphknoten bei 84% und die Spezifität durchschnittlich bei 89% liegt, während beim CT-gestützten mediastinalen Staging die Sensi-

tivität mit 57% und die Spezifität mit 82% angegeben wird [Toloza et al. 2003b (12)]. Damit ist die diagnostische Genauigkeit signifikant besser als bei der Computertomographie [Vansteenkiste et al.1998 (13)] [Pozo-Rodriguez et al. 2005 (14)].

Da im Rahmen eines CT-gestützten Lymphknotenstaging lediglich die vergrößert erscheinenden Lymphknoten als potentiell befallen angesehen werden, ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um benigne Prozesse handelt, groß. Als suspekt vergrößert werden mediastinale Lymphknoten mit einem Durchmesser von 1 cm und mehr angesehen. Baum et. al zeigten, dass 30% - 40% dieser vergrößerten Lymphknoten bei Patienten mit Bronchi-alkarzinom durch benigne Vorgänge verändert waren und somit tumorfrei waren [Baum et al. 2004 (15)].

Fernmetastasen:

Das Auffinden von Fernmetastasen ist für die Therapiewahl und die individuelle Prognose von zentraler Bedeutung.

Durch den zusätzlichen Einsatz der FDG-PET in der prätherapeutischen Abklärung konnten bei bis zu 30% der Patienten bis dato unentdeckte Fernmestastasen detektiert werden [Mac Manus et al. 2001 (16)].

4.4.3 Therapie des NSCLC

An dieser Stelle soll lediglich auf die Therapie des NSCLC im UICC Stadium IIIA und IIIB eingegangen werden.

Patienten, die ein inoperables NSCLC im Stadium III ausweisen, profitieren von einer kombinierten Radiochemotherapie [Goeckenjan et al. 2010 (3)].

Hierbei ist die Applikation einer simultanen Radiochemotherapie die der sequenziellen überlegen [Aupérin et al. 2010 (17)]. Im Vergleich zum sequentiellen Therapieschema konnte bei der simultanen Durchführung eine weitere Zunahme der 5-Jahres-Überlebensrate von 8% - 10 % auf 14% - 16% erzielt werden [Aupérin et al. 2010 (17)] [Furuse et al. 1999 (18)] [Zatloukal et al. 2004 (19)]. Als Chemotherapeutikum wird sowohl bei der simultanen als auch bei der sequenziellen Radiochemotherapie ein Platin-basiertes Schema verwendet [Goeckenjan et al. 2010 (3)]. Im sequenziellen wie im simultanen Ansatz sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen kombinierten Chemotherapie verabreicht werden, wobei das Zyklusintervall jeweils 3-4 Wochen dauern sollte [Goeckenjan et al. 2010 (3)].

Bei der Strahlentherapie sollte bei einmal-täglicher Fraktionierung eine Gesamtdosis von 60-66 Gy appliziert werden [Goeckenjan et al. 2010 (3)]. Eine Zeitdauer von 6-7 Wochen wird empfohlen, in der die Therapie möglichst nicht unterbrochen werden sollte [Goeckenjan et al. 2010 (3)].

Beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom bildet die Strahlentherapie das therapeutische Fundament. Bei Patienten, die ein NSCLC im Stadium III aufweisen, zeigen randomisierte Studien, dass durch sequentielle Gabe eines Zytostatikums kombiniert mit Strahlentherapie gegenüber alleiniger Strahlentherapie einen signifikanten Überlebensvorteil erreicht werden kann [Dillman et al. 1990 (20)] [Dillman et al. 1996 (21)] [Le Chevalier et al. 1991 (22)].

Im Stadium IIIA besteht prinzipiell die Möglichkeit einer multimodalen Therapie, die eine Operation mit neoadjuvanter Chemo-/Radiotherapie oder anschließender adjuvanter Chemo-/Radiotherapie mit einschließt [Goeckenjan et al. 2010 (3)]. Zur Durchführung dieser multimodalen Therapie muss eine funktionelle und medizinische Operabilität ohne prohibitive Komorbiditäten vorliegen [Goeckenjan et al. 2010 (3)]. Bei Patienten im inoperablen Stadium IIIB wird hingegen die simultane Radiochemotherapie mit dem höchsten Evidenzgrad empfohlen [Goeckenjan et al. 2010 (3)].

4.5 Strahlentherapie

4.5.1 Biologische Grundlagen

Die Strahlentherapie hat das Ziel, Tumorzellen durch ionisierende Strahlung zu vernichten und stellt neben der Operation die wichtigste onkologische Lokaltherapie dar.

Die wichtigste Wirkung der ionisierenden Strahlung ist die Wirkung auf die DNA. Hierbei muss der Schaden so groß sein, dass die zahlreichen DNA Reparaturmechanismen keine vollständige Wiederherstellung der DNA bewirken können. In der Folge treten Mitosetod, Apoptose oder Nekrose ein.

Die Wirksamkeit und Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) der Strahlentherapie hängt von folgenden Faktoren ab:

- erzielte Gesamtdosis
- intrinsische Strahlenempfindlichkeit der Tumorzellen
- Tumolvolumen
- Dichte der klonogenen Tumorzellen im Gewebe
- Histologie
- Sauerstoffversorgung der Tumorzellen
- Gesamtdauer der Behandlung

Optimiert werden kann die Strahlentherapie durch Kombination mit einer Chemotherapie, Operation, durch eine Veränderung des Bestrahlungsschemas (der Fraktionierung), durch Hyperthermie oder durch molekular wirksamen Substanzen [Hermann and Baumann 2005 (23)].

4.5.2 Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP)

Die in sogenannten Dosis-Effekt-Kurven dargestellte Beziehung zwischen Dosis und Tumorkontrolle oder Nebenwirkungsrate weist regelhaft einen sigmoiden Verlauf auf. Unterhalb einer Tumor-spezifischen Schwellendosis wird keine oder eine nur sehr geringfügige lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit erreicht. Anschließend steigt der Graph steil an und flacht bei Erreichen höherer Werte wieder ab. Aus solchen Dosis-Effekt-Kurven kann die TCD50 bestimmt werden. Die TCD50 gibt die Strahlendosis zur Kontrolle von 50% der Tumorzellen an [Hermann and Baumann 2005 (23)].

4.5.3 Equivalent uniform dose (EUD)

Ein weiterer Parameter ist die EUD: equivalent uniform dose, die darauf beruht, dass jede Bestrahlung einen bestimmten biologischen Effekt hervorruft. Das Konzept der EUD beschreibt bezüglich eines bestimmten Areal, einer ROI (Region of Interest), für eine inhomogene Dosisverteilung, diejenige homogene Dosisverteilung, die denselben biologischen Effekt bewirkt. Der Betrag dieser errechneten, homogenen Dosis ist die Äquivalenzdosis der inhomogenen Dosisverteilung [Niemierko 1997 (24)]. Es ist allerdings anzunehmen, dass interindividuell eine große Spannweite der mikroskopischen Tumorlast in klinisch negativen Lymphknotenstationen vorliegt. Bildlich gesprochen kann die Spannweite dieser mikroskopischen Tumorlast von keiner bzw. sehr wenig befallenen Zellen bis hin zum maximalen mikroskopischen Befall, der gerade noch nicht detektierbar ist, reichen. Abhängig von der Anzahl der tumorös befallenen Zellen variiert die Höhe der Dosis, die zur Eradikation notwendig ist. Diese Aspekte des individuellen Risikos können in den statistisch-mathematischen Modellen nicht berücksichtigt werden.

Mathematisch lässt sich der Sachverhalt der EUD folgendermaßen ausdrücken:

$$\text{EUD} = \left(\frac{1}{N}\right) \times \left(\sum_{i=1}^N d_i^a\right)$$

wobei d_i : Dosis in Voxel i ; N : Anzahl der Voxel im ROI; a : Volumenparameter

4.5.4 Bestrahlungsplanung und Zielvolumina

Jeder Bestrahlung geht eine individuelle Bestrahlungsplanung voraus. In der Bestrahlungsplanung des NSCLC stellt das Planungs-CT die Basis dar, auf der Primärtumor und befallene Lymphknotenstationen lokalisiert und konturiert werden. Das Planungs-CT wird ohne Kontrastmittelgabe angefertigt und der Patient befindet sich dabei bereits in der Position, in der später die Bestrahlung durchgeführt werden soll. Mithilfe eines koregistrierten FDG-PET/CT-Datensatzes kann durch den Einsatz des FDG-PET-scans das tumoröse Gewebe von Atelektasen unterschieden werden und somit das Bestahlungsvolumen eventuell verkleinert werden [De Ruyscher et al. 2012 (25)]. Die Atemverschieblichkeit des Lungengewebes und eine Lagerungsunsicherheit des Patienten muss mit einberechnet werden; das Planungs-Zielvolumen wird dementsprechend konturiert.

Die International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) hat die relevanten Zielvolumina folgendermaßen vorgegeben [ICRU 1999 (26)]:

- Gross tumor volume (GTV): Beinhaltet den makroskopisch abgrenzbaren Primärtumor und befallene Lymphknotenstationen
- Clinical target volume (CTV): Enthält das GTV einschließlich der angenommenen mikroskopischen Tumorausdehnung
- Planning target volume (PTV): Umfasst das CTV mit definiertem Sicherheitssaum zum Ausgleich von atemabhängigen und lagerungsbedingten Variationen.

In Abb. 4.2 sind die Zielvolumina schematisch veranschaulicht.

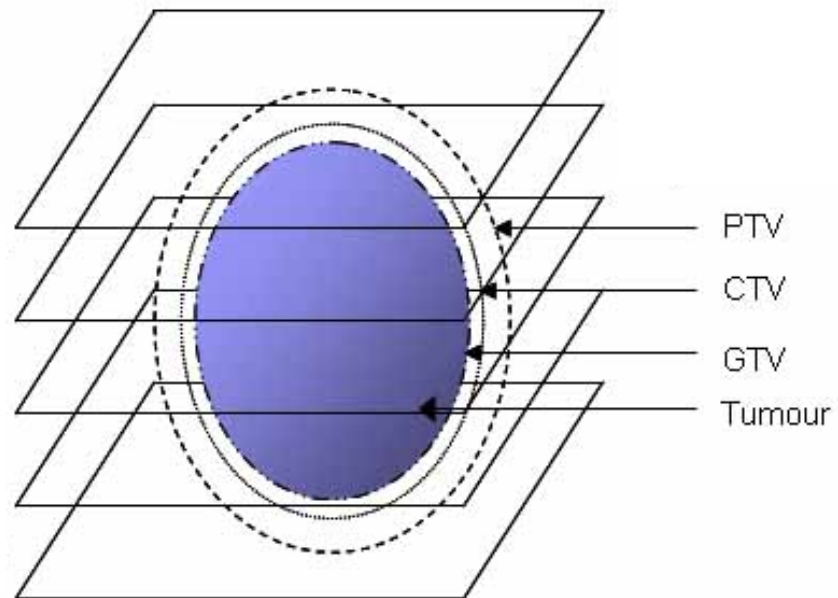


Abbildung 4.2: Schematische Darstellung der relevanten Zielvolumina. Cone Beam Computed Tomography in Image Guided Radiotherapy. Medical Imaging.

Ziel einer jeden Bestrahlungsplanung ist das optimale Verhältnis zwischen Tumorkontrolle und einer möglichst geringen Dosisbelastung der Risikoorgane. Technisch wird diese Optimierung unter anderem durch die Feldanordnungen, den Bestrahlungswinkel, die Bestrahlungsdosis und die Dosisverteilung erreicht.

Graphisch lässt sich innerhalb definierter Volumina die Dosisverteilung mithilfe von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVHs) für Zielvolumina und Risikoorgane darstellen, die maßgeblich für die Beurteilung der Güte eines Bestrahlungsplanes sind.

4.5.5 Rolle der FDG-PET bei Bestrahlungsplanung

Primärtumor:

Die Computertomographie lässt die Unterscheidung zwischen Atelektasen und malignen Prozessen in der Lunge oftmals nicht zu. Befinden sich die atelektatischen Gebiete zusätzlich in der Nähe eines Bronchialkarzinoms, ist es CT-gestützt kaum möglich eine Grenze zwischen Tumorgewebe und kollabiertem Lungengewebe zu ziehen. In der klinischen Praxis werden folglich die atelektatischen Areale in das zu bestrahlende Zielvolumen mit einbezogen, woraus eine additive Strahlenbelastung von potentiell gesundem Lungengewebe resultiert.

Der Einsatz der FDG-Positronen-Emissions-Tomographie ermöglicht hier eine Differenzierung, da in den Atelektasen keine Anreicherung des Tracers auftritt. Einige Autoren haben diesen Zugewinn bezüglich der ausschließlichen Erfassung des Primärtumors im Zielvolumen beschrieben [Nestle et al. 2002 (27)] [Lavrenkov et al. 2005 (28)]. Allerdings ist nach wie vor nicht gesichert, welches Risiko einer Tumordinfiltration in nicht FDG-anreicherndem atelektatischem Gewebe besteht, wenn sich der Primärtumor unmittelbar daneben befindet [Lavrenkov et al. 2005 (28)].

Für die Definition des Zielvolumens gibt es unterschiedliche Methoden, die FDG-PET-Diagnostik als Konturbasis zu verwenden. Die am häufigsten praktizierte Methode ist die rein visuelle Vorgehensweise. Die FDG-PET-Befunde werden von einem Facharzt für Nuklearmedizin ausgewertet. In Kooperation des Strahlentherapeuten mit dem Nuklearmediziner werden also jene Areale mit in das Zielvolumen aufgenommen, die visuell eine deutliche Anreicherung des Tracers zeigen.

Bei dem SUV_{max} -basierten Ansatz werden jene Areale in das zu bestrahlende Volumen integriert, die einen festgelegten Schwellwert überschreiten. In der Literatur wird ein absoluter Schwellwert von 2.5 beschrieben [Paulino et al. 2004 (29)].

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Zielvolumenkontur mit Hilfe eines relativen Schwellwertes festzulegen. Dieses Konzept basiert auf Messungen an Kugelphantomen. Innerhalb eines betroffenen Areals wird in Bezug auf die maximale FDG-Anreicherung ein prozentualer Schwellwert festgelegt [Giraud et al. 2002 (30)] [Bradley et al. 2004 (31)].

Ein weiterentwickeltes Schwellwert-basiertes Verfahren ist die sogenannte „source-to-background“-Methode. Die „source-to-background“-Methode, die ebenfalls anhand von Messungen an Kugelphantomen erarbeitet wurde, bezieht die Kontraste zum Bildhintergrund mit ein. Die Aktivität des Hintergrundes wird bei der Zielvolumenkonturierung mit einberechnet [Nestle et. al 2005 (32)] [Nestle et al. 2006 (11)].

Diese vier Konzepte wurden in einer Studie von Nestle et. al [Nestle et al. 2005 (32)] miteinander verglichen, wobei die zuverlässigsten Ergebnisse mit dem rein visuellen und dem „source-to-background“-Konzept erzielt werden konnten.

Mediastinale und hiläre Lymphknoten:

Wie bereits unter Kap. 4.4.2 ausgeführt, weist die FDG-PET eine vergleichsweise sehr hohe Sensitivität und Spezifität auf. Es wird angenommen, dass das Risiko, befallene Lymphknoten nicht als solche zu erfassen, bei 6% - 13% liegt [Hellwig et. al 2009 (33)]. Eine exakte Bestimmung des verbleibenden Restrisikos ist bislang jedoch nicht zu treffen, da die Datenlage aufgrund diverser beeinflussender Parameter, wie beispielsweise die untersuchte Patientengruppe, technische und prozedurale Aspekte, nicht ausreichend ist.

De Ruyscher konnte aufzeigen, dass bei Integration der vollständigen UICC/AJCC Lymphknotenstation in das Zielvolumen - anstelle eines einzelnen FDG-anreichernden Lymphknotens - das Risiko für die Entstehung eines Tumorgeschehens in diesen Lymphknoten sehr gering ist [De Ruyscher et al. 2005 (34)].

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Vorteilen, die die Einbeziehung der FDG-PET in den Planungsprozess mit sich bringt, wurde beschrieben, dass die „interobserver variability“ reduziert werden konnte. Unter „interobserver variability“ versteht man die Abweichung zwischen von mehreren Strahlentherapeuten erstellten Zielvolumina, obwohl identische Aufnahmen bildgebender Verfahren zur Verfügung standen. Bei der Konturierung CT-basierter Zielvolumina konnten diese Unterschiede eindrücklich nachgewiesen werden. Die Variabilität der Zielvolumina konnte bei einer FDG-PET/CT- basierten Bestrahlungsplanung deutlich verringert werden [Fox et al. 2005 (35)].

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die „out-of-field“-Rezidivrate sehr gering war, wenn im Rahmen der Bestrahlungsplanung nur FDG-PET-positive Areale in die Zielvolumina integriert wurden [Fleckenstein et al. 2011 (9)].

Desweiteren zeigte sich, dass die maximale FDG-Akkumulation, die SUV_{max} , als Prädiktor für das Auftreten eines Rezidivs herangezogen werden kann. Lag der Wert bei ROIs (regions of interest) über 13,8, so konnte man von einem erheblichen Rezidivrisiko ausgehen [Klopp et al. 2007 (36)].

4.5.6 Dosisescalation und Normalgewebstoxizität

Um die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) zu erhöhen, steht insbesondere bei alleiniger Strahlentherapie die Eskalation der verabreichten Strahlendosis zur Verfügung [Emami 1996 (37)].

Ein Überlebensvorteil konnte in einer Studie nachgewiesen werden, bei der die Patienten mit außergewöhnlich hohen Dosen behandelt wurden [Kong et al. 2005 (38)].

Jedoch wurde bereits gezeigt, dass die applizierten Höchstdosen in der Realität - insbesondere in Kombination mit einer Chemotherapie - nicht zwangsläufig zu einem besseren Resultat führen. So wurde ab einer Dosisescalation auf 90.3 Gy und mehr aufgrund der ebenfalls massiv erhöhten Toxizität für die Lunge eine erhöhte Mortalität festgestellt, während bei einer Dosisescalation bis zu 77.4 Gy die verbesserte lokale Tumorkontrolle nicht mit einer erhöhten Lungentoxizität einherging [Bradley et al. 2005 (39)].

Es muss also gut abgewogen werden, ob eine Dosisescalation möglich und sinnvoll ist. Eine obligate Voraussetzung ist in jedem Fall eine genaue Lokalisation der tatsächlichen Tumorausdehnung und folglich die Festlegung eines exakten Zielvolumens, um nahe gelegene Risikostrukturen bestmöglich zu schonen.

Die Risikoorgane im Thorax, die bei der Bestrahlung des NSCLCs besonders zu berücksichtigen sind, sind Lunge, Myelon, Ösophagus und Herz. Bei einer zu hohen Strahlenbelastung kann es jeweils zu schwerwiegenden organspezifischen Komplikationen kommen. In der aktuellen RTOG 0617-Studie wurde darüberhinaus gezeigt, dass eine Hochdosis-Radiatio mit 74 Gy keinen Überlebensvorteil gegenüber einer Standardbestrahlung mit 60 Gy mit sich bringt [RTOG 0617 2011 (40)] [Cox et al. 2012 (41)].

Lunge:

Die Lunge ist ein besonders strahlenempfindliches thorakales Organ. Die radiogene Pneumonitis tritt meist ca. 6 Wochen nach Bestrahlung auf. Bereits ab Strahlendosen von 20 Gy muss mit dieser Nebenwirkung gerechnet werden. Im weiteren Verlauf werden die pneumonitischen Lungenareale fibrotisch umgebaut. Die manifeste Fibrose kann je nach Ausmaß die Lungenfunktion und somit die Lebensqualität der Patienten stark einschränken [Kong et al. 2005 (38)].

Daher ist es wesentlich, die Bestrahlungsvolumina der Lunge mit Hilfe genauest möglicher Diagnostik auf die tatsächliche Tumorausdehnung zu limitieren.

Ösophagus:

Der Ösophagus stellt eine häufig dosislimitierende Risikostruktur dar. Bei zu hoher Strahlenbelastung können eine akute Ösophagitis und Ulkus-Fisteln die Folge sein. Diesen Zusammenhang zwischen auftretender Ösophagitis und Dosis-Volumenparametern beschreibt Chapet in einer seiner Studien [Chapet et al. 2005 (42)].

Häufig tritt schon unter Bestrahlung eine Dysphagie auf, welche auf eine akute Mukositis zurückzuführen ist [Werner-Wasik et al. 2004 (43)]. Wenn mittels 3D-konformaler Strahlentherapie eine mittlere Gesamtdosis von über 30 Gy appliziert wird, steigt das Risiko eine Ösophagitis zu entwickeln [Sasso et al. 2005 (44)]. Akut äußert sich eine solche Ösophagitis in Schmerzen dorsal des Sternums, Dysphagie und Reflux. Als Langzeitfolgen können Stenosen und Strikturen auftreten.

Myelon:

Als Nebenwirkung kann bei einer Bestrahlung eine Myelitis auftreten. Je nach Schwere und Ausdehnung kann dies zu einer sensiblen und/oder motorischen Querschnittslähmung führen. Symptome sind häufig Schmerzen, Parästhesien, andere sensible Störungen bis hin zu einer kompletten Querschnittssymptomatik mit Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion.

Die Myelopathie tritt vorwiegend nach 9 Monaten bis zu 2 Jahren nach Beendigung der Bestrahlung auf [Hermann and Baumann 2005 (23)].

Es ist anzunehmen, dass eine Myelitis erst jenseits einer Strahlenbelastung von 55 Gy entsteht.

In der Praxis wird jedoch angesichts der klinischen Tragweite einer Myelopathie angestrebt, die Maximaldosis auf 45 Gy zu beschränken.

Herz:

Als zentrales thorakales Organ muss das Herz ebenfalls vor zu hoher Strahlenbelastung geschützt werden. Gelingt dies nicht, sind zunächst EKG-Veränderungen zu erkennen. Bei einer Dosis ab 40 Gy und mehr, kann Monate bis Jahre nach der Bestrahlung eine Perikardfibrose entstehen.

Das Risiko späterer Myokardinfarkte ist zusätzlich durch die toxische Wirkung auf die Koronararterien erhöht [Stewart et. al. 1995 (45)].

4.5.7 Elektive Nodalbestrahlung und limited-field-Bestrahlung

Beim NSCLC besteht sowohl für die CT- als auch FDG-PET-negativen mediastinalen Lymphknoten ein Restrisiko eines mikroskopischen Befalls von ca. 10%. So zeigte beispielsweise Wu in einer Studie, dass selbst bei einem nicht fortgeschrittenen Adenokarzinom, das kleiner als 2 cm ist, noch ein Risiko für Mikrometastasen in den umgebenden Lymphknoten besteht [Wu et al. 2001 (46)].

Lymphknoten, die sich in unmittelbarer Nachbarschaft des Primärtumors befinden, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit Metastasen aufzuweisen.

Lange Zeit sah der Therapiestandard es vor, elektive Lymphknotenstationen in das Zielvolumen zu integrieren [Emami et al. 1992 (47)]. De Ruyscher et al. vertreten die Ansicht, dass es für keine Patientengruppe, die ein NSCLC aufweist, eine Evidenz für die Durchführung einer elektiven Nodalbestrahlung gibt [De Ruyscher et al. 2010 (48)]. Im Ansatz der elektiven Nodalbestrahlung werden Lymphknoten, die diagnostisch nicht suspekt erscheinen, jedoch eine gewisse Befallswahrscheinlichkeit aufweisen, mitbestrahlt. Allgemein gelten Dosen im Bereich 45 - 50 Gy als ausreichend, um die Tumorzellen zu vernichten. Die makroskopisch suspekt erscheinenden anatomischen Areale werden mit Hilfe eines Boostes bestrahlt. Hierbei wird durch eine Verkleinerung des Bestrahlungsfeldes eine höhere Dosis erzielt. Bei einem konventionellen Fraktionierungsschema werden mindestens 60 Gy als notwendig erachtet.

Das Konzept der elektiven Lymphknotenbestrahlung resultiert aus der - trotz fortgeschrittener technischer Möglichkeiten - verbleibenden Restwahrscheinlichkeit, kleine Metastasen in den benachbarten Lymphknoten zu übersehen. Bei der CT-Untersuchung liegt die Sensitivität bei nur ca. 60%, die Spezifität bei ca. 80%. Bei der kombinierten FDG-PET- CT-Darstellung liegt die Sensitivität für Lymphknoten bei ca. 85%, die Spezifität bei ca. 88% [Toloza et al. 2003 (49)].

Dosislimitierender Faktor bei der elektiven Nodalbestrahlung ist das relativ große Bestrahlungsvolumen, da die Grenzen der Strahlenbelastung für das Normalgewebe andernfalls überschritten würden.

Durch die geringere applizierbare Dosis ist - theoretisch - die lokale Tumorkontrolle herabgesetzt.

Bei der „limited-field“-Bestrahlung werden hingegen nur diejenigen Lymphknotenstationen mit in das Zielvolumen integriert, die nach FDG-PET-basiertem Staging oder nach pathologischer Sicherung als befallen zu werten sind.

Die elektive Nodalbestrahlung, insbesondere die Integration großer Anteile des Mediastinums in das CTV, wird allmählich zu Gunsten der „limited-field“-Bestrahlung verlassen. Anstelle großer Bestrahlungsvolumina mit geringerer Dosis scheint die Applikation von hohen Dosen auf das makroskopische Tumorgewebe erfolgsversprechend [Nestle et al. 2006 (11)] [Armstrong 1998 (50)].

In einer chinesischen Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III, die mit „limited-field“-Radiation behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, bei denen eine elektive Nodalbestrahlung appliziert wurde, ein signifikant besseres Ansprechen des Tumors auf die Therapie und eine signifikant höhere lokale Tumorkontrolle innerhalb von 5 Jahren aufwiesen. Das Auftreten einer Pneumonitis, Ösophagitis, Perikarditis und Myelosuppression war bei der „limited-field“-Bestrahlung ebenfalls signifikant geringer als bei der elektiven Nodalbestrahlung [Yuan et al. 2007 (51)].

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass im Rahmen der „limited-field“-Radiation bei der 3D-konformalen Bestrahlungsplanung stets Lymphknotenstationen aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation unbeabsichtigt dosisexponiert werden. Diese Lymphknotenstationen erhalten unter Bestrahlung häufig eine Dosis, die ausreicht, um potentiell vorhandene mikroskopische Tumorzellen zu vernichten [McGibney et al. 2003 (52)]. Somit wird auf diese Weise eine gewisse Tumorkontrollwahrscheinlichkeit potenziell mikroskopisch befallener, angrenzender Lymphknotenstationen gewährleistet.

4.5.8 Bestrahlungstechniken: 3D-CRT und IMRT

Prinzipiell stehen zwei Bestrahlungsmethoden zur Verfügung (siehe Abb. 4.3 und Abb. 4.4).

Die 3D-CRT Bestrahlungsmethode ist diejenige Technik, die bereits seit ca. 10-15 Jahren im klinischen Alltag Anwendung findet und weit verbreitet in der klinischen Routine eingesetzt wird.

Bei der 3D-CRT werden die Strahlenfelder mit Lamellen-oder Satellitenblenden dem Zielvolumen dreidimensional angepasst, sodass dieses möglichst komplett abgedeckt wird [Nüsslin et al. 2004 (53)]. Im Rahmen der Bestrahlungsplanung wird das Zielvolumen hierbei auf der Grundlage eines CT-Datensatzes erstellt. Zusätzliche Untersuchungen, wie beispielsweise die FDG-PET, können zur Zielvolumendefinition zum Einsatz kommen.

Die Berechnung der Dosisverteilungen erfolgt bei der 3D-CRT mit Hilfe eines Bestrahlungsplanungssystems, das die Verteilungen in Datensätzen dreidimensional berechnet. Im Zielvolumen ergibt sich die Dosisverteilung durch die Summation der einzelnen Felder, die aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen appliziert werden [Krukenmeyer 2004 (54)].

Bei der Bestrahlungsplanung der 3D-CRT wird durch die Wahl der Feldwinkel, der Feldanzahl sowie der Feldgewichtung die Dosisverteilung optimiert. Die einzelnen Bestrahlungsfelder werden außerdem so positioniert, dass möglichst wenig Dosis auf das Gewebe der umgebenden Risikoorgane appliziert wird (siehe Abb. 4.3). Technisch kann die Dosisverteilung mit Hilfe von im Strahlengang positionierten Keilfilter im Zielvolumen homogenisiert werden. Eine Schonung der dem Zielvolumen benachbarten Risikoorgane kann durch Ausblockungen dieser Strukturen mit Hilfe von in modernen Linearbeschleunigern integrierten Multileaf-Kollimatoren realisiert werden. Die mobilen Metalllamellen dieser Kollimatoren können exakt so gesteuert werden, dass das Strahlenfeld unter Schonung der Risikoorgane auf die Grenzen des Zielvolumens „kollimiert“ wird. So ist während der Bestrahlung eine möglichst optimale Schonung der den Tumor umgebenden Geweben gewährleistet [Krukenmeyer 2004 (54)].

Bei der intensitätsmodulierten Bestrahlungstechnik wird die Intensität der einzelnen Bestrahlungsfelder so moduliert, dass bei Überlagerung der einzelnen Bestrahlungsfelder eine möglichst homogene und konformale Bestrahlung des Zielvolumens unter möglichst hoher Schonung der Risikoorgane realisiert wird. Hierzu werden die einzelnen Felder nochmals in kleine Segmente mit unterschiedlichen Dosisintensitäten unterteilt, wodurch eine inhomogene Strahlenintensität des einzelnen Feldes erzeugt wird. Die technische Umsetzung dieser intensitätsmodulierten Bestrahlungsfelder erfolgt mit Hilfe der Multileaf-Kollimatoren. Durch die Modulation der Strahlenintensitäten innerhalb der Felder entstehen komplexe Intensitätsprofile, die sogenannten Photonen-Fluenzen [Krukenmeyer 2004 (54)].

Diese Photonen-Fluenzen der zu bestrahlenden Felder können bei der Bestrahlungsplanung mit Hilfe von sogenannten Sequenzern variiert bzw. moduliert werden, was eine exakte Anpassung der Dosisverteilung an das zu behandelnde Zielvolumen erlaubt (siehe Abb. 4.4).

Unter Sequenzern versteht man Programme, die die einzelnen Intensitätsprofile der Bestrahlungsfelder in die Lamellenpositionen der Segmente unterschiedlicher Dosisintensität umsetzen. So konnte in Studien gezeigt werden, dass mittels der IMRT im Hochdosisbereich eine Reduzierung des bestrahlten Volumens und somit eine geringere Strahlenbelastung im umgebenden Normalgewebe erreicht werden konnte [Murshed et al. 2004 (55)]. Ein grundlegender Unterschied zur 3D-CRT-Bestrahlungsplanung besteht darin, dass bei der IMRT-Planung der Physiker zwar die Feldanordnung vorgibt und der Strahlentherapeut die Dosisvorgaben definiert, die IMRT-Berechnung jedoch iterativ unter Verwendung der vordefinierten Dosisvorgaben vom Planungssystem durchgeführt wird. Da die Grenzvorgaben - im Gegensatz zur 3D-CRT-Planung - zur Berechnung der optimalen Dosisverteilung hierbei bereits vor der Berechnung eingegeben werden müssen, wird die IMRT-Bestrahlungsplanung auch als „inverse“ Planung bezeichnet. Wie bei der 3D-CRT erfolgt die Planung auf Basis von CT-Bilddatensätzen. Auch hier können Zusatzuntersuchungen wie FDG-PET oder MRT zur exakteren Zielvolumendefinition hinzugezogen werden.

Aufgrund der Möglichkeit, bei der IMRT die Dosisapplikation genau dem Zielvolumen anzupassen, wird diese Technik besonders bei unregelmäßig oder konkav begrenzten Zielvolumina der 3D-CRT vorgezogen [Nüsslin et al. 2004 (53)]. Weiterhin bietet die IMRT die Option, innerhalb des Zielvolumens eine Dosisescalation zu erreichen. Auf diese Weise können oftmals höhere Dosen als bei der 3D-CRT erzielt werden, ohne die umgebenden Organe stärker mit Dosis zu belasten. So ermöglicht die IMRT die Integration von simultanen Boost-Bestrahlungen [Nüsslin et al. 2004 (53)].

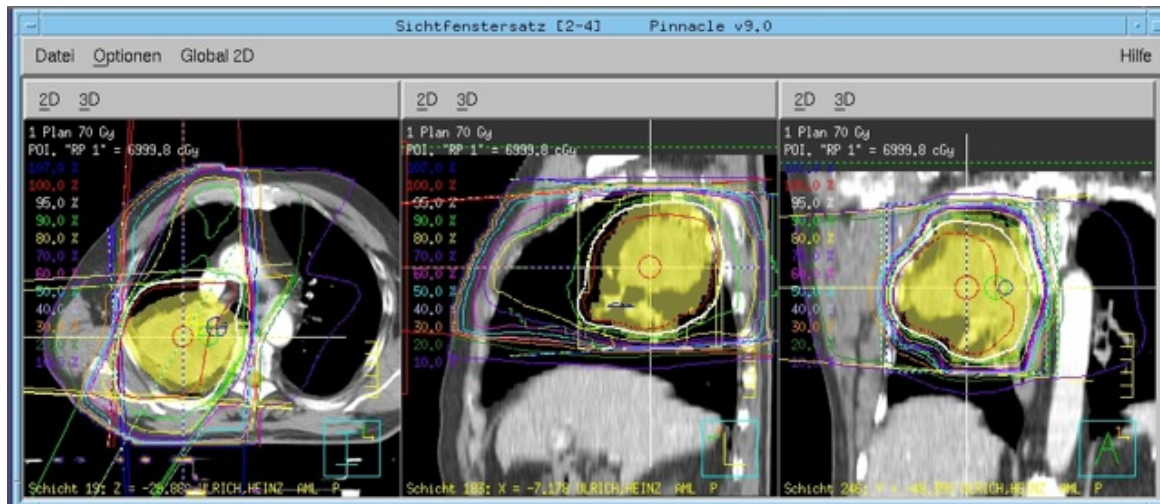


Abbildung 4.3: Beispielhafte Darstellung einer 3D-CRT Bestrahlungsplanung anhand eines Patienten aus diesem Patientenkollektiv. Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie.

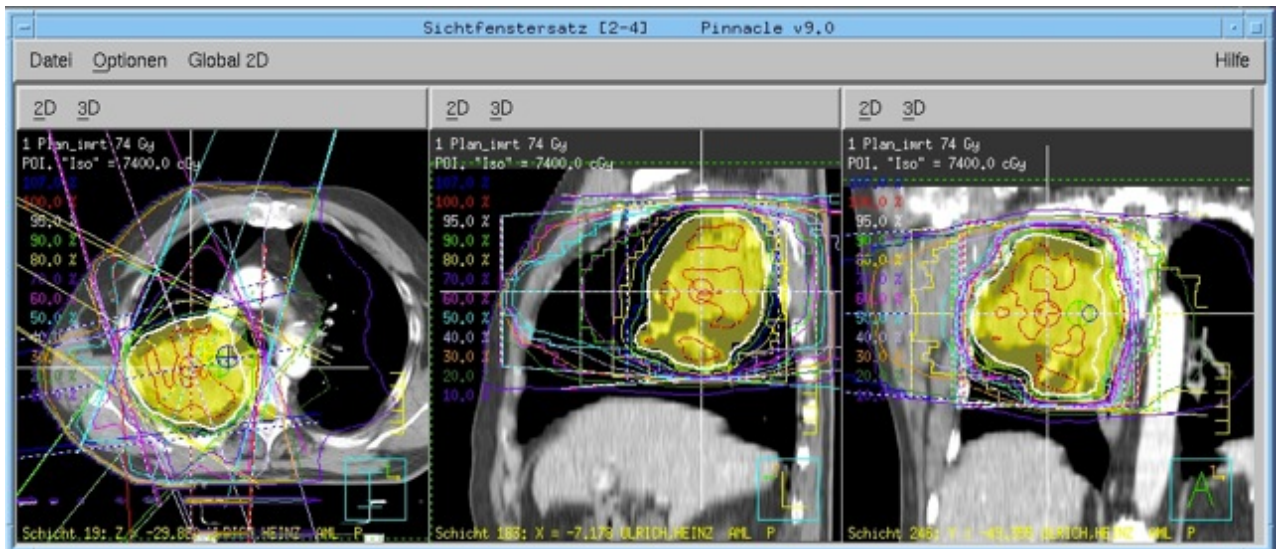


Abbildung 4.4: Beispielhafte Darstellung einer IMRT Bestrahlungsplanung anhand eines Patienten aus diesem Patientenkollektiv. Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie.

4.6 Ziel der Studie

In dieser retrospektiven Planungsstudie wurde anhand von 41 Patienten, die dem Patientenkollektiv der PET-Plan-Pilotstudie angehören [Fleckenstein et al. 2011 (9)], folgende Fragestellungen untersucht:

- In welchem Ausmaß werden durch eine „limited-field“-Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen NSCLC auch elektive mediastinale Lymphknotenstationen „akzidentell“ mitbestrahlt?
- Inwiefern unterscheidet sich diesbezüglich im Hinblick auf Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) von der 3D-konformalen Radiotherapie (3D-CRT)?

5 Patienten und Methoden

5.1 Patientenkollektiv

5.1.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten, die in diese *in silico* Studie aufgenommen wurden, stammten aus dem Patientenkollektiv der PET-Plan-Pilotstudie [Fleckenstein et al. 2011 (9)]. Alle Patienten dieses Kollektivs waren über 18 Jahre alt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Sie wiesen ein NSCLC im Stadium II oder III auf, das histologisch oder zytologisch gesichert worden war.

Sämtliche Patienten galten nach interdisziplinärem Konsens als inoperabel und wurden einem kompletten Staging unterzogen, das innerhalb von 6 Wochen vor Therapiebeginn abgeschlossen wurde. Hierbei wurden eine Bronchoskopie zur histologischen Einordnung des Tumors, ein CT-Thorax, CT oder Sonographie des Abdomens, eine Knochenszintigraphie sowie CT oder MRT Aufnahmen des Schädels zum Ausschluss möglicher Fernmetastasen durchgeführt.

Der Karnofsky-Index betrug mindestens 70%, die FEV1 über 1 Liter oder mindestens 35% des Sollwertes.

5.1.2 Primäre Ausschlusskriterien

Patienten, die über diesen Zeitraum an einer anderen, laufenden klinischen Therapiestudie teilnahmen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso durften Patienten mit Zustand nach pulmonaler Teilresektion aufgrund des aktuellen NSCLCs oder mit Vorhandensein anderer Zweitmalignome nicht teilnehmen. Eine Ausnahme bildete hier das Basaliom, sofern die Diagnose weniger als 2 Jahre vor Diagnosestellung des NSCLCs erfolgte. Patienten, die an der Studie teilnahmen, durften an keinen neuroendokrinen Tumoren oder reinen Bronchoalveolarzell-Karzinomen leiden.

Alle Patienten, die Fernmetastasen, einen malignen Pleuraerguss, supraclaviculäre Lymphknoten-Filiae oder eine akute obere Einflusstauung aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Um das Risiko falsch positiver FDG-PET Befunde zu reduzieren, wurden Patienten, die an einer Pneumokoniose, welche mit einer floriden Entzündung der Lymphknoten im Mediastinum einherging, von der FDG-PET Diagnostik und somit von der Studie ausgeschlossen.

Aufgrund der Gefahr von falsch negativen FDG-PET Befunden war die Teilnahme von Patienten, die sich einer Induktionschemotherapie unterzogen, nicht gestattet. Ein weiteres primäres Ausschlusskriterium war der Nachweis von beta-HCG bei gebärfähigen Frauen, sowie eine bestehende Schwangerschaft und vorliegende Stillzeit.

Patienten, die vor Studieneinschluss eine cytostatische Chemotherapie wegen des NSCLCs erhielten oder die aufgrund von Komorbiditäten keine begleitende Chemotherapie in Anspruch nehmen konnten, konnten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

5.1.3 Sekundäre Ausschlusskriterien

Wenn nach Einschluss der Patienten in die Studie dennoch Kriterien auftraten, die nicht mehr mit den Vorgaben der Studie vereinbar waren, führte dies zu einem sekundären Ausschluss des Patienten.

Solche Kriterien waren z.B. ein bronchopulmonaler Infekt, eine erhebliche AZ-Reduktion vor Therapiebeginn, Non-Compliance, die Detektion von Fernmetastasen und das Vorhandensein von Kontraindikationen, die eine Durchführung des begleitenden Chemotherapie-Standards nicht ermöglichten.

War die Planung und die Konturierung des Zielvolumens unter Einhaltung der Normalgewebsrestriktionen und der Minimaldosis nicht möglich, führte dies ebenfalls zum sekundären Ausschluss.

Der sekundäre Ausschluss erfolgte auch dann, wenn die Patienten den Wunsch zum Studienabbruch äußerten oder im Falle mangelnder Compliance.

5.1.4 Erfassung der Datensätze CT und FDG-PET

Prätherapeutisch wurde für alle Patienten ein Planungs-CT, ein Ganzkörper-FDG-PET und ein Thorax-FDG-PET angefertigt.

Das Planungs-CT wurde in definierter Bestrahlungsposition als Spiral-CT mithilfe intravenöser Kontrastmittelapplikation in Atemmittellage gefahren.

Zur Durchführung der FDG-PET-Untersuchung mussten die Patienten nüchtern sein, die maximale zulässige Glukose-Serumkonzentration betrug 150 mg/dl.

Die FDG-PET-Untersuchung wurde an einem CTI/Siemens ECATART PET-Gerät (Erlangen, Deutschland) vorgenommen. 90 Minuten vor Beginn der Ganzkörper-Akquisition wurden den Patienten intravenös bis zu 300 MBq ^{18}F -Fluoro-Desoxyglucose (^{18}F -FDG) verabreicht. Zur Minimierung der Darmaktivität wurde zusätzlich Buscopan injiziert. Während dieser Vorbereitungszeit sollten die Patienten in einem abgeschirmten Raum versuchen sich ruhig zu verhalten, um eine erhöhte muskuläre Absorption zu vermeiden.

160 Minuten nach Injektion des Tracers und des Medikamentes wurden die Aufnahmen des Thorax-FDG-PET durchgeführt.

Anschließend wurde die maximale Anreicherung des Radiopharmakons (SUV_{max}) im Primärtumor gemessen. Die diagnostische Beurteilung der einzelnen Lymphknotenstationen hinsichtlich ihres metastatischen Befalls erfolgte visuell durch einen Facharzt für Nuklearmedizin.

5.1.5 Koregistrierung der Datensätze FDG-PET/CT

Bei der Koregistrierung von Planungs-CT und Thorax-FDG-PET mussten beide Datensätze fusioniert werden. Um die Fusion zu ermöglichen, mussten die in der FDG-PET Untersuchung ermittelten Werte der Stoffwechselaktivität (kBq/ml) in entsprechende Intensitätswerte umgerechnet werden. Dies wurde mithilfe des Bestrahlungsplanungssystem vorgenommen (Philips Medical System, Pinnacle, Best, The Netherlands).

Die Abgrenzung von tumorös verändertem zu gesundem Gewebe erfolgte mithilfe des in Homburg entwickelten S/B-Algorithmus, welcher die Grundlage für die Autokonturierung des GTV des Primärtumors darstellte.

Die Koregistrierung der beiden Datensätze erlaubte die direkte Gegenüberstellung der CT-morphologischen Abgrenzung des Primärtumors und vergrößerten Lymphknoten (siehe Abb. 5.1).

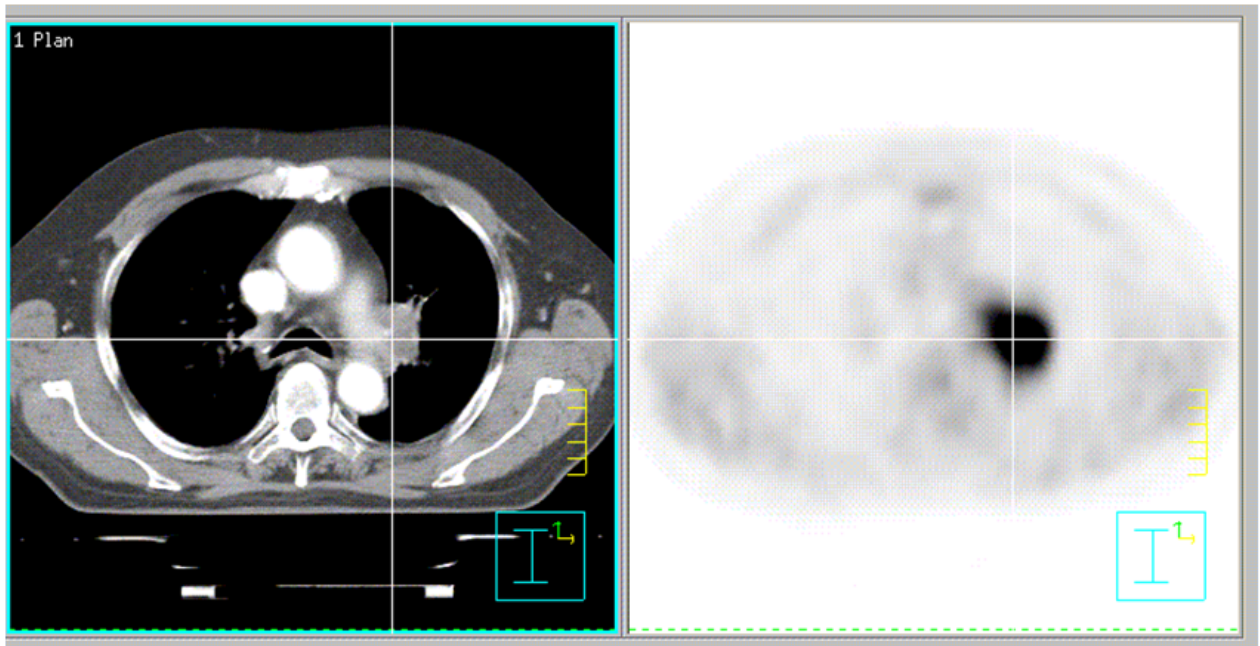


Abbildung 5.1: Beispiel eines koregistrierten FDG-PET/CT Datensatzes. Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie 2010

5.1.6 Definition und Konturierung der Zielvolumina

In dieser Planungsstudie wurden lediglich die FDG-PET-positiven, also FDG-anreichernden Areale in die Zielvolumendefinition mit einbezogen. CT-morphologisch vergrößerte, FDG-PET-negative Lymphknoten wurden nicht ins Zielvolumen eingeschlossen.

Gross Tumor Volume (GTV)

Der Primärtumor wurde am Planungs-CT mithilfe der koregistrierten FDG-PET/CT Datensätze konturiert.

Klinische Befunde, wie beispielsweise die durch die Bronchoskopie ermittelte exakte Tumorlokalisation, wurden miteinbezogen. Grundlage der FDG-PET-GTVs bildeten die Autokonturen durch den „source-to-background“-Algorithmus. Bedarfsweise wurde diese FDG-basierte Kontur an die Tumorausdehnung angepasst.

Clinical Target Volume (CTV)

Als CTV wurde der Primärtumor zuzüglich 3 mm Sicherheitssaum konturiert ($CTV = GTV + 3 \text{ mm}$).

Desweiteren beinhaltete das CTV sämtliche FDG-PET-positiven Lymphknotenstationen.

Planning Target Volume (PTV)

Für das PTV wurde aufgrund verbleibender technischer und lagerungsbedingter Unsicherheiten, sowie der Atemverschieblichkeit der thorakalen Organstrukturen ein weiterer Sicherheitssaum von 7 mm gewählt. Das PTV umfasst also das CTV und den Sicherheitsabstand ($PTV = CTV + 7\text{mm}$). Somit wurde in Bezug auf den Primärtumor insgesamt ein Sicherheitssaum von 1 cm gewählt, was als üblich angesehen wird.

Lymphknotenstationen:

Die thorakalen (hilären und mediastinalen) Lymphknotenstationen wurden zuvor am Planungs-CT anhand eines publizierten CT-Atlanten für Lymphknotenlevel konturiert [Chapet et al. 2005 (56)] (siehe Abb. 5.2). Jede der mediastinalen und hilären Lymphknotenstationen ist durch definierte anatomische „Landmark-Strukturen“ begrenzt und konnte somit auf Basis des Planungs-CTs abgegrenzt werden (siehe Abb. 5.3).

Die Stationen können ihrer Lage entsprechend in hoch mediastinal, prävasculär, retrotracheal, paratracheal, subaortal, paraaortal, subcarinal, paraoesophageal und hilär eingeteilt werden [Chapet et al. 2005 (56)].

Anhand der koregistrierten FDG-PET/CT-Datensätze konnte jede FDG-anreichernde Lymphknotenstation exakt der im Planungs-CT konturierten Station zugeordnet werden. Auch hier wurden lediglich FDG-PET-positive Lymphknotenstation in das CTV integriert - sowohl jene, die auch im CT suspekt erschienen, als auch solche, die CT-basiert in ihrer Morphologie unauffällig waren. Rein morphologisch veränderte Lymphknoten wurden nicht in das CTV miteingeschlossen.

Die FDG-PET-negativen Lymphknotenstationen, die also nicht in das CTV integriert wurden, wurden für die weitere Auswertung lokalisationsabhängig nochmals unterteilt.

Eine Gruppe bilden die Lymphknotenstationen, die direkt an das CTV angrenzen ($LK_{\text{angrenzend}}$). Die andere Gruppe besteht aus allen nicht FDG-PET-positiven Lymphknotenstationen, also aus allen sogenannten elektiven Lymphknotenstationen ($LK_{\text{alle.elektiv}}$). Einzige Ausnahme bildet die Station 7, die sich unterhalb der Bronchienbifurkation, subcarinal, befindet. Sie wurde aufgrund ihrer zentralen Lage und damit erhöhten Wahrscheinlichkeit Mikrometastasen aufzuweisen, stets in die Gruppe der $LK_{\text{angrenzend}}$ aufgenommen.

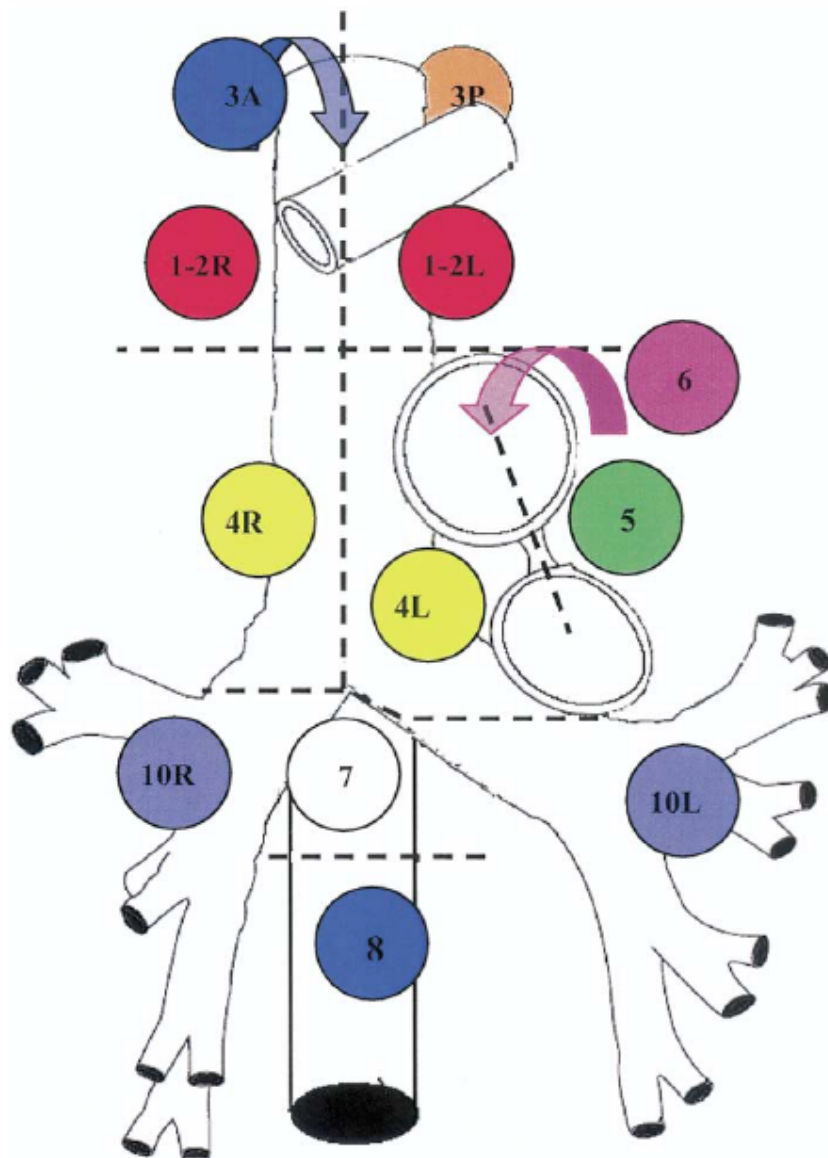


Abbildung 5.2: schematische Darstellung der mediastinalen und hilären Lymphknotenstationen. Chapet et al. 2005. Zur Legende der Lymphknotenstationen: siehe Anhang.

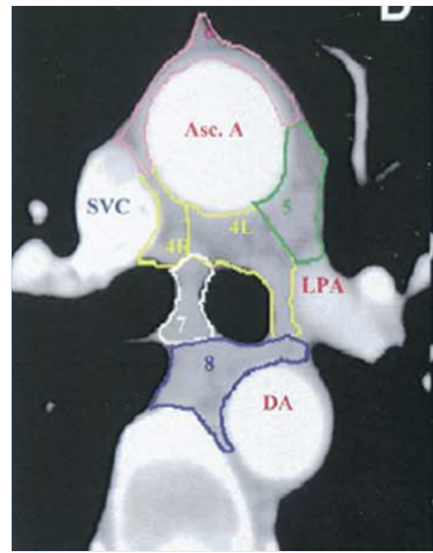


Abbildung 5.3: Darstellung thorakaler Lymphknotenstationen mit ihren anatomischen Begrenzungen. Chapet et al. 2005

5.1.7 Erstellung der Dosisvolumenhistogramme (DVHs)

Um die Dosisverteilung der einzelnen Lymphknotengruppen besser darstellen und vergleichen zu können, wurden sowohl für die 3D-CRT und für die IMRT, als auch für die auf die Gesamtdosis der 3D-CRT normierten IMRT-Pläne Dosisvolumenhistogramme (DVHs) angefertigt. Aus diesen Graphen wird visualisiert, welcher Volumenanteil der Lymphknoten welche Dosis erhält. Differenziert wurde hier zwischen $LK_{\text{alle.elektiv}}$ und $LK_{\text{angrenzend}}$ in Bezug auf die verschiedenen Bestrahlungstechniken. In einem DVH wurde untersucht, welche absolute Dosis jeweils in 10%, 20%, 30%, 50%, 70% und 90% des Volumens der Lymphknoten appliziert wurde (kurz: D10, D20, D30, D50, D70, D90).

5.1.8 Berechnung der IMRT und 3D-CRT Bestrahlungspläne

Für jeden Patienten wurden für das FDG-PET basierte Zielvolumen die Bestrahlungspläne von erfahrenen Physikern mithilfe eines Bestrahlungsplanungsprogramms berechnet (Pinnacle, Philips Medical System, Best, The Netherlands). Pro Patient wurde jeweils ein intensitätsmodulierter und ein 3D-konformaler, konventioneller Plan errechnet, wobei die Dosis jeweils in „2 Gy-Schritten“ eskaliert wurde.

Die Planerstellung erfolgte jeweils unter Berücksichtigung der Vorgaben zur Dosis toleranz der Normalgewebsstrukturen (siehe 5.1.9). Es wurde bei beiden Plänen eine Optimierung der Dosis eskalation angestrebt. Die Höchstgrenze der theoretisch applizierten Dosis wurde hierbei auf 110 Gy festgelegt, auch wenn die Restriktionen für die Risikoorgane noch nicht voll ausgeschöpft waren.

Bei den Bestrahlungsplänen musste die 95% - Isodose das PTV vollständig umschließen. Die minimale im Zielvolumen applizierte Dosis sollte dabei 95%, die Maximaldosis 107% betragen (ICRU Kriterien).

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde bei jedem Patienten ein sogenannter normierter IMRT-Plan berechnet. Hierbei wurde die zu applizierende Maximaldosis des IMRT-Plans auf die Dosis des korrespondierenden 3D-CRT Plans normiert. Anschließend entsprach die Gesamtreferenzdosis des normierten IMRT-Bestrahlungsplans der des 3D-CRT-Plans.

5.1.9 Normalgewebsrestriktionen

Wie bereits erwähnt wurden alle Bestrahlungspläne unter Einhaltung der Grenzwerte für die Dosisbelastung der umgebenden Normalgewebsstrukturen gerechnet. Vorgegeben waren folgende Werte:

- Gesamtlunge: $V_{20} < 35\%$; $MLD < 20Gy$ [Lawrence et al. 2010 (57)]
- Myelon: $D_{max}: 45 Gy$
- Ösophagus: $V_{60} < 33\%$; $V_{50} < 50\%$; $MED: 34 Gy$ („Mean esophageal dose“)
- Herz: $V_{45} < 67\%$; $V_{60} < 33\%$

Bezüglich des Ösophagus hatte die Applikation von mindestens 66 Gy eine höhere Priorität als die strikte Einhaltung der vorgegebenen Grenzwerte. So durften die Ösophagusgrenzwerte teilweise überschritten werden, jedoch war dann keine weitere Dosisescalation mehr gestattet.

D_{max} , die maximale Ösophagusdosis, durfte keinesfalls verletzt werden. Bei den Grenzvorgaben für V_{60} , V_{50} und für die mittlere Ösophagusdosis (MED) durften maximal zwei der drei Werte überschritten werden.

Alle anderen organspezifischen Restriktionen wurden bei der Planung konsequent eingehalten.

5.1.10 TCP und EUD

Sowohl die an das CTV angrenzenden Lymphknoten ($LK_{\text{angrenzend}}$) als auch alle elektiven mediastinalen Lymphknoten ($LK_{\text{alle.elektiv}}$) werden „akzidentell“ mitbestrahlt. Um dies besser erfassen zu können, wurden jeweils für $LK_{\text{angrenzend}}$ und $LK_{\text{alle.elektiv}}$ die TCP und die EUD berechnet.

Die Werte wurden pro Patient jeweils für den IMRT-, den 3D-CRT- und den normierten IMRT-Plan erhoben. Die Normierung der zu verabreichenden IMRT-Dosis auf die Gesamtdosis des entsprechenden 3D-CRT-Bestrahlungsplans erlaubt eine direkte Vergleichbarkeit der äquivalenten Gesamtdosen (EUD_{eqD} ; TCP_{eqD}).

Die Berechnung der TCP-Werte erfolgte anhand folgender Parameter:

Es wurde eine D50 von 36.5 Gy angenommen. Die D50 beschreibt diejenige Dosis, die notwendig ist, um eine 50% - Tumorkontrolle zu erreichen ($D50 = 50\% \text{ TCP}$).

Der normalisierte Wert für die Steigung der Dosiseffektkurve betrug bei D50 2 ($\gamma = 2$) [Okunieff et al. 1995 (58)].

Mathematisch lässt sich die Berechnung der TCP folgendermaßen ausdrücken:

$$TCP = \exp\left[\frac{d - \text{TCD}50}{k}\right] / \left[1 + \exp\left[\frac{d - \text{TCD}50}{k}\right]\right]$$

6 Ergebnisse

6.1 Patientencharakteristika

Für die Studie wurden insgesamt 41 Patienten retrospektiv selektiert. Davon waren 37 Patienten männlich und 4 weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 72.5 Jahre, der jüngste Patient war 56 Jahre und der älteste 87 Jahre alt.

Histologisch wiesen 23 Patienten ein Plattenepithelkarzinom auf (56.1%), 14 ein Adenokarzinom (34.2%). Bei 3 Patienten war der histo-pathologische Befund unbekannt und nur 1 Patient hatte ein großzelliges Bronchialkarzinom.

Bezüglich der UICC-Stadieneinteilung lag überwiegend Stadium IIIB vor (21 Patienten- 51.2%), gefolgt von Stadium IIIA (17 Patienten- 41.4%).

Der Karnofsky-Index wurde bei 16 Patienten (39%) mit 80%, bei 15 Patienten (36.6%) mit 90% und bei 8 Patienten (19.5%) mit 70% angegeben. Bei 2 Patienten lag hierzu keine Angabe vor (4.9%).

Alle Angaben zur Patientencharakteristik sind Tabelle 6.1 zu entnehmen.

Patientencharakteristika, Diagnosen	Gesamtkollektiv (n=41)
<i>Alter (Jahre)</i>	
Durchschnitt	72.5
Standardabweichung	7.5
Spannweite	56-87
<i>Geschlecht- abs. (%)</i>	
männlich	37 (90)
weiblich	4 (10)
<i>Histopathologie- abs. (%)</i>	
Plattenepithelkarzinom	23 (56)
Adenokarzinom	14 (34)
großzelliges Karzinom	1 (3)
unbekannt	3 (7)
<i>Tumorstadium- abs. (%)</i>	
T1	2 (5)
T2	9 (22)
T3	13 (32)
T4	17 (41)
<i>Lymphknotenstadium- abs. (%)</i>	
N0	2 (5)
N1	8 (19.5)
N2	23 (56)
N3	8 (19.5)
<i>UICC Stadium- abs. (%)</i>	
Stadium IIA	0 (0)
Stadium IIB	3 (7)
Stadium IIIA	17 (42)
Stadium IIIB	21 (51)
<i>Karnofsky- Index- abs. (%)</i>	
70	8 (19.5)
80	16 (39)
90	15 (36.5)
100	0 (0)
keine Angaben	2 (5)
<i>FEV1- %</i>	
Durchschnitt	63
Standardabweichung	15

Tabelle 6.1: Patientencharakteristika

Bei allen Patienten wurden die Zielvolumina nach den entsprechenden Vorgaben konturiert (siehe Kap. 5.1.6) und jeweils ein IMRT-, 3D-CRT und ein auf die Gesamtdosis des 3D-CRT Plans normierter IMRT-Bestrahlungsplan berechnet. Die Berechnungen wurde unter Einhaltung der Normalgewebsrestriktionen vorgenommen (siehe Kap. 5.1.9)

6.2 Dosisescalation und Normalgewebsbelastungen

6.2.1 Gesamtdosen und Parameter der IMRT- und 3D-CRT-Bestrahlungsplanung

Sowohl bei der Berechnung der IMRT-Pläne als auch bei der der 3D-CRT-Bestrahlungspläne wurde eine maximal mögliche Dosisescalation vorgenommen.

Bei der IMRT-Planung wurde eine durchschnittliche Gesamtdosis von 74.9 Gy erreicht (SD: 9.5). Bei der 3D-CRT-Bestrahlungsplanung lag die mittlere Gesamtdosis bei 70.6 Gy (SD:8.3)

Die bei der IMRT-Planung erzielte Dosisescalation war signifikant höher als die 3D-CRT Höchstdosis ($p=0.03$) (siehe Abb. 6.1)

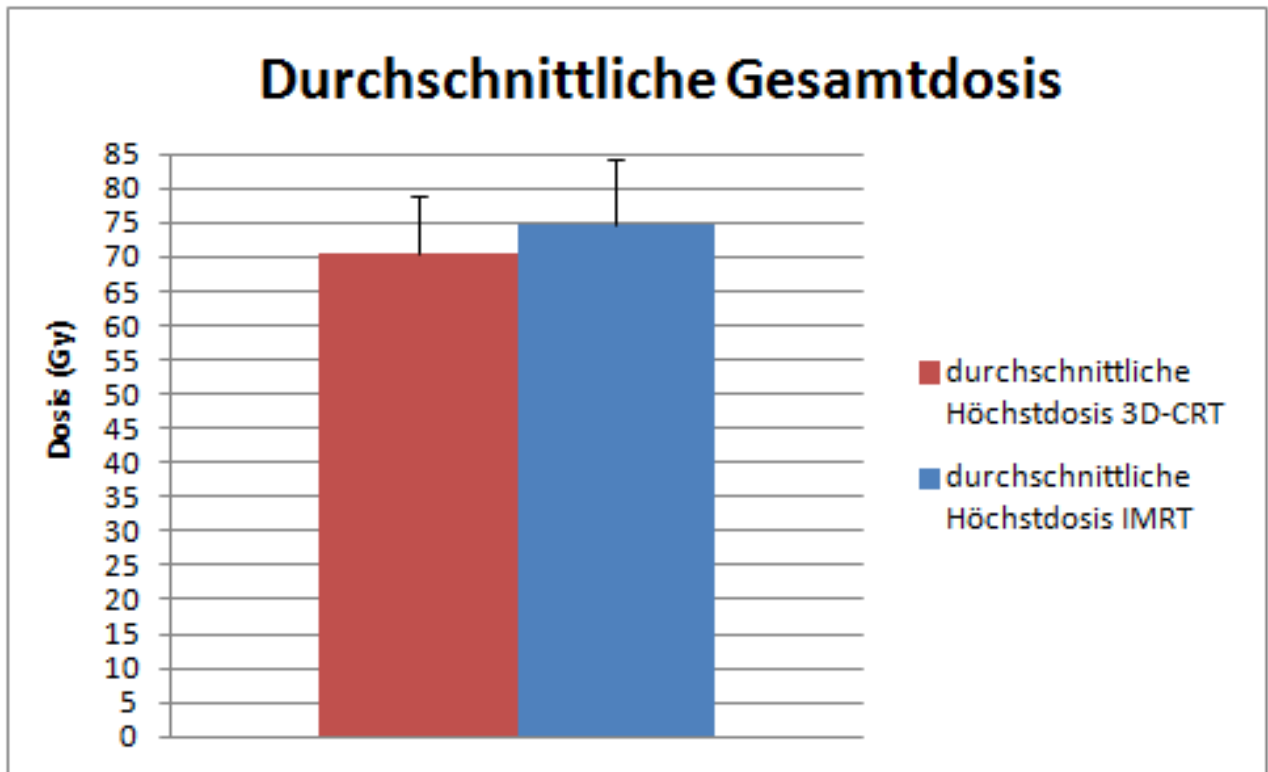


Abbildung 6.1: durchschnittliche Gesamtdosis der 3D-CRT und IMRT

Bei der 3D-CRT-Planung lag die niedrigste bei einem Patienten erzielte Gesamtdosis bei 54 Gy. Die höchste bei einem Patienten erzielte Dosis der 3D-CRT betrug 100 Gy. Bei 33 Patienten konnte eine Gesamtdosis von 66 Gy oder mehr erreicht werden (80%), bei 8 Patienten lag sie unter 66 Gy (20%).

Die geringste bei einem Patienten erzielte Gesamtdosis betrug bei der IMRT 64 Gy. Die höchste Dosis bei einem Patienten wurde mit 110 Gy erreicht. Bei der IMRT konnte bei 37 Patienten eine Gesamtdosis von 66 Gy und mehr erzielt werden (90%). Bei nur 4 Patienten lag diese Dosis unter 66 Gy (10%).

Das durchschnittliche Planmaximum der 3D-CRT-Planung betrug 75.4 Gy, das der IMRT-Planung 78.3 Gy.

Bei 12 Patienten (29%) war die Lymphknotenstation 7 befallen, bei den verbleibenden 29 Patienten (71%) war sie diagnostisch unauffällig und wurde somit der Gruppe der $LK_{\text{angrenzend}}$ zugeordnet.

6.3 Bestrahlungsdosen und Dosisvolumenhistogramme der Lymphknoten

Lymphknoten, die sich außerhalb des CTVs befinden, werden ebenfalls mit einer definierten Dosis mitbestrahlt. Dies wurde für die direkt an das Zielvolumen angrenzenden Nodalstationen ($LK_{\text{angrenzend}}$) und für alle elektiven mediastinalen Lymphknoten ($LK_{\text{alle.elektiv}}$) separat bezüglich der verschiedenen Bestrahlungsplanungsmethoden untersucht.

Durchschnittlich wurden bei der 3D-CRT-Planung alle elektiven, $LK_{\text{alle.elektiv}}$, mit 37.1 Gy (SD: 9.9) mitbestrahlt. Bei der IMRT betrug diese mittlere Dosis für $LK_{\text{alle.elektiv}}$ 36.7 Gy (SD: 11.0). Normierte man die verordnete Gesamtdosis der IMRT auf die der 3D-CRT so wurde in dieser normierten IMRT-Planung $LK_{\text{alle.elektiv}}$ noch mit durchschnittlich 32.5 Gy (SD: 7.5) mitbestrahlt. $LK_{\text{alle.elektiv}}$ wurden bei der 3D-CRT-Bestrahlungsplanung signifikant höher dosisexponiert, als $LK_{\text{alle.elektiv}}$ im Rahmen der normierten IMRT-Planung (37 Gy vs. 32.5 Gy; $p=0.015$). (siehe Abb. 6.2)

Die deponierte, durchschnittliche Gesamtdosis lag bei den $LK_{\text{angrenzend}}$ mit der 3D-CRT bei 47.6 Gy (SD: 8.6); bei der IMRT wurden die an das CTV angrenzenden Lymphknotenstationen mit im Mittel 46.6 Gy (SD: 9.7) „akzidentell“ mitbestrahlt. Bei der normierten IMRT erhielten die $LK_{\text{angrenzend}}$ eine mittlere Gesamtdosis von 37.9 Gy (SD: 9.3).

Für $LK_{\text{angrenzend}}$ konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dosishöhe zwischen der 3D-CRT und der normierten IMRT festgestellt werden (siehe Abb. 6.3).

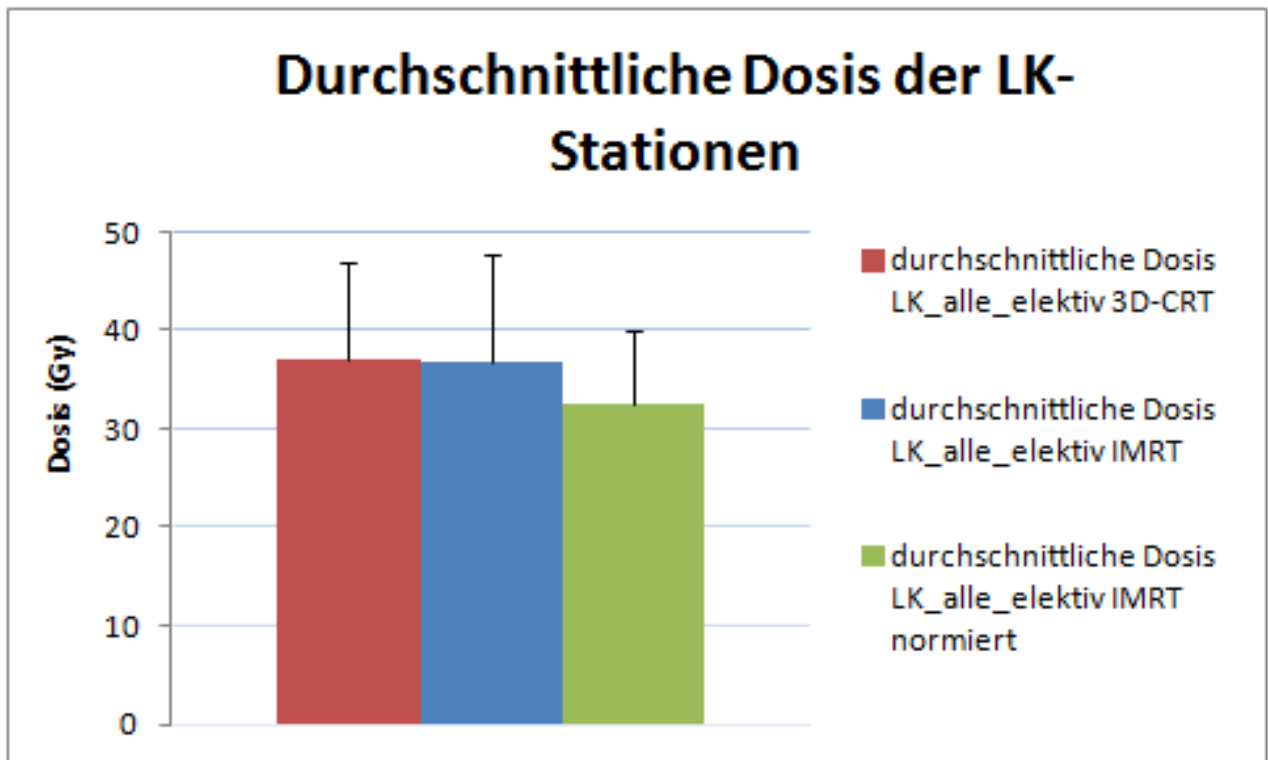


Abbildung 6.2: durchschnittliche „akzidentell“ Dosis für alle elektiven Lymphknoten bei 3D-CRT, IMRT und normierter IMRT

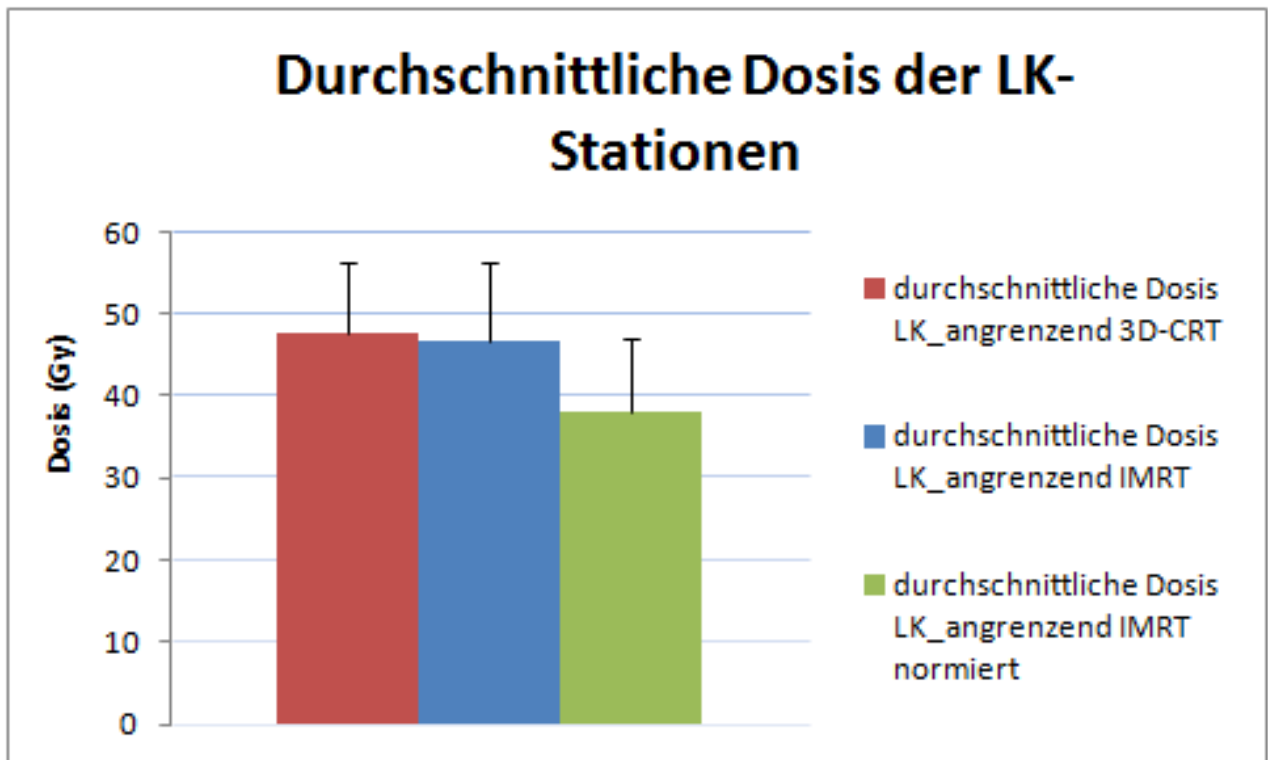


Abbildung 6.3: durchschnittliche „akzidentelle“ Dosis für die angrenzenden Lymphknoten bei 3D-CRT, IMRT und normierter IMRT

Welcher Volumenanteil jeweils welche Dosis erhält, lässt sich den Dosisvolumenhistogrammen entnehmen. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit sind hier die DVHs für $LK_{\text{alle.elektiv}}$ und $LK_{\text{angrenzend}}$ ebenfalls jeweils für die 3D-CRT- und die normierten IMRT-Bestrahlungspläne aufgeführt.

Es ist ersichtlich, dass alle Volumenanteile sowohl der $LK_{\text{alle.elektiv}}$ als auch der $LK_{\text{angrenzend}}$ bei der 3D-CRT eine höhere Dosis erhalten als bei der normierten IMRT (siehe Abb. 6.4 und Abb. 6.5). Bei dem Dosisvolumenhistogramm der angrenzenden Lymphknotenstationen ist dieser Unterschied deutlicher ausgeprägt (siehe Abb. 6.5).

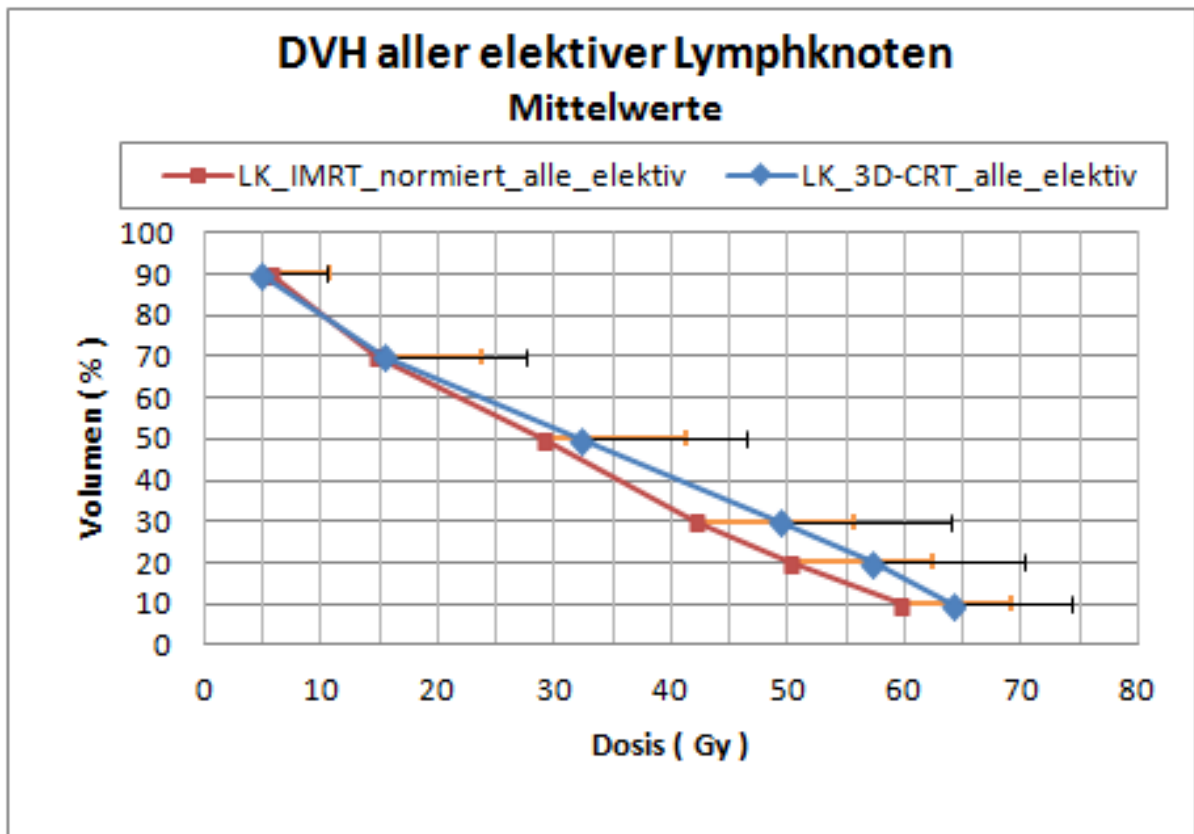


Abbildung 6.4: Dosisvolumenhistogramm aller elektiven Lymphknoten. 3D-CRT vs. IMRT normiert

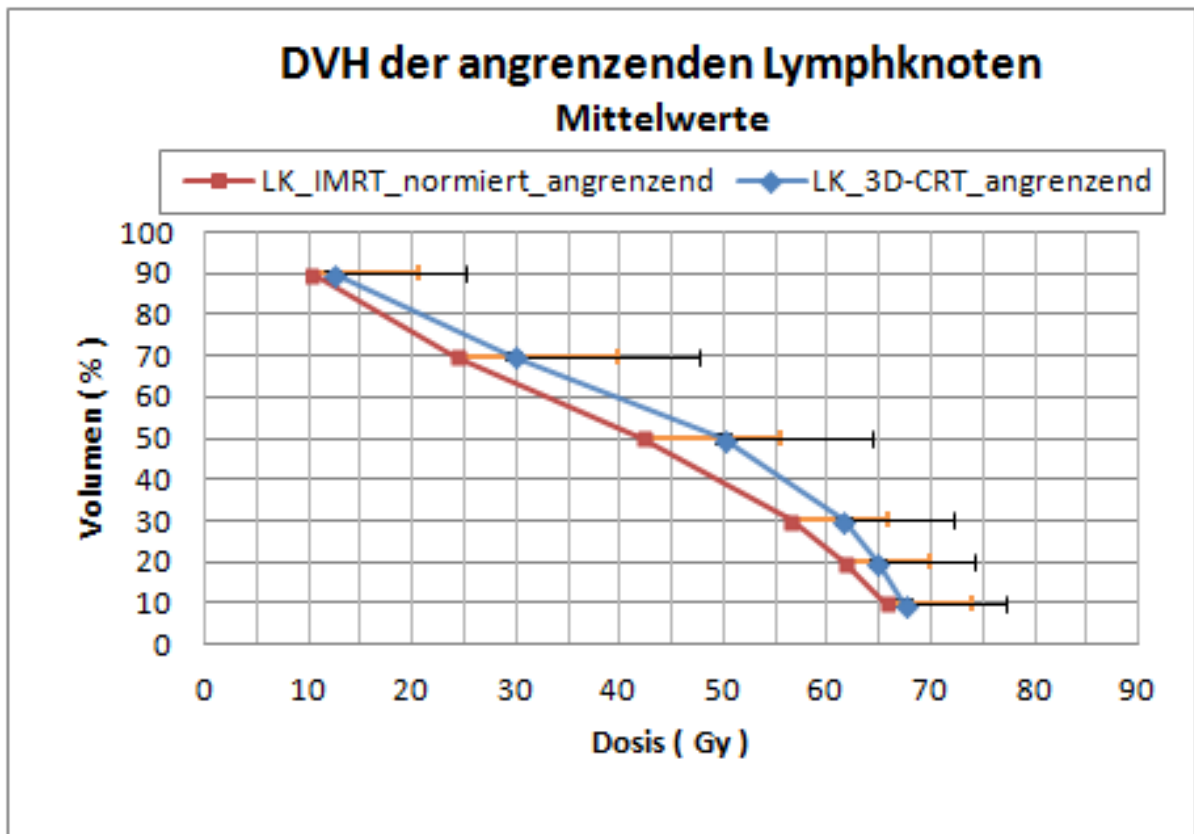


Abbildung 6.5: Dosisvolumenhistogramm angrenzender Lymphknoten. 3D-CRT vs. IMRT normiert

Betrachtet man hingegen die DVHs der 3D-CRT im Vergleich mit der nicht-normierten IMRT-Planung fällt auf, dass bei $LK_{\text{alle.elektiv}}$ die Dosisverteilung auf die Volumenanteile der Lymphknoten ähnlich ist. Ab D70 aufwärts bekommen die Lymphknoten mehr Dosis bei der IMRT als bei der 3D-CRT ab (siehe Abb. 6.6).

Bei den angrenzenden Lymphknotenstationen erhalten die prozentualen Lymphknotenanteile mittels der 3D-CRT etwas mehr Dosis als bei der IMRT-Bestrahlungsplanung (siehe Abb. 6.7).

Signifikante Unterschiede bestehen jedoch nicht.

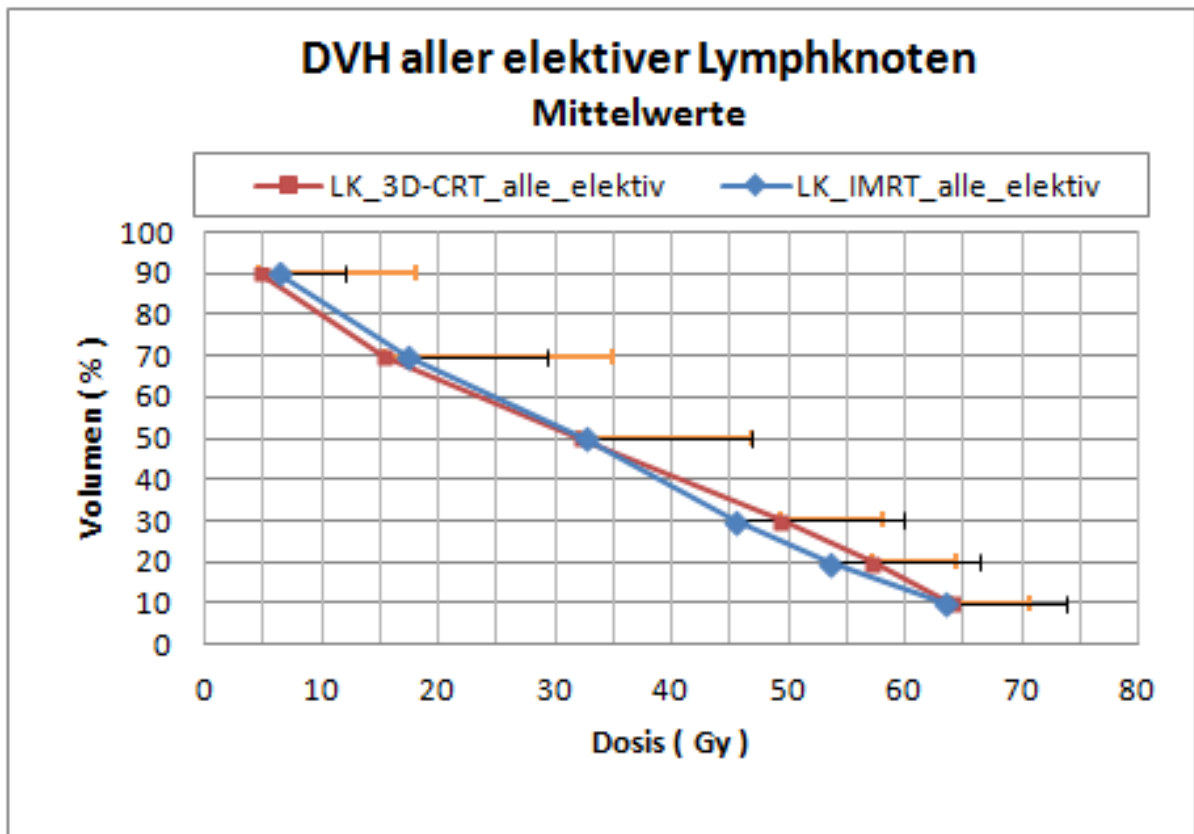


Abbildung 6.6: Dosisvolumenhistogramm aller elektiver Lymphknoten. 3D-CRT vs. IMRT

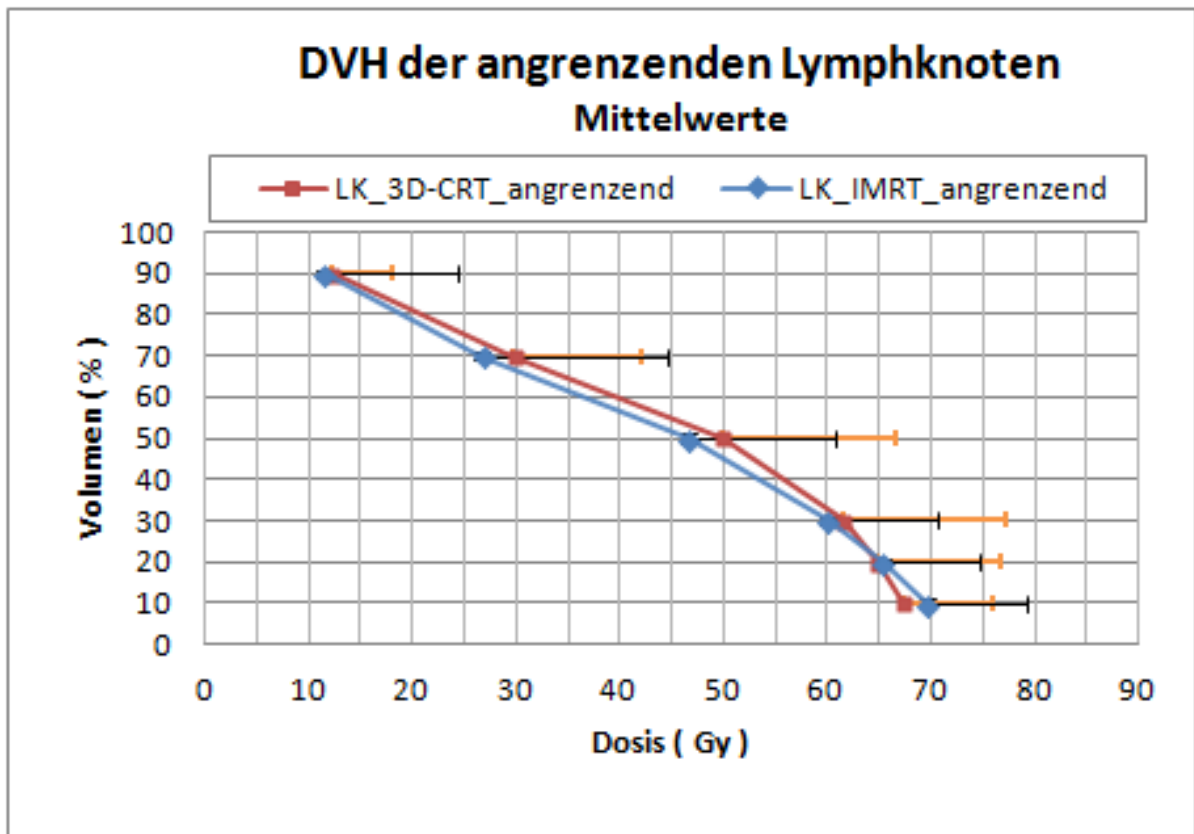


Abbildung 6.7: Dosisvolumenhistogramm der angrenzenden Lymphknoten. 3D-CRT vs. IMRT

6.4 TCP und EUD der Lymphknotenstationen

Um die jeweils erhaltene Dosis der Lymphknoten quantifizieren zu können, wurden die TCP und EUD berechnet (siehe Kap.5.1.10)

6.4.1 TCP

Die TCP wurde wiederum für $LK_{\text{alle.elektiv}}$ und $LK_{\text{angrenzend}}$ innerhalb der 3D-CRT- und IMRT-Pläne berechnet. Beim normierten IMRT-Plan wurde die TCP als TCP_{eqD} (äquivalente Gesamtdosis) bezeichnet.

Bei allen elektiven Lymphknoten betrug bei der 3D-CRT-Planung die TCP durchschnittlich 14.8% (SD: 13.2), bei der IMRT-Planung 13.8% (SD: 11.2). Die mittlere TCP der $LK_{\text{alle.elektiv}}$ innerhalb des normierten IMRT-Plans erreichte 12.6% (SD: 9.9). Weder mit noch ohne Normierung auf identische Gesamtdosen konnte für $LK_{\text{alle.elektiv}}$ mit der IMRT im Vergleich zur 3D-CRT ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die TCP gefunden werden (siehe Abb. 6.8 und Abb. 6.9).

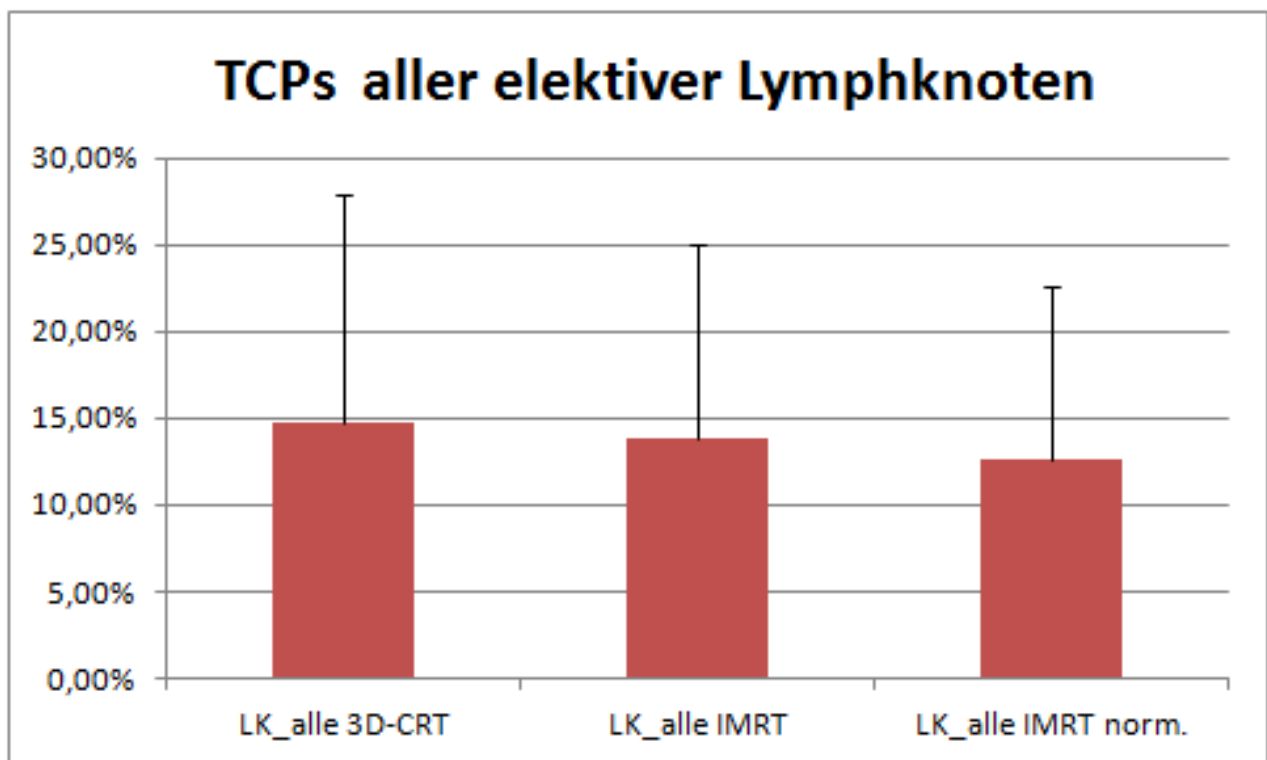


Abbildung 6.8: TCP aller elektiver Lymphknoten

Betrachtet man die an das CTV angrenzenden Lymphknoten, $LK_{\text{angrenzend}}$, so findet man im Rahmen der 3D-CRT-Bestrahlungsplanung eine durchschnittliche TCP von 27.3% (SD: 21.7). Bei der IMRT-Planung betrug diese TCP 25.7% (SD: 21.4) und bei der normierten IMRT (TCP_{eqD}) 23.6% (SD: 19.4). Auch hier waren die Unterschiede der TCP-Werte zwischen der normierten IMRT und 3D-CRT beziehungsweise der IMRT- und 3D-CRT-Bestrahlung nicht signifikant.

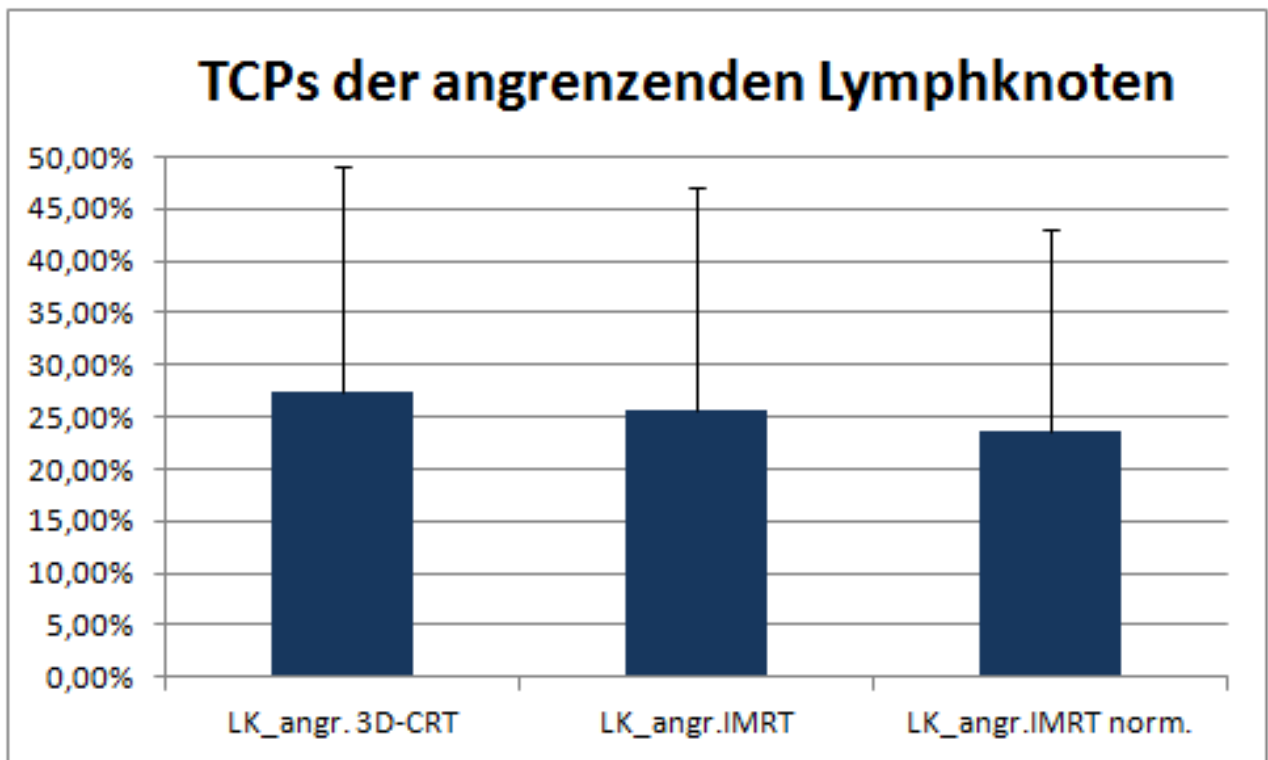


Abbildung 6.9: TCP der angrenzenden Lymphknoten

6.4.2 EUD

Die EUD wurde ebenfalls für $LK_{\text{alle.elektiv}}$ und $LK_{\text{angrenzend}}$ für die 3D-CRT-, IMRT- und normierten IMRT-Pläne gerechnet (EUD_{eqD}).

Alle elektiven Lymphknoten wiesen im Rahmen der 3D-CRT-Bestrahlungsplanung eine mittlere EUD von 33.5 Gy (SD: 9.7) auf, bei den intensitätsmodulierten Plänen lag die EUD durchschnittlich bei 32.2 Gy (SD: 8.7). Für die normierten IMRT-Pläne ergab sich im Durchschnitt eine EUD_{eqD} von 30.5 Gy (SD: 8.3) (siehe Abb. 6.10). Die Differenz zwischen der EUD der 3D-CRT-Pläne und den EUDs der IMRT-Pläne sind weder bezüglich der normierten noch der nicht normierten IMRT-Pläne signifikant.

Für die angrenzenden Lymphknoten, $LK_{\text{angrenzend}}$, betrug die mittlere EUD bei der 3D-CRT-Bestrahlungsplanung 44.2 Gy (SD: 9.0), bei der IMRT-Planung 42.7 Gy (SD: 9.3) und bei den normierten IMRT-Plänen betrug die durchschnittliche EUD_{eqD} 40.4 Gy (SD: 8.7) (siehe Abb. 6.11)

Der Unterschied der mittleren EUD_{eqD} zwischen der 3D-CRT und der normierten IMRT-Planung war signifikant (44.2 Gy vs. 40.4 Gy; $p= 0.05$).

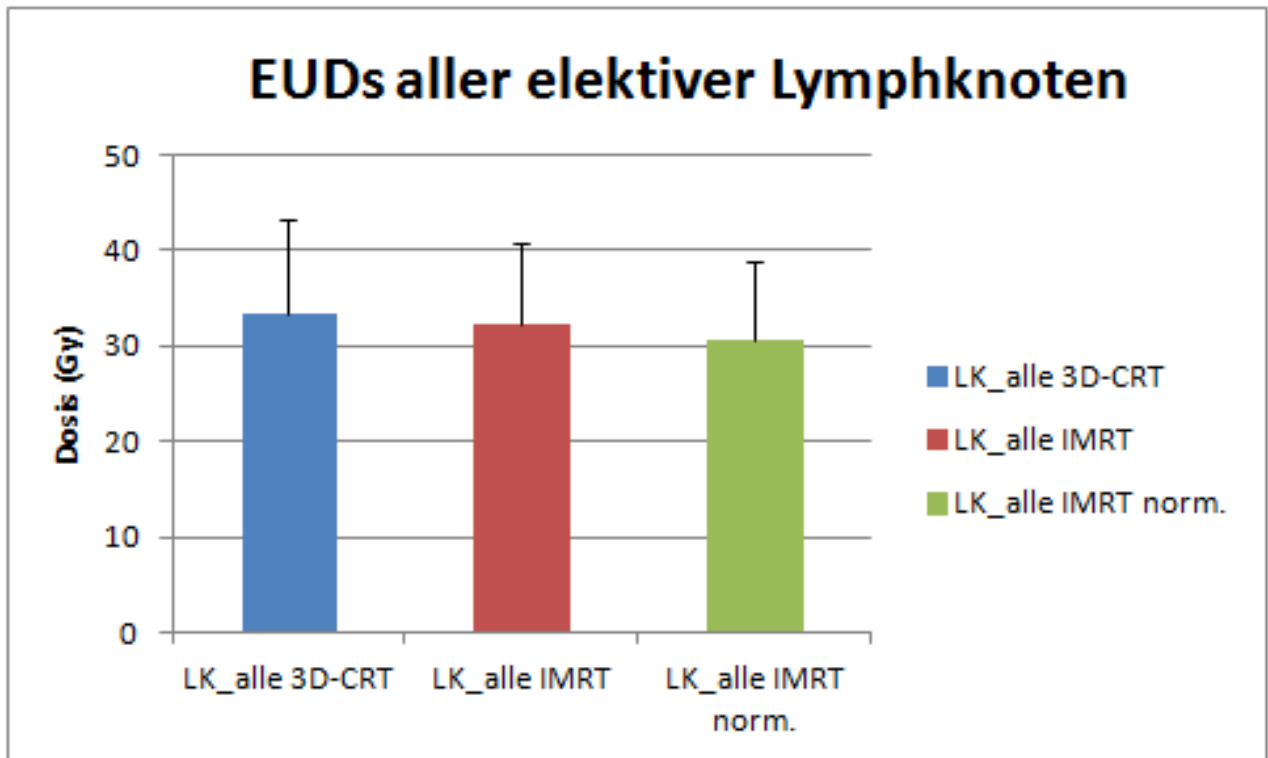


Abbildung 6.10: EUD aller elektiver Lymphknoten. 3D-CRT, IMRT, IMRT normiert

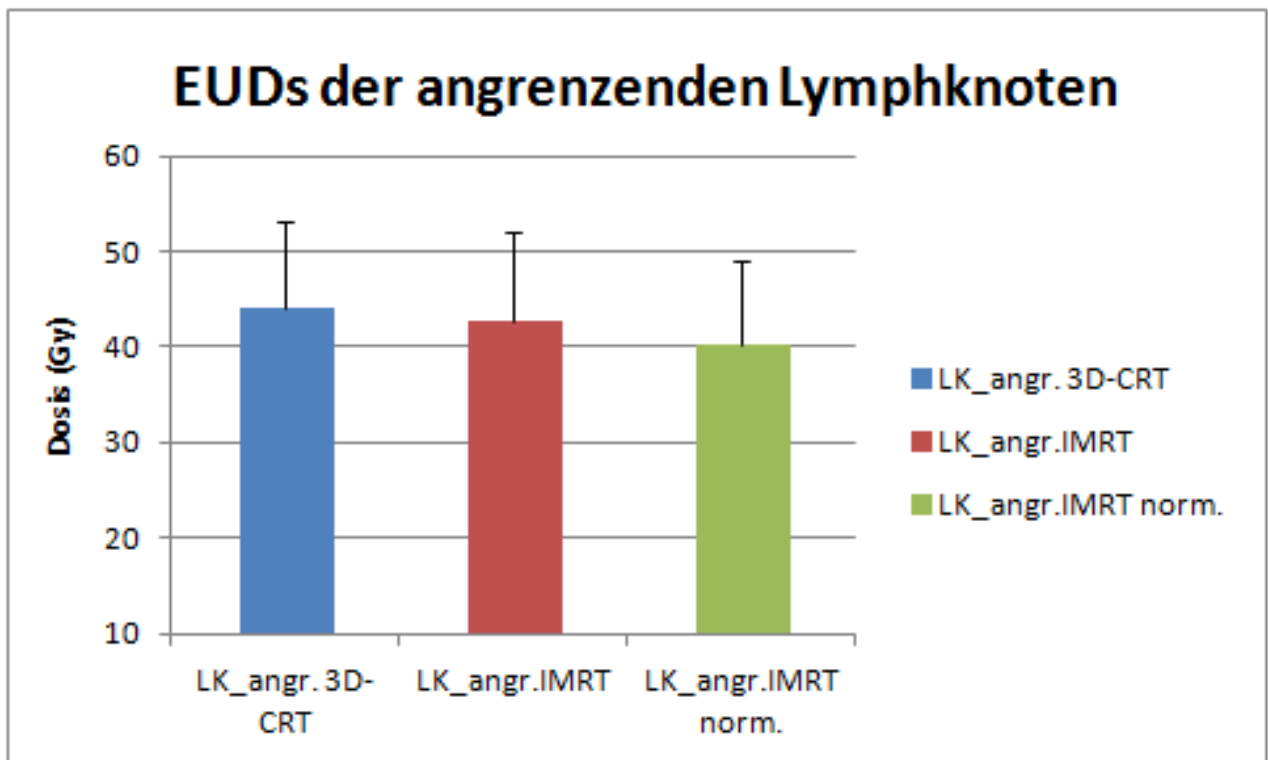


Abbildung 6.11: EUD der angrenzenden Lymphknoten. 3D-CRT, IMRT, IMRT normiert

7 Diskussion

7.1 Dosisescalation bei IMRT und 3D-CRT

In dieser retrospektiven Planungsstudie wurden sowohl bei der 3D-CRT als auch bei der IMRT die berechneten Bestrahlungspläne bis zur klinisch vertretbaren Maximaldosis eskaliert, ohne dabei die Schwellwerte der Dosis toleranz der Risikoorgane zu überschreiten. Durch den Ansatz nur FDG-PET-positive Lymphknotenstationen in das CTV zu integrieren, waren die Zielvolumina durchschnittlich von einer Größe, die eine Dosisescalation zulässt.

Mit der IMRT gelang eine Dosisescalation von ≥ 66 Gy bei 90% der Patienten. Die mittlere Gesamtdosis betrug 74.9 Gy und lag damit signifikant höher als die Gesamtdosis der 3D-CRT, die durchschnittlich 70.6 Gy betrug. Bei der 3D-CRT konnte die Dosis dagegen bei 81% der Patienten auf ≥ 66 Gy eskaliert werden. Die Dosis wurde in dieser Studie so hoch wie möglich eskaliert, um auch diesbezüglich Unterschiede zwischen der IMRT und der 3D-CRT beschreiben zu können. Darüberhinaus wird davon ausgegangen, dass die Applikation hoher Gesamtdosen die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit erhöht [Kong et al. 2005 (38)] [Rengan et al. 2004 (59)].

Der Ansatz dieser Studie ist allerdings der einer Planungsstudie. Im Rahmen von real durchzuführenden Bestrahlungsserien wäre zu erwarten, dass Strahlentherapeuten in der Regel keine deutlich höheren Dosen als etwa 74 Gy applizieren würden. Grund hierfür ist die fehlende Evidenz für die sichere Durchführbarkeit solch hochdosierter Bestrahlungsregime im Zusammenhang mit einer simultanen Radiochemotherapie.

7.2 „Akzidentelle“ Mitbestrahlung mediastinaler, elektiver Nodalstationen

Weiterhin wurde durch die vorliegende retrospektive Studie das Ausmaß der „akzidentellen“ Mitbestrahlung elektiver mediastinaler Lymphknoten im Rahmen einer „limited-field“ Radiotherapie evaluiert.

Diese Mitbestrahlung betrug bei der 3D-CRT für alle elektiven, mediastinalen Lymphknoten ($LK_{\text{alle.elektiv}}$) durchschnittlich 37.1 Gy, bei der IMRT 36.7 Gy und bei der auf die Gesamtdosis der 3D-CRT normierten IMRT 32.5 Gy. Jener signifikante Unterschied der „akzidentellen“ Mitbestrahlung aller elektiver Lymphknoten zwischen der 3D-CRT und der normierten IMRT zeigt, dass bei identischer Dosisapplikation die wesentlich komplexere, inverse Bestrahlungsplanung und Feldkonfiguration der IMRT zum Tragen kommt, die zusammen letztlich in eine höhere Konformalität der Dosisverteilung münden. Auch bei $LK_{\text{angrenzend}}$ zeigt sich die beschriebene Konformalität der IMRT. Die durchschnittliche Mitbestrahlung bei der 3D-CRT lag bei 47.6 Gy, bei der IMRT normiert hingegen bei 37.9 Gy. Obwohl diese Differenz nicht statistisch signifikant ist, ist die Diskrepanz der „akzidentellen“ Mitbestrahlung deutlich erkennbar.

7.3 Dosisverteilungen aller elektiven und angrenzenden Lymphknotenstationen

Die Konformalität zeichnet sich auch bei den Dosisvolumenhistogrammen sowohl bei allen elektiven mediastinalen Lymphknotenstationen als auch bei den angrenzenden elektiven Lymphknotenpositionen ab.

Trotz im Durchschnitt geringerer applizierten Gesamtdosis erhalten entsprechende Volumenanteile der $LK_{\text{angrenzend}}$ im Kurvenverlauf unter 3D-CRT mehr Dosis als mittels IMRT. Stellt man die normierte IMRT-Kurve die der 3D-CRT im Graphen gegenüber, so wird dies noch deutlicher. Durch die Konformalität der IMRT werden im Rahmen der normierten IMRT sämtliche außerhalb des Zielvolumens gelegenen Lymphknoten mit einer durchschnittlich signifikant niedrigeren Dosis „akzidentell“ mitbestrahlt als bei der 3D-CRT. Sollten also elektive Lymphknoten mit vorher nicht erfassten mikroskopischen Tumorzellnestern befallen sein, würden sie bei der IMRT trotz signifikant höherer Gesamtdosis nicht mehr Dosis erhalten.

Betrachtet man die durchschnittliche „akzidentelle“ Dosisexposition elektiver Lymphknoten, so sind die Unterschiede zwischen der 3D-konformalen und intensitätsmodulierten Radiotherapie nicht signifikant.

Dies begründet sich in der signifikant höheren Dosisapplikation mittels der IMRT. Aufgrund dieser Dosisescalation werden die elektiven mediastinalen und hilären Lymphknotenstationen trotz höherer Konformalität nicht signifikant weniger mitbestrahlt.

In der klinischen Anwendung würde sich daher - bei gegebener Dosisescalation mittels IMRT - für die 3D-konformale Bestrahlungstechnik in Bezug auf die Tumorkontrolle durch Mitbestrahlung elektiver Lymphknoten kein therapeutischer Vorteil ergeben.

7.4 TCP und EUD bei IMRT und 3D-CRT, Zielvolumenkonzepte

Weiterhin wurde in dieser retrospektiven Planungsstudie evaluiert, inwiefern sich die IMRT in Bezug auf die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) der elektiven Lymphknoten von der 3D-CRT unterscheidet.

Die Ergebnisse zeigen, dass bei den untersuchten Lymphknotenstationen sowohl mittels 3D-CRT als auch mittels IMRT relativ hohe Tumorkontrollwahrscheinlichkeiten erreicht werden können. Sie liegen für $LK_{\text{alle.elektiv}}$ bei der 3D-CRT bei 14.8% und bei der IMRT bei 13.8%. Normiert auf die identische Gesamtdosis der 3D-CRT beträgt die TCP_{eq} für $LK_{\text{alle.elektiv}}$ noch 12.6%. Bei $LK_{\text{angrenzend}}$ konnte bei der 3D-CRT eine TCP von 27.3%, bei der IMRT von 25.7% und bei der normierten IMRT eine TCP_{eq} von 23.6% erreicht werden.

Obwohl keine der beschriebenen Unterschiede eine statistische Signifikanz aufweisen, sind sie sowohl bei allen elektiven Lymphknoten, $LK_{\text{alle.elektiv}}$, als auch bei den an das CTV angrenzenden Lymphknotenstationen, $LK_{\text{angrenzend}}$, deutlich zu erkennen. Die TCP liegt bei der 3D-CRT stets über der der IMRT. Die normierte IMRT weist jeweils die niedrigsten TCP_{eq} -Werte auf. Die bei der 3D-CRT höhere „akzidentelle“ Mitbestrahlung der elektiven Nodalstationen schlägt sich also auch in einer etwas höheren Tumorkontrollwahrscheinlichkeit dieser Lymphknoten nieder. Da dies sowohl bei $LK_{\text{alle.elektiv}}$ als auch bei $LK_{\text{angrenzend}}$ der Fall ist, ist es auch ohne statistische Signifikanz von Bedeutung. Die TCP der elektiven Lymphknoten zeigt bei beiden Bestrahlungstechniken sehr hohe Werte.

Der Verlust an TCP in elektiven Lymphknotenstationen durch die IMRT im Vergleich zur 3D-CRT ist limitiert und liefert somit kein Argument gegen den Einsatz der IMRT.

Zur Darstellung der Dosisverteilung und der biologischen Strahleneffekte wurde außerdem die equivalent uniform dose (EUD) untersucht. Hierbei ergab sich für die angrenzenden Lymphknotenstationen in der normierten IMRT Bestrahlungsplanung im Vergleich zur 3D-CRT-Planung ein signifikant niedriger EUD-Wert.

Die EUD_{eq} der normierten IMRT betrug 40.4 Gy und die der 3D-CRT 44.2 Gy. Wie bei den TCP-Werten zeigte sich auch bei $LK_{alle.elektiv}$ ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Bestrahlungsmethoden. Auch hier wies jeweils die 3D-konformale Methode den höchsten und die auf die Gesamtdosis der 3D-CRT normierte IMRT den niedrigsten EUD_{eq} -Wert auf. Dies war für $LK_{angrenzend}$ signifikant, für $LK_{alle.elektiv}$ jedoch nicht.

Zu beachten ist, dass die EUD durch das partielle Überleben der Zellen bemessen wird, was wiederum auf einem statistischen Modell beruht. Eine Aussage über den tatsächlichen Anteil der überlebenden Zellen kann dabei nicht getroffen werden [Ebert 2000 (60)].

Bei beiden Modellen handelt es sich um mathematisch-statistische Konstrukte, deren Aussagen klinische Rückschlüsse und Orientierungen zulassen. TCP und EUD sind also statistische Parameter, welche gute Abschätzungen, jedoch keine absolut zuverlässige Vorhersage erlauben.

Bei dem Konzept der TCP ist darüberhinaus die Annahme einer realistischen D50 problematisch. D50 beschreibt nämlich diejenige Dosis, die notwendig ist, um eine Kontrollwahrscheinlichkeit von 50% zu erreichen. Das individuelle Risiko für mikroskopischen Tumorbefall wird hierbei nicht erfasst. Eine heterogene Verteilung dieses Risikos ist anzunehmen.

Wie eingangs dargestellt, wird in der Radiotherapie die Applikation einer möglichst hohen Dosis angestrebt, ohne dabei die Normalgewebstoxizität zu steigern. Damit wird von dem Konzept, alle elektiven Lymphknoten in das Zielvolumen aufzunehmen, immer weiter abgewichen. In großen retrospektiven Studien ist bereits aufgezeigt worden, dass die Integration elektiver Lymphknotenstationen in die Zielvolumina und die folglich umfangreiche mediastinale Bestrahlung keinen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der lokoregionären Tumorkontrolle ergeben hat [Rosenzweig et al. 2001 (61)] [Emami et al. 2003 (62)]. Nach Rosenzweig et al. traten lediglich bei 6.4% der Patienten Metastasen in elektiven Lymphknoten auf („elective nodal failure“). Es zeigte sich weiterhin, dass bei großvolumiger Bestrahlung, also großen Zielvolumina mit Integration elektiver Lymphknoten, mit einer Standarddosis von 60 Gy, nur ein geringer Prozentsatz des makroskopischen Tumorzvolumens einer guten lokalen Tumorkontrolle unterlag. Daher empfehlen Williams et al. den Fokus auf Dosisescalation in einem definierten Zielvolumen mit bestmöglichem Erreichen einer lokalen makroskopischen Tumorkontrolle zu legen [Williams et al. 2000 (63)].

Bei der FDG-PET gestützten Bestrahlungsplanung beträgt bei unauffälligem FDG-PET Befund das Restrisiko für mediastinale Metastasen 2% - 9% [Hellwig et al. 2006a (64)].

Aufgrund der vorliegenden Daten, die ein sehr geringes Risiko für isolierte „out-of-field“ Rezidive nach FDG-PET-basiertem Staging bei selektiver Lymphknotenbestrahlung beschreiben [De Ruysscher et al. 2005 (34)], empfiehlt es sich -wie in dieser Planungsstudie- auf eine elektive Nodalbestrahlung zu verzichten.

De Ruysscher beobachtete in der oben genannten Studie innerhalb median 16 Monaten „follow-up“-Zeit bei lediglich 4.5 % der Patienten Metastasen in Lymphknoten, die außerhalb des CTV gelegen waren. Das Risiko eines solchen „out-of-field“-Rezidivs liegt bei lediglich ca. 5% [De Ruysscher et al. 2005 (34)].

Die bei FDG-PET-basierter limited-field Bestrahlung auftretende geringe Anzahl von „out-of-field“-Rezidiven kann außerdem auf den Effekt einer kombinierten Radiochemotherapie zurückgeführt werden. Darüberhinaus ist die Lebensdauer nach Therapieende häufig stark limitiert, was die Beobachtung von späten „out-of-field“-Rezidiven erschwert. Weiterhin hat sich aus jener Studie ergeben, dass bei den Konzepten, die auf eine elektive Nodalbestrahlung verzichten, ein beachtlicher Anteil von Lymphknotenstationen aufgrund ihrer anatomischen Position zufällig mitbestrahlt wird. Die dabei applizierte Dosis reicht teilweise zur Eradikation mikroskopischer Tumorzellen aus [Jeremic et al. 2004 (65)] [McGibney et al. 2003 (66)].

Nach der Studie von Kimura et al. könnte eine „akzidentelle“, hohe Dosisapplikation auf elektive Lymphknotenstationen von mehr als 40 Gy im Rahmen einer involved-field-Radiotherapie ausreichen, um eine geringere Inzidenz an Rezidiven in diesen elektiven Lymphknotenstationen zu beobachten [Kimura et al. 2010 (67)].

7.5 Abschließende Beurteilung

Die vorliegende Planungsstudie hat anhand von 41 Patienten gezeigt, dass die 3D-CRT trotz ihrer im Vergleich zur IMRT geringeren Konformalität und daraus resultierender höherer Strahlenbelastung der umgebenden, elektiven Lymphknoten und Normalgewebe, zu keiner statistisch signifikant höheren lokalen Tumorkontrollwahrscheinlichkeit im Falle eines angenommenen mikroskopischen, metastatischen Nodalbefalls führt.

Die Berechnungen der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) beruhen auf der Basis theoretischer Modelle.

Im Rahmen der intensitätsmodulierten Strahlentherapie wurde eine signifikant höhere mittlere Gesamtdosis erzielt. Der mögliche therapeutische Benefit ist daher bei mikroskopischem Metastasenbefall der elektiven mediastinalen Lymphknotenstationen mit dem der 3D-konformalen Strahlentherapie vergleichbar, vorausgesetzt, diese Lymphknoten werden „akzidentell“ mitbestrahlt, also nicht ins klinische Zielvolumen integriert.

Diese Erkenntnisse müssen jedoch unter Berücksichtigung des Planungsvorgehens betrachtet werden. So sind hier die Vorlage der koregistrierten FDG-PET/CT Datensätze sowie der zur Konturierung des GTVs verwendete S/B- Algorithmus zu nennen. Die Dosisescalation- sowohl bei der IMRT, als auch bei der 3D-CRT,- wurde unter Einhaltung der Normalgewebsrestriktionen in dieser Studie ausgereizt und optimiert. Die Studie war eine Planungsstudie. Es wurde eine idealisierte Dosisescalation durchgeführt, welche aufgrund der sehr hohen Dosen trotz Einhaltung der Vorgaben für die Normalgewebstoxizität, in der Realität zu überdenken wäre. Überträgt man diese Ergebnisse in den klinischen Alltag, rechtfertigt die geringfügige, jedoch nicht signifikant höhere Tumorkontrollwahrscheinlichkeit der 3D-CRT in elektiven Nodalstationen nicht, die 3D-CRT der IMRT generell vorzuziehen, wenn zugleich das Normalgewebsrisiko durch die IMRT signifikant gesenkt werden kann.

8 Anhang

Tabellenverzeichnis

Stadium	Tumor	Lymphknoten	Metastasen
<i>Okkultes Karzinom</i>	Tx	N0	M0
<i>0</i>	Tis	N0	M0
<i>I A</i>	T1	N0	M0
<i>I B</i>	T2	N0	M0
<i>IIA</i>	T1	N1	M0
<i>IIB</i>	T2	N1	M0
<i>IIIA</i>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<i>IIIB</i>	Jedes T	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
<i>IV</i>	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 8.1: AJCC-UICC Stadieneinteilung NSCLC (Edition 6)

Primärtumor (T)	
<i>T_x</i>	Primärtumor nicht beurteilbar
<i>T₀</i>	kein Anhalt für Primärtumor
<i>T_{is}</i>	Carcinoma in situ
<i>T₁</i>	- Tumor bis 1 cm (größter Durchmesser) - Ohne Kriterien für höheres T-Stadium
<i>T₂</i>	Tumor mit einer der folgenden Eigenschaften: - über 3 cm (größter Durchmesser) - Beteiligung des Hauptbronchus - Invasion der viszeralen Pleura - begleitende Atelektase oder obstruktive Pneumonie im gesamten Lungenflügel
<i>T₃</i>	-Tumor mit Infiltration von Thoraxwand, Zwerchfell, mediastinaler Pleura oder Perikard - Tumor im Hauptbronchus mit weniger als 2 cm Abstand zur Hauptkarina, ohne Beteiligung derselben - begleitende Atelektase oder obstruktive Pneumonie im gesamten Lungenflügel
<i>T₄</i>	-Tumor infiltriert Mediastinum, Herz, Gefäße, Trachea, Hauptkarina, Ösophagus oder WS - Tumor mit Satellitenherd(en) im tumortragenden Lappen
Lymphknoten	
<i>N_x</i>	Lymphknotenbefall nicht beurteilbar
<i>N₀</i>	keine Lymphknotenmetastasen
<i>N₁</i>	Metastasen oder direkte Tumorausbreitung in ipsilaterale peribronchiale u./o. hiläre LK
<i>N₂</i>	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen u./o. subkarinalen LK
<i>N₃</i>	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären oder supraklavikulären LK
Fernmetastasen	
<i>M_x</i>	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
<i>M₀</i>	keine Fernmetastasen
<i>M₁</i>	Fernmetastasierung

Tabelle 8.2: TNM-Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms (Mountain 1997a)

Lymphknotenstation	anatomische Lage
<i>1/2R; 1/2L</i>	höchstgelegenste mediastinalen Lymphknoten. Paratracheal. Rechts; links.
<i>3A; 3P</i>	prävasculäre Lymphknoten; retrotracheale Lymphknoten
<i>4R; 4L</i>	untere paratrachealen Lymphknoten. Rechts; links.
<i>5</i>	subaortale Lymphknoten
<i>6</i>	im aorto-pulmonalen Fenster gelegene Lymphknoten
<i>7</i>	subkarinale Lymphknoten
<i>8</i>	paraösophageale Lymphknoten
<i>10/11R; 10/11L</i>	hiläre Lymphknoten. Rechts; links

Tabelle 8.3: Legende der anatomischen Lage der mediastinalen Lymphknoten (Chapet et al. 2004)

Literaturverzeichnis

- [1] **Jemal, A., Siegel et al. (2006):** Cancer statistics, CA Cancer Journal for Clinicians; 56: 106- 130

- [2] **Robert Koch-Institut (Hrsg. 2010. Krebs in Deutschland 2005/2006):** Häufigkeiten und Trends. Eine Veröffentlichung des Robert Koch- Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

- [3] **Goeckenjan, G. et al. (2010):** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie, 64 (Suppl 2): e1-e164

- [4] **Wittekind, Meyer:** TNM Klassifikation maligner Tumoren WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. 7. Auflage

- [5] **El-Sherief, Ahmed H MD:** The IASLC Lymph Node Map. Section of thoracic imaging. Institute Cleveland Clinic.

- [6] **Hellwig D., Ukena et al. (2001):** Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluordesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren. Pneumologie 55: 367-377

- [7] **Valk, Pounds et al. (1995):** Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. Ann Thorac Surg 60: 1573-1582

- [8] **Ahuja, V., Coleman et al. (1998):** The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with non-small cell lung carcinoma. American Cancer Society 83: 918-924

- [9] **Fleckenstein, J., Hellwig et al. (2011):** F-18-FDG-PET confined radiotherapy of locally advanced NSCLC with concomitant chemotherapy: results of the PET-plan pilot trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol.81, No.4, 283e289
- [10] **Hoffman, P., Mauer, Vokes (2000):** Lung cancer, *The Lancet*; 355: 479-485
- [11] **Nestle, Ursula, Kremp et al. (2006):** Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC):
The technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiotherapy and Oncology* 81: 209-225
- [12] **Tolozza, E.M., Harpole et al. (2003b):** Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 123 (1 Suppl): 137S-146S
- [13] **Vansteenkiste, J.F., Stroobants et al. (1998):** Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 16(6): 2142-9
- [14] **Pozo-Rodriguez, F., de Nicolas et al.(2005):** Accuracy of helical computed tomography and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23(33): 8348-56
- [15] **Baum, R. P. et al.(2004):** Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 48(2): 119-142
- [16] **Mac Manus, M. P. et al.(2001):** High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small cell lung cancer: implications for radical radiationtherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50(2): 287-93

- [17] **Aupérin, Anne et. al (2010):** Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28. 2181-2190
- [18] **Furuse, K., Fukuoka et al. (1999):** Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17(9). 2692-2699
- [19] **Zatloukal, P., Petruzelka et al. (2004):** Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 46. 87-98
- [20] **Dillman, Seagren et al. (1990):** A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 323. 940-945
- [21] **Dillman, Herndon et al. (1996):** Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: seven year follow up of CALGB 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88. 1210-1215
- [22] **Le Chevalier, T., Arriagda et al. (1991):** Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83. 417-423
- [23] **Hermann, T. and M. Baumann (2005):** *Klinische Strahlenbiologie kurz und bündig*. Urban und Fischer, 4. Auflage
- [24] **Niemierko, A. (1997):** Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med. Phys.*, 24, 1031-110
- [25] **De Ruyscher, Dirk, Nestle et al. (2012)** PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *Lung Cancer* 75 (2012) 141-145

- [26] **ICRU (1999):** Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Supplement to report 50. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements)
- [27] **Nestle, U.,D. Hellwig et al. (2002):** 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in target volume definition for radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *Mol Imaging Biol* 4(3): 257-63
- [28] **Lavrenkov, K., Partridge et al. (2005):** Positron emission tomography for target volume definition in the treatment of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 77(1): 1-4
- [29] **Paulino, A.C. and P.A. Johnstone (2004):** FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Phys* 59(1): 4-5
- [30] **Giraud, P., Elles et al. (2002):** Conformal radiotherapy for lung cancer: different delineation of the gross tumor volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists. *Radiother Oncol* 62(1): 27-36
- [31] **Bradley, J., Thorstad et al. (2004):** Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol Biol Phys* 59(1): 78-86
- [32] **Nestle, Ursula, Kremp et al. (2005):** Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small-cell lung cancer. *J Nucl Med* 46(8): 1342-1348
- [33] **Hellwig, D., Baum RP, Kirsch CM (2009):** FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer. A systematic review. *Nuklearmedizin* 48: 59-69
- [34] **De Ruysscher, Dirk et al. (2005):** Selective mediastinal node irradiation based on FDG PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(4): 988-994

- [35] **Fox, Jana L., M.D. et al. (2005):** Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small cell lung cancer? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 62(1): 70-75
- [36] **Klopp, Ann Hoge, M.D. et al. (2007):** Intrathoracic patterns of failure for non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography/computed tomography-defined target delineation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 69(5). 1409-1416
- [37] **Emami, Bahman (1996):** Three-dimensional conformal radiation therapy in bronchogenic carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 6: 92-97
- [38] **Kong, Feng-Ming et al. (2005):** High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable nonsmall cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 63(2). 324333
- [39] **Bradley, J. et al. (2005):** Toxicity and outcome results of RTOG 931:a phase I-II dose escalation study using three dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(2): 318-328
- [40] **RTOG 0617 Locally advanced NSCLC results at ASTRO (2011) :** High-dose radiation therapy does not improve overall survival for patients with locally advanced, non-small cell lung cancer.
- [41] **Cox, James D., M.D. (2012):** Are the results of RTOG 0617 mysterious? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phy.* Vol.83. 1042-1044
- [42] **Chapeta, Oliver, Feng-Ming Kong et al. (2005):** Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 77: 176-181

- [43] **Werner-Wasik, M., Yu et al. (2004):** Normal-tissue toxicities of thoracic radiation therapy: esophagus, lung and spinal cord as organs at risk. *Hematol Oncol Clin North Am* 18(1): 131-60
- [44] **Sasso, G., Rambaldi et al. (2005):** Scintigraphic evaluation of oesophageal transit during radiotherapy to the mediastinum. *BMC Gastroenterol*.5(8): 51
- [45] **Stewart et. al. (1995):** Radiation injury of the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30;31(5): 1205-11. Review
- [46] **Wu,Jian, MD et al. (2001):** Nodal occult metastasis in patients with peripheral lung adenocarcinoma of 2.0 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg*;71: 1772-1778
- [47] **Emami, Bahman and C.A.Perez (1992):** Lung. Principles and practice of radiation oncology. C.A. Perez and L.W. Brady. Philadelphia, J.B. Lipincott Company: 806-836
- [48] **De Ruyscher, Dirk, Faivre-Finn et al. (2010):** European organisation for research and treatment of cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* Vol.28: 5301-5310
- [49] **Toloza, Harpole, Detterbeck et al (2003):** Invasive staging of non-small cell lung cancer.
A review of the current evidence. *Chest*; 123(1); 157-170
- [50] **Armstrong, JG. Target (1998):** volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer. *Br J Radiol* 71(846): 587-594
- [51] **Yuan, Shuanghu PhD (2007):** A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *American Journal of Clinical Oncology* Vol.30, Nol.3: 239-244
- [52] **McGibney, C., Holmberg et al. (2003):** Analysis of dose distribution in the Rind- a volume outside the PTV- in 3 dimensional conformal radiation

therapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 66(1): 87-93

- [53] **Nüssin, F. et al. (2004):** Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT). DGMP-DEGRO Arbeitsausschuss, Tübingen 2004

- [54] **Krukenmeyer, M.G., Wagner (2004):** Strahlenmedizin, ein Leitfaden für den Praktiker. De Gruyter. 10.12.2004

- [55] **Murshed, Hasan, M.D. et al. (2004):** Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58(4). 1258-1267.

- [56] **Chapet, Oliver, M.D. et al. (2005):** CT-based definition of thoracic lymph node stations: an atlas from the university of Michigan. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 63(1). 170-178

- [57] **Lawrence, B. Marks, M.D. et al. (2010):** Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. of Radiation Oncology Biol. Phys* 76(3). 10-19

- [58] **Okunieff, Paul M.D. et al. (1995):** Radiation dose-response of human tumors. *Inr. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 32(4).1227- 1237

- [59] **Rengan, M.D. et al. (2004):** Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 60(3). 741-747

- [60] **Ebert, Martin A. (2000):** Viability of the EUD and TCP concepts as reliable dose indicators. *Phys. Med. Biol.* 45.: 441-457

- [61] **Rosenzweig, K.E. et al. (2001):** Elective nodal irradiation in the treatment of non-small cell lung cancer with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 50(3): 681-685

- [62] **Emami, B., Mircovic et al (2003):** The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer* 41(2): 207-214
- [63] **Williams, Todd et al. (2000):** Counterpoint: Better radiation treatment of non-small cell lung cancer using new techniques without elective nodal irradiation. *Seminars in Radiation Oncology*. Vol. 10 (4). 315-323
- [64] **Hellwig, D. (2006a):** Die Positronen-Emissionstomographie mit 18-F-Fluorodesoxyglucose beim nichtkleinzeligem Bronchialkarzinom: Bedeutung in Diagnostik, Therapieplanung und Prognoseabschätzung. Habilitationsschrift. Klinik für Nuklearmedizin. Homburg/Saar, Universität des Saarlandes.
- [65] **Jeremic, Branislav (2004):** Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited-field radiotherapy (RT) in dose-escalation studies in non-small cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective into elective nodal irradiation (ENI)? *Radiotherapy and Oncology* 71: 123125
- [66] **Mc Gibney, Carol, Holmberg et al. (2003):** Analysis of dose distribution in the Rind a volume outside the PTV in 3-dimensional conformal radiation therapy of non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 66: 8793
- [67] **Kimura, Tomoki, M.D et al. (2010):** Impact of incidental irradiation on clinically uninvolved nodal regions in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with involved-field radiation therapy: does incidental irradiation contribute to the low incidence of elective nodal failure? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 77(2): 337343

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. J. Fleckenstein herzlich bedanken. Fachlich wie auch menschlich war die Zusammenarbeit ausgezeichnet, für Fragen und Anmerkungen gab es stets ein offenes Ohr.

Weiterer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ch. Rübe, Leiter der Klinik Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Homburg-Saar für die Bereitstellung des Themas sowie für die konstruktive Kritik innerhalb der Doktorrandenkolloquien.

Frau Dipl. Phys. S. Kremp danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit. Ohne Ihr Engagement wären viele physiklastige Probleme nicht so schnell gelöst worden. Weiterhin möchte ich mich bei sämtlichen Mitarbeitern der Klinik bedanken, die in den Arbeitspausen immer etwas Zeit für ein nettes Gespräch fanden.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und bei meinen Freunden für die Unterstützung und für die ermutigenden Worte während des Schreibprozesses. Ganz besonderen Dank gilt hierbei meiner Schwester Kerstin und meinem Schwager Andreas, die mir an einigen Wochenenden und Feierabenden bei allen computertechnischen Problemen zur Seite standen.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Andrea Kristin Eschler
Klinglesweg 12
75228 Ispringen

Geburtsdatum: 26.01.1988

Geburtsort: Pforzheim

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

Schulische Ausbildung:

1994-1998: Grundschule Ispringen

1998-2007: Lise-Meitner-Gymnasium Königsbach

Universitäre Ausbildung:

10/2007-08/2009: vorklinischer Studienabschnitt an der Universität des Saarlandes;

1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

10/2009-11/2013: klinischer Studienabschnitt an der Universität des Saarlandes; 2.

Abschnitt der ärztlichen Prüfung