

**Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. M. Flentje**

**Pulmonale Strahlenreaktion und Tumoransprechen nach  
stereotaktischer Bestrahlung von Lungentumoren.  
Eine computertomographische Verlaufsbeobachtung**

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Katrin Monika Heilmann  
aus Kahl am Main in Bayern**

**Würzburg, im Dezember 2007**

**Referent:** Prof. Dr. med. Michael Flentje

**Koreferent:** Prof. Dr. med. Michael Schmidt

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:**

26. Februar 2008

**Die Promovendin ist Ärztin**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie des Bronchialkarzinoms in Deutschland .....	1
1.2	Therapiestrategien beim Bronchialkarzinom .....	3
1.2.1	Übersicht und Entwicklung der Therapiemöglichkeiten im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte .....	3
1.2.2	Strahlentherapie beim Bronchialkarzinom .....	4
1.2.3	Stereotaktische Bestrahlung als Therapieverfahren .....	5
1.3	Strahleninduzierte Schäden im Lungengewebe .....	8
1.3.1	Pathogenese der Strahlenpneumopathie .....	8
1.3.1.1	Klassisches Entstehungsmodell der Strahlenpneumopathie .....	8
1.3.1.2	Hypothese der Zytokin-Kaskade .....	9
1.3.1.3	Modell der immunologisch vermittelten Strahlenreaktion .....	10
1.3.2	Klinik der Strahlenpneumonitis und –fibrose .....	11
1.3.2.1	Pneumonitis .....	11
1.3.2.2	Fibrose .....	12
1.3.3	Diagnostik der Strahlenpneumopathie .....	13
1.3.4	Therapie der Strahlenpneumonopathie .....	14
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
2.1	Patienten .....	16
2.2	Methode .....	19
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
3.1	Tumoransprechen .....	24
3.2	Reaktion des Normalgewebes .....	27
3.2.1	Reaktion des Normalgewebes in Abhängigkeit vom PTV .....	31
3.2.2	Zeitlicher Verlauf der Reaktion des Normalgewebes in Abhängigkeit vom PTV .....	35
3.3	Die radiogene Pneumonitis als Nebenwirkung der Bestrahlung .....	37
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>41</b>

4.1	Gegenüberstellung konventionell fraktionierte Bestrahlung (CFR)- stereotaktische Bestrahlung (SBRT): Vergleich der Toxizität .....	41
4.2	Der zeitliche Verlauf der Strahlenpneumopathie nach CFR .....	43
4.3	Der zeitliche Verlauf der Strahlenpneumopathie nach SBRT .....	46
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>50</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>52</b>

## Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting enzyme
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
Bronchial-Ca	Bronchialkarzinom
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CFR	Konventionell fraktionierte Radiotherapie/Bestrahlung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTV	Klinisches Zielvolumen (clinical target volume)
DLCO	CO-Diffusionskapazität
FEV1	Maximale Einsekundenkapazität
Gy	Gray
IL-1	Interleukin-1
IL-4	Interleukin-4
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
LDH	Lactatdehydrogenase
NSCLC	Non small cell lung cancer, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
PTV	Planungszielvolumen (planning target volume)
RP	Radiogene Pneumonitis, Strahlenpneumonitis
RT	Radiotherapie, Strahlentherapie
SBRT	Stereotaktische Bestrahlung/stereotactic body radiation therapy
SBF	Stereotactic body frame, Stereotaxie- Rahmen
SCLC	Small cell lung cancer, kleinzelliges Bronchialkarzinom
SPECT	Single photon emission computed tomography
TGF- $\beta$	Transforming growth factor- $\beta$
TLC	Totale Lungenkapazität
TNF	Tumor necrosis factor
VC	Vitalkapazität

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms in Deutschland

Den geschätzten Neuerkrankungszahlen des Diagnosejahres 2002 zufolge stellt der Lungenkrebs in Deutschland sowohl bei Männern als auch Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung<sup>1</sup> dar. Bei den Männern entsprechen ca. 32500 Neuerkrankungen am Bronchialkarzinom jährlich knapp 15% aller bösartigen Neubildungen, beim weiblichen Geschlecht machen die mittlerweile etwa 12450 neuen Fälle pro Jahr 6,1% aller Krebsneuerkrankungen aus.

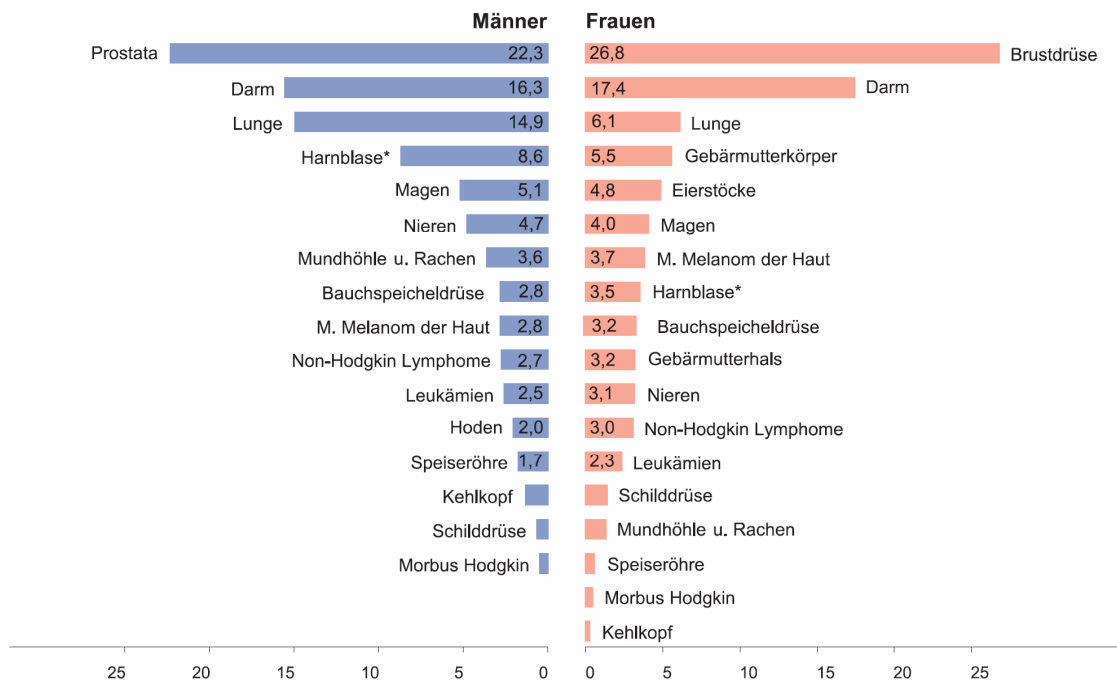


Abbildung 1: Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2002 (Männer n= 218250, Frauen n= 206000) \* einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens<sup>1</sup>

Noch höher ist mit 26,3% beim männlichen bzw. 10,4% beim weiblichen Geschlecht der Anteil des Bronchialkarzinoms an allen jährlichen Krebstodesfällen. Damit liegt der Lungenkrebs an erster bzw. dritter Stelle der zum Tode führenden Tumorerkrankungen in Deutschland.

Nach den Erkrankungen des Herzkreislaufsystems sind bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge die zweithäufigste Todesursache insgesamt in unseren Breiten<sup>2</sup>.

Folgender Trend zeichnet sich ab: ein Inzidenz-Gipfel war in der männlichen deutschen Bevölkerung Mitte der 1970er bis Ende der 1980er Jahre erreicht, in den letzten zwei Jahrzehnten ist die Tendenz rückläufig. Im Gegensatz dazu steigt die Anzahl neuer Erkrankungsfälle unter den Frauen weiterhin kontinuierlich an. Diese unterschiedliche Entwicklung von Inzidenz und Mortalität wird durch veränderte Rauchgewohnheiten bei beiden Geschlechtern erklärt.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt unabhängig vom Geschlecht bei ca. 68 Jahren. Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 12% bei Männern bzw. 14% bei Frauen zählt das Bronchialkarzinom nach wie vor zu den prognostisch ungünstigsten Krebsformen, was darauf zurückzuführen ist, dass die meisten Tumoren erst in fortgeschrittenem Stadium und nur 15-30% im Stadium I (cT1-2 cN0 cM0) oder II (cT1-2 cN1 cM0 oder cT3 cN0 cM0) diagnostiziert werden<sup>3</sup>. Außerdem existiert für Screeninguntersuchungen wie Thorax-Röntgen, Spiral-Computertomographie und Sputum-Zelluntersuchungen selbst in Risikogruppen (z.B. ehemals Asbest-exponierte Raucher) bislang kein Wirksamkeitsnachweis<sup>1</sup>.

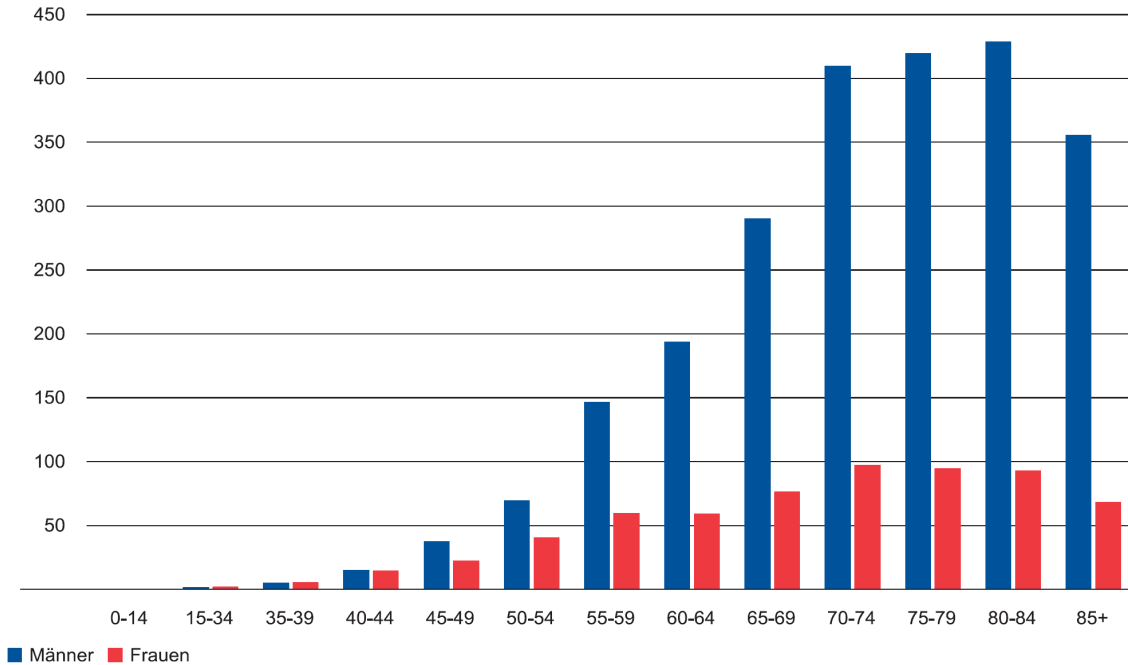


Abbildung 2: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz des Bronchialkarzinoms in Deutschland 2002 (Neuerkrankungen pro 100000 in Altersgruppen)<sup>1</sup>

## 1.2 Therapiestrategien beim Bronchialkarzinom

### 1.2.1 Übersicht und Entwicklung der Therapiemöglichkeiten im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte

Unter Berücksichtigung der schlechten Prognose und der limitierten Früherkennungsmöglichkeiten des Bronchialkarzinoms gewinnt eine Optimierung der Therapiestrategien für Bronchialkarzinome und Lungenmetastasen an Bedeutung.

Grundsätzlich basiert auch hier - wie bei den meisten anderen (malignen) Neubildungen - die Therapie auf den drei Säulen der chirurgischen Resektion, der Chemotherapie und der Strahlentherapie.

Einen Überblick über die Entwicklungen und Tendenzen von 1978 bis 1997 auf diesem Gebiet geben Janssen-Heijnen und Coebergh in ihrer Publikation aus dem Jahr 2003<sup>4</sup>:



Sowohl bei den unter 70- als auch bei den über 70jährigen Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im lokalisierten Stadium (Stadium I oder II) hat der Anteil derjenigen zugenommen, die operativ behandelt werden. Hier stellt gemäß Studienlage die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl dar, zumal durch die konventionell fraktionierte oder 3D-konformale Radiatio mit einer Dosis < 70 Gy nur schlechtere lokale Tumorkontroll- und 5-Jahres-Überlebensraten erzielt werden konnten<sup>5</sup>. In der Gruppe der Erkrankten mit fortgeschrittenem Tumorleiden (Stadium IIIA, IIIB oder IV) erhielten die meisten Patienten eine alleinige Bestrahlung, wobei seit Mitte der 1990er Jahre zunehmend Chemotherapie bei den unter 70jährigen eingesetzt wird<sup>4</sup>. Diese Tendenz gilt auch für das Kollektiv der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom.

### **1.2.2 Strahlentherapie beim Bronchialkarzinom**

Durch die Strahlentherapie beim Bronchialkarzinom werden zwei unterschiedliche Ziele verfolgt: Zum einen existiert ein kurativer Ansatz, bei dem die konventionelle Radiatio in Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy über fünf bis sechs Wochen appliziert wird, sodass der Tumor eine hohe Gesamtdosis von 60-70 Gy erhält. Davon abzugrenzen ist die palliative Bestrahlung, durch die tumorbedingte Komplikationen und Symptome (wie beispielsweise Blutungen bei Einbruch des Karzinoms in große Blutgefäße oder Schmerzen durch Infiltration der Thoraxwand) gemildert werden sollen<sup>5</sup>. Dabei werden höhere Einzeldosen verabreicht, da an die Behandlung der Anspruch eines schnellen Wirkeintritts bei kurzer Therapiedauer gestellt wird.

Genauso wie bei der Bestrahlung anderer Organe gilt für die Radiotherapie bei Bronchialkarzinomen und Lungenmetastasen, dass sich der Therapieerfolg in hohem Maße über die Relation zwischen der Zytotoxizität des Tumor- und der des Normalgewebes definiert. Damit der Tumor vom Zielvolumen in jedem Fall komplett erfasst wird und die Erfolgswahrscheinlichkeit maximal ist, schließt in der konventionellen Strahlentherapie die Zielstruktur neben der malignen Neubildung immer einen signifikanten Randsaum aus Normalgewebe mit ein. Dies trägt folgenden technischen Faktoren bzw. Schwierigkeiten Rechnung: prinzipiell ist die Genauigkeit der exakten Abgrenzung des Tumors limitiert.

Zusätzlich bestehen immer eine atmungsbedingte Organbewegung sowie eine Variation der Patientenposition zwischen den einzelnen Behandlungen.

Unter Berücksichtigung des Aspektes, dass von einer konventionellen Strahlentherapie auch immer ein gewisser Anteil des umliegenden Gewebes miterfasst wird, ist das Prinzip der Dosis-Fraktionierung unumgänglich: Strahlen-induzierter Zellschaden wird im Normalgewebe schneller repariert als im Tumorgewebe. Somit hat die Fraktionierung in viele Einzeldosen einen Differentialeffekt im Bezug auf den Zelluntergang und nutzt außerdem die Reoxygenierung der Tumorzellen, die zwischen den Behandlungen stattfindet, aus, wobei auf diese Weise die durch Hypoxie bedingte Strahlenresistenz reduziert wird<sup>6</sup>.

### **1.2.3 Stereotaktische Bestrahlung als Therapieverfahren**

Eine Sonderform der Radiotherapie stellt die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) dar: Jene wurde bereits seit den 1960er Jahren erfolgreich bei intrakraniellen Tumoren angewandt. Pioniere auf jenem Gebiet waren die Mitarbeiter des Karolinska Hospitals in Stockholm, Schweden, wo 1991 diese Methode auch erstmals zur Therapie extrakranieller Ziele eingesetzt wurde<sup>7</sup>. Hintergrund und Anlass war eine oftmals insuffiziente Tumorkontrolle unter konventioneller Bestrahlung, da die Zieldosis aufgrund der limitierten Normalgewebetoleranz nur eingeschränkt gesteigert werden konnte. So stellte die konventionelle Radiotherapie - was die Fünfjahresüberlebensrate von Patienten mit Bronchialkarzinomen betrifft - auch keine gleichwertige Alternative zur Chirurgie dar<sup>8</sup>: Therapie der Wahl bei Patienten in frühen Stadien (I/II) des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) blieb die chirurgische Resektion<sup>9-11</sup>; Bestrahlung war den Patienten vorbehalten, die einen chirurgischen Eingriff verweigerten oder aufgrund ihres Alters und/oder Komorbidität nicht tolerierten<sup>12-15</sup>.

Die stereotaktische Bestrahlung hingegen bietet die Möglichkeit der Dosisescalation unter gleichzeitiger Reduktion der Strahlenbelastung des Normalgewebes: Eine hochpräzise Zielpunktsbestimmung, adäquate Patientenimmobilisation und dreidimensionale Bestrahlungsplanung erlauben eine

Verringerung der erforderlichen Sicherheitssäume. Außerdem verkürzt sich die Gesamttherapiedauer durch erhöhte Einzeldosen im Rahmen eines hypofraktionierten Bestrahlungskonzeptes<sup>16</sup>, was nicht nur die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst, sondern auch dem Problem der Tumorzell-Repopulation, die sich bei prolongiertem Therapieverlauf nachteilig auf den Behandlungserfolg auswirkt, Rechnung trägt<sup>5</sup>.

Die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie stellt aktuell ein sich rasch ausbreitendes Behandlungsverfahren dar, welchem sich ein zunehmend größeres Patientengut und Indikationsgebiet erschließt<sup>5</sup>. So hat sich die SBRT mittlerweile auch als Therapieoption bei primären Lebertumoren und Lebermetastasen etabliert<sup>17-19</sup> und es wird über ihre Anwendung bei der Behandlung spinaler und paraspinaler Tumoren berichtet<sup>19;20</sup>. Außerdem existieren Publikationen zum Einsatz der SBRT bei verschiedenen abdominalen malignen Neoplasien<sup>21;22</sup>, bei denen die stereotaktische Bestrahlung meist als Boost im Anschluss an eine konventionelle Radiotherapie erfolgte.

Bezüglich der Indikationsstellung für SBRT bei Lungentumoren kann folgende Übersicht orientierend herangezogen werden:

Tabelle 1: Vorschläge für Indikationen zur stereotaktischen Bestrahlung von Lungentumoren<sup>5</sup>

---

*Erste Wahl:*

- NSCLC Stadium I cT1-2 cN0 cM0
- ≤ 3 Lungenmetastasen (mit kontrollierter extrapulmonaler Tumorausbreitung)

*Zweite Wahl:*

- NSCLC Stadium II cT3 cN0 cM0 (nur T3-Tumoren mit Infiltration der peripheren Pleura an der Thoraxwand, keine zentral lokalisierten Tumoren)
  - Lokalrezidive zuvor bestrahlter Tumoren (falls Lokalisation für Bestrahlung zugänglich)
  - Stereotaktischer Boost intrapulmonaler Primärtumoren (zeitgleich mit konventioneller Radiotherapie/Radiochemotherapie bei NSCLC fortgeschrittenen Stadiums)
-

Dabei ist die Auswahl der Patienten mit Lungentumoren für die stereotaktische Bestrahlung angelehnt an die chirurgischen Selektionskriterien, d.h. im Vordergrund steht die Frage nach dem Benefit des Patienten durch lokale Tumorkontrolle mit längeren Überlebenszeiträumen oder zumindest Symptomlinderung. Aktuell existieren keine übereinstimmenden Daten zur Limitation der stereotaktischen Radiotherapie durch eingeschränkte Lungenfunktion. Allerdings belegen Erfahrungswerte, dass auch Patienten mit einer maximalen Einsekundenkapazität  $FEV_1 < 1$  l auf diese Weise therapierbar sind, da das Bestrahlungsvolumen weitgehend auf den Tumor beschränkt ist und die Bestrahlung ohne negativen Einfluss auf die Lungenfunktionsparameter des Patienten bleibt<sup>5</sup>. Einzig limitierender Faktor für die Behandlung eines Bronchialkarzinoms mit SBRT ist die zentrale Tumorlokalisation, weil in diesem Fall die Organe des Mediastinums einem zu hohen Risiko strahleninduzierter Nebenwirkungen ausgesetzt sind<sup>5</sup>.

Über die Therapieoptionen bei pulmonalen Foliae, die Auswahlkriterien für Metastasen Chirurgie und ihre Ergebnisse wird bei Pastorino et al.<sup>23</sup> und Davidson et al.<sup>24</sup> berichtet. Obgleich die SBRT als neuartiges Verfahren in der Behandlung von Lungenmetastasen noch in weiteren Studien beweisen muss, dass ihre Raten lokaler Kontrolle mit denen der Metastasen Chirurgie vergleichbar sind, so kann man doch davon ausgehen, dass sie dem operativen Vorgehen in gewisser Hinsicht sogar überlegen ist, da die stereotaktische Bestrahlung als nicht-invasive Methode selbst bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion (z.B. nach Pneumonektomie) durchführbar ist<sup>5</sup>. Ähnlich der Indikationsstellung für einen chirurgischen Eingriff sollten nur solitäre Läsionen (lokalisierter Tumorbefall der Lunge) bestrahlt werden, d.h. die SBRT darf nicht als Therapieoption bei multifokalen Foliae betrachtet werden, da in diesem Fall möglicherweise mit deutlich erhöhter Strahlentoxizität gerechnet werden muss<sup>5</sup>.

Obwohl ein direkter Vergleich zwischen CFR und SBRT nicht möglich ist, so legen doch präzise Modelle den Schluss nahe, dass die bei den stereotaktischen Verfahren verwendeten Dosen biologisch äquivalent oder höher sind als diejenigen der konventionell fraktionierten Radiotherapie. Trotz allem zeigt die SBRT in Studien bisher ein akzeptables Toxizitätsprofil<sup>25</sup>. Untersuchungen basierend auf der Lungenfunktion von bestrahlten Patienten konnten

nachweisen, dass weder das FEV1 noch die DCLO post Radiationem abnahmen<sup>26</sup>. Ein Jahr nach der Bestrahlung waren die TLC, die VC und das FEV unverändert, während die DLCO sogar bei Patienten, die vor der Therapie starke Raucher waren, verbessert war<sup>27</sup>.

### **1.3 Strahleninduzierte Schäden im Lungengewebe**

#### **1.3.1 Pathogenese der Strahlenpneumopathie**

Im Laufe der letzten Jahre hat sich die Auffassung der Pathogenese der Strahlenpneumopathie verändert. Während die ursprüngliche Theorie auf der Vermutung basierte, dass die radiosensiblen Zellen in der Lunge, d.h. Kapillarendothelzellen und Typ-II-Pneumozyten, durch die energiereiche, ionisierende Strahlung irreversibel geschädigt und durch Narbengewebe ersetzt würden, beruhen neuere Überlegungen auf dem Modell von Zytokin-Kaskaden und der Hypothese einer immunologisch vermittelten Reaktion.

##### **1.3.1.1 Klassisches Entstehungsmodell der Strahlenpneumopathie**

Im Zentrum der Überlegungen stehen bei diesem Modell, bei dem die Gewebeschäden streng lokal auf das bestrahlte Volumen begrenzt sind<sup>28</sup>, die Zellpopulation des pulmonalen Kapillarendothels und die Typ-II-Pneumozyten, da diese aufgrund ihrer Mitoseraten gleichzeitig auch sehr empfindlich gegenüber Strahleneinwirkung sind<sup>29-31</sup>. Einerseits handelt es sich um direkte Schädigung der Zellen mit Funktionseinschränkung<sup>32</sup>, andererseits sind ebenso indirekte Einflüsse durch Entstehung freier Radikale beschrieben<sup>33</sup>. Gemeinsames Resultat sind in der akuten Phase eine erhöhte Kapillarpermeabilität, seröse Exsuation in den Alveolarraum<sup>28;30;34</sup>, sowie Bildung hyaliner Membranen<sup>29;34;35</sup>. Daraus wiederum folgt in der Klinik eine verringerte Diffusionskapazität und eine verschlechterte Lungenfunktion bei den Patienten<sup>28;32;36</sup>. Zusätzlich zu dem Intimaödem und der Verdickung der Kapillarwände lösen sich die geschädigten Endothelzellen von der

Basalmembran ab, was zu einer Thrombenbildung führt<sup>32;35</sup>. Auf diese Weise wird die Perfusion weiter verschlechtert.

Im Verlauf entwickelt sich eine Lungenfibrose, indem es statt zu einer Auflösung des abgelagerten Materials zu einem Ersatz durch kollagenreiches Bindegewebe kommt. Fibrinogen im Exsudat wird zu Fibrin umgewandelt. Einen additiven Effekt haben dabei die Fibroblasten, die chemotaktisch angelockt werden<sup>37-39</sup>. Begünstigt wird die Entstehung einer Fibrose ausserdem durch die Abnahme des Fibroblasten/Fibrozyten-Quotienten, d.h. strahleninduziert steigt die Zahl der Kollagen-produzierenden Fibrozyten, während die der Fibroblasten sinkt<sup>38</sup>. Aufgrund der zusätzlich verringerten fibrinolytischen Aktivität im bestrahlten Gewebe<sup>40</sup> verdicken und sklerosieren die Gefäßwände. Endzustand ist die funktionslose Wabenlunge („honey comb lung“)<sup>41</sup>, die sich klinisch vordergründig als restriktive Ventilationsstörung mit eingeschränkter DLCO präsentiert.

Die strahlentoxische Wirkung auf die Typ-II-Pneumozyten manifestiert sich sowohl als quantitative Verminderung des Surfactantgehaltes in den Alveolen<sup>29;32</sup> als auch als qualitative Veränderung der Surfactanzusammensetzung<sup>28</sup>. Physiologischerweise wird die Oberflächenspannung in den Alveolen durch den Surfactantfilm, der von den Typ-II-Pneumozyten gebildet wird, reduziert. Ist dieser natürliche protektive Mechanismus gegen Kollapsneigung der Alveolen beeinträchtigt, kommt es vermehrt zur Atelektasenbildung in der Lunge.

Ausserdem gibt es Daten, die die Vermutung nahe legen, dass die Typ-II-Pneumozyten auch am fibrotischen Umbau des Lungengewebes beteiligt sind, in dem sie durch Mediatoren die Fibroblasten stimulieren<sup>37</sup>.

### **1.3.1.2 Hypothese der Zytokin-Kaskade**

Aktuelleren Studien zufolge basiert die radiogene Lungenschädigung nicht auf dem direkten zytotoxischen Effekt auf das Kapillarendothel und die Typ-II-Pneumozyten, sondern auf komplexen Zellinteraktionen, die durch Zytokin-Kaskaden vermittelt werden und auch ausserhalb des strahlenexponierten Gewebes stattfinden<sup>28;42</sup>.

Rubin et al.<sup>37</sup> publizierte diese Hypothese erstmals 1992 und stütze seine Vermutungen auf Tierversuche. Zahlreiche andere Autoren ergänzten dieses Modell und entwickelten es weiter<sup>37;43-55</sup>, so dass man heute in der Lage ist, zumindest Grundzüge der auf zellulärer und molekularer Ebenen ablaufenden Vorgänge zu verstehen.

Dabei begünstigen Zytokine wie TGF- $\beta$ , TNF und IL-4 die radiogene Pneumopathie<sup>37;43-46;48-50;52;53;55</sup> beispielsweise durch Steigerung der Kollagensynthese oder Fibroblasten-Stimulation.

Im Gegensatz dazu werden IFN- $\gamma$  und IL-1 eine gewisse gewebsschützende Wirkung zugeschrieben, indem IFN- $\gamma$  u.a. die Kollagensynthese hemmt<sup>47</sup> bzw. die Kollagenase-Bildung durch IL-1 gesteigert wird<sup>54</sup>.

### **1.3.1.3 Modell der immunologisch vermittelten Strahlenreaktion**

Als mögliche Ergänzung des klassischen Zelluntergangsmodells oder auch als eigenständige Hypothese der Pathogenese der radiogenen Lungenschädigung kann die Theorie der Hypersensitivitätspneumonie gewertet werden. Diese beruht auf der Idee, dass aus der Gewebsschädigung eine Antigenfreisetzung resultiert, durch die Lymphozyten aktiviert werden. Deren Zytokine lösen anschließend in der Lunge reaktive Veränderungen aus, die einer immunologisch vermittelten Hypersensitivitätspneumonitis entsprechen. Diese lymphozytendominierte Alveolitis, die in logischer Konsequenz nicht auf das ehemalige Bestrahlungsfeld beschränkt ist, postulieren Roberts, Monson und Morgan et al.<sup>56-58</sup>.

## 1.3.2 Klinik der Strahlenpneumonitis und –fibrose

### 1.3.2.1 Pneumonitis

Unter dem Begriff der Strahlenpneumonitis werden die entzündlichen Reaktionen des Lungengewebes nach Applikation ionisierender, energiereicher Bestrahlung zusammengefasst<sup>41</sup>. Diese Nebenwirkung tritt nicht nur nach der Radiotherapie von pulmonalen Tumoren, sondern auch nach Bestrahlung von Lymphomen, mediastinalen Tumoren, Mamma- oder Ösophaguskarzinomen auf. Die Pneumonitis schließt dabei sowohl rein radiologische Veränderungen im Lungengewebe als auch die klinische Manifestation mit ein. Während zur Pathogenese der radiogenen Pneumopathie - wie oben bereits beschrieben - unterschiedliche Erklärungsmodelle existieren, findet sich in der Literatur weitgehende Übereinstimmung bezüglich der Symptomatik der Strahlenpneumonie<sup>29;30;34;42;59</sup>: noch während der Therapie kann es durch Reizung der Bronchien und Bronchiolen zu Husten kommen, die eigentliche Pneumonitis jedoch manifestiert sich in der Regel nach konventioneller Bestrahlung nach frühestens vier Wochen nach Behandlungsende. Dabei ist der Schweregrad der Symptome recht variabel: die Klinik reicht von leicht erhöhter Körpertemperatur mit unspezifischen respiratorischen Beschwerden, wie Husten und thorakalem Engegefühl, bis hin zu Patienten mit Dyspnoe, Hämoptysen, Pleuraergüssen und deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Im schlimmsten Fall entwickelt sich eine akute respiratorische Insuffizienz mit akutem Cor pulmonale und letalem Ausgang.



Abbildung 3: Pneumonitis nach Strahlentherapie eines linksseitigen Bronchialkarzinoms. Deutlich ist in der CT-Schicht die geometrische Begrenzung des auf den linken Hilus und das Mediastinum gerichteten Strahlenkegels an der nach lateral geradlinig begrenzten Milchglasstrübung zu erkennen. Die Milchglasstrübung (als Ausdruck einer Alveolitis) deutet auf einen möglicherweise noch aktiven Prozeß hin<sup>60</sup>.



### 1.3.2.2 Fibrose

Die Strahlenfibrose bezeichnet im Gegensatz zur radiogenen Pneumonitis das chronische Stadium mit irreversibler Gewebealteration nach Einwirken energiereicher Strahlen auf das Lungenparenchym. Ein Auftreten auch ohne vorausgehende Pneumonitis ist möglich<sup>34</sup>. Dabei bleiben von dieser Spätkomplikation betroffene Patienten unter Umständen asymptomatisch oder aber sie entwickeln Zeichen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz, wie z.B. Belastungsdyspnoe, Orthopnoe oder Zyanose<sup>30;31;34</sup>. Mögliche Konsequenz ist ein chronisches Cor pulmonale mit pulmonal-arteriellem Hypertonus und eine daraus resultierende Rechtsherzinsuffizienz mit all ihren Folgen wie Hepatomegalie, Stauungsgastritis, peripheren Ödemen und Anasarka bis hin zum akuten Rechtsherzversagen. Lungenfunktionell zeigen die Patienten eine eingeschränkte CO-Diffusionskapazität sowie eine restriktive Ventilationsstörung<sup>61</sup>, wobei im Verlauf noch zusätzlich eine Obstruktion möglich ist.



Abbildung 4: Strahlenfibrose. Thoraxübersicht und CT-Schichten. Die Thoraxübersicht zeigt lediglich eine geringe Betonung der bronchiovaskulären Strukturen. In den CT-Schichten stellt sich die paramediastinale Parenchymverdichtung im Bereich des Bestrahlungsfeldes dar mit narbiger Verziehung eines rechten Bronchus an das Mediastinum heran (mittleres Bild). Fibrosekonglomerate, nicht mit der Bestrahlung zusammenhängend, rechts basal, möglicherweise mit aufgesetzten Infiltraten<sup>60</sup>.

### 1.3.3 Diagnostik der Strahlenpneumopathie

Die Diagnosestellung der Strahlenpneumonitis wird kompliziert durch ihren teilweise klinisch stummen Verlauf. Zusätzlich müssen pulmonale Symptome nach Bestrahlung von denjenigen differenziert werden, die infektiösen, kardialen (Perikarditis) oder ösophagealen (Ösophagitis, tracheoösophageale Fistelbildung) Ursprungs sind<sup>62</sup>.

Bisher existieren keine etablierten Laborparameter, anhand derer sich die Entwicklung einer radiogenen Lungenentzündung vorhersagen ließe. Häufig finden sich im Blut eine geringgradige polymorphkernige Leukozytose, sowie eine Erhöhung der BSG, der LDH und des CRP. Dies sind jedoch unspezifische Veränderungen<sup>63</sup>. In der Bildgebung hat sich die Computertomographie als sensitiver gegenüber pulmonalen Veränderungen nach Bestrahlung als das konventionelle Thorax-Röntgen erwiesen<sup>64</sup>.

Was die Methoden in der Nuclearmedizin wie beispielsweise die SPECT betrifft, zeigen sich hier viel versprechende Ansätze<sup>65</sup>, die die Möglichkeit bieten, oberflächlichen von tiefer gehendem Gewebeschaden in der Lunge zu unterscheiden und Gebiete mit radiologischen Veränderungen zu quantifizieren. Allerdings werden noch weitere Studien nötig sein, um den Nutzen der nuclearmedizinischen Verfahren in der Diagnostik und im Management der Strahlenpneumonitis definitiv bewerten zu können.

Ebenso wie die Laborwerte sind auch die lungenfunktionellen Veränderungen (wie die Abnahme der TLC, der VC und der DLCO) bei Patienten mit radiogener Pneumopathie zwar nachweisbar, aber nicht spezifisch<sup>66</sup>.

Eine ähnliche Problematik birgt die Bronchoskopie mit BAL: in der Regel zeigt sich nach Bestrahlung in der Spülflüssigkeit eine Vermehrung der Leukozyten, insbesondere der CD4-positiven Lymphozyten<sup>57</sup>. Außerdem steigen im Vergleich zur Kontrollgruppe bei bestrahlten Patienten in der BAL die Zahl der aktivierten Lymphozyten und die Gesamtzellzahl an<sup>67</sup>. Auch diese Befunde sind jedoch unspezifisch.

### 1.3.4 Therapie der Strahlenpneumopathie

Obwohl keine prospektiven kontrollierten Studien existieren, die die Effektivität der therapeutischen Maßnahmen der Strahlenpneumonitis beim Menschen evaluieren, ist dennoch der Einsatz von Kortikosteroiden bei symptomatischen Patienten etabliert<sup>30;68;69</sup>. Dabei wird üblicherweise Prednison in einer Dosierung von mindestens 60 mg/Tag über zwei Wochen verabreicht mit anschließender Dosisausschleichung. Diese Therapieempfehlung beruht auf Daten, die aus Maus-Modellen gewonnen wurden und die einen protektiven Effekt der Kortikosteroide bei Strahlenpneumonitis nachwiesen<sup>70</sup>. Eine Rolle spielen die Eindämmung der Entzündungsreaktion, die Inhibition der TNF-induzierten NO-vermittelten endothelialen Zytotoxizität oder auch ein lymphotoxischer Mechanismus<sup>68</sup>. Allerdings konnte bisher keine Wirksamkeit von Steroiden bei prophylaktischer Anwendung zur Senkung der Strahlenpneumonie-Inzidenz gezeigt werden.

Einen weiteren therapeutischen Ansatz stellt das Pentoxifyllin dar: Dieses inhibiert die Plättchen-Aggregation und verbessert die mikrovaskuläre Durchblutung. Zusätzlich hat es immunmodulatorische und antientzündliche Eigenschaften, die möglicherweise durch eine Hemmung von TNF und IL-1 bedingt sind. Ein positiver Effekt bei der Behandlung der Lungenfibrose ist belegt und möglicherweise kann Pentoxifyllin auch zur Prävention einer Pneumopathie nach Bestrahlung eingesetzt werden<sup>71</sup>. Für eine definitive Beurteilung der Effektivität des Pentoxifyllins bei dieser Indikation sind jedoch noch weitere Studien nötig.

In einzelnen Fällen wird über die erfolgreiche Anwendung von Immunsuppressiva wie Azathioprin und Cyclosporin A bei radiogener Lungenentzündung berichtet<sup>72;73</sup>. Bisher beschränkt sich die Indikationsstellung jedoch weitgehend auf die Applikation bei Kortikosteroid-Unverträglichkeit.

Ein fraglich positiver Effekt wird auch der Substanz Amifostin zugeschrieben, durch welche in Studien die Inzidenz und der Schweregrad der Strahlenpneumonitis gesenkt werden konnte<sup>74-76</sup>.

Im Tiermodell reduzierte Captopril bei Ratten die strahleninduzierte Lungenfibrose<sup>77</sup>. Bislang fehlen jedoch Studien, die einen protektiven Effekt der ACE-Hemmer auf die menschliche Lunge nachweisen<sup>78</sup>.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Seit November 1997 werden Patienten mit Bronchialkarzinomen und/oder Lungenmetastasen in der Strahlenklinik der Universität Würzburg stereotaktisch bestrahlt. Bisher sind in der Literatur die Patientenkollektive noch relativ klein und auch Langzeitdaten fehlen auf diesem Gebiet weitgehend.

Ziel dieser Arbeit war es nun, sowohl das Tumoransprechen als auch die Reaktion des umliegenden Normalgewebes post Radiationem im computer-tomographischen Verlauf auszuwerten und zu beurteilen. Dabei wurden die Patienten mit Hilfe der erhaltenen Dosis und Fraktionierung zwei Gruppen zugeordnet, die die folgenden Merkmale erfüllen mussten: Patienten der ersten Gruppe wurden mit 3 x 12,5 Gy, 3 x 12 Gy oder 3 x 10 Gy (jeweils 65% Isodose) bestrahlt (zu Beginn mit 3 x 10 Gy -basierend auf der Methode, die zuerst von Lax et al.<sup>79-81</sup> und Blomgren et al.<sup>82;83</sup> beschrieben wurde; seit November 2001 mit einer gesteigerten Dosis von 3 x 12 Gy bzw. seit November 2002 mit 3 x 12,5 Gy, nachdem unter Bestrahlung mit 3 x 10 Gy einige Rezidive aufgetreten waren. Ebenfalls im Jahr 2001 wurden Ergebnisse zur Einzeldosisbestrahlung publiziert<sup>84-86</sup>, sodass Patienten der zweiten Gruppe 1 x 26 Gy (80% Isodose) erhielten. Mit der Einzeitbestrahlung wurden kleine periphere Lungentumoren mit einem klinischen Zielvolumen (CTV) < 25 cm<sup>3</sup> behandelt.

Insgesamt umfasst das Kollektiv 70 Patienten im Alter von 23 bis 84 Jahren, von denen 53 männlich und 17 weiblich sind. Bis zum Frühjahr 2005 wurden 86 Lungenherde (davon 53 Tumore in Gruppe eins und 33 in Gruppe zwei) stereotaktisch bestrahlt. Darunter befinden sich 35 Bronchialkarzinome und 51 Metastasen (Filiae verschiedenster Primärtumore). 61 Herde sind peripher, 25 zentral lokalisiert.

Die Patienten wurden nach abgeschlossener Bestrahlung CT-Kontrollen unterzogen, wobei die erste nach sechs Wochen und jede weitere im Intervall von jeweils drei Monaten nach Möglichkeit erfolgte. Somit erstreckt sich die Verlaufskontrolle des Patientenguts auf einen Zeitraum zwischen 1,5 Monaten

und sechs Jahren, abhängig von Überlebensdauer und Compliance der Patienten.

Eine primäre Therapie, die der stereotaktischen Bestrahlung vorausging, war kein Ausschlusskriterium, so dass das beobachtete Kollektiv auch Patienten umfasst, die sich bereits einer chirurgischen Intervention an der Lunge, einer Chemotherapie oder einer konventionellen Bestrahlung unterzogen hatten. Bezüglich der Größe der Bestrahlungsvolumina wurden ebenfalls keine Einschränkungen bei der Auswahl der Patienten gemacht: das Planungszielvolumen (Planning Target Volume PTV) ist zwischen fünf und 384 cm<sup>3</sup> (Median = 61), das Klinische Zielvolumen (Clinical Target Volume CTV) zwischen einem und 277 cm<sup>3</sup> (Median = 22) groß.

Tabelle 2: Patienten, Zielvolumina, Verlaufskontrolle

	<b>Gesamt</b>	<b>Bronchial-Ca</b> (n=35)	<b>Metastasen</b> (n=51)
<b>Patienten</b>	70		
Geschlecht			
männlich	53	28	32
weiblich	17	7	19
Alter (Jahre)			
Spanne	23-84	48-84	23-82
Median	65	68	64
Mittelwert	65	69	64
<b>Tumoren</b>	86		
Lokalisation			
zentral	25	12	13
peripher	61	23	38
<b>Bestrahlung</b>			
CTV (cm <sup>3</sup> )			
Spanne	1-277	5-277	1-155
Median	22	52	21
Mittelwert	47	62	32
PTV (cm <sup>3</sup> )			
Spanne	5-384	23-384	5-260
Median	61	100	55
Mittelwert	91	115	65
Fraktionierung			
3 x 10/12/12,5 Gy	53	27	26
1 x 26 Gy	33	8	25
<b>Verlaufskontrolle</b> (Monate)			
Spanne	1,5-72	1,5-72	1,5-42
Median	9	6	9
Mittelwert	11	11	10

## 2.2 Methode

Als erstes wird ein CT in 5-mm Schichten in Bestrahlungsposition angefertigt. Anhand dieser Aufnahmen, die als CT-Scans digital gespeichert werden (sog. Planungs-CT), und mittels Helax TMS, Versionen 4.01A, 4.01B, 5.1, und 6.1A (Nucletron BV, Veenendaal, Niederlande) wird eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung möglich: Es erfolgt die schichtweise Definition des zu behandelnden Volumens. Das Klinische Zielvolumen CTV umfasst den makroskopisch sichtbaren Tumor einschließlich Spiculae und eines Saumes von 2-3 mm. Zur Errechnung des Planungszielvolumens PTV werden Sicherheitsabstände von 5 mm jeweils nach anterior, posterior und lateral und 5-10 mm in longitudinaler Richtung zum CTV addiert.

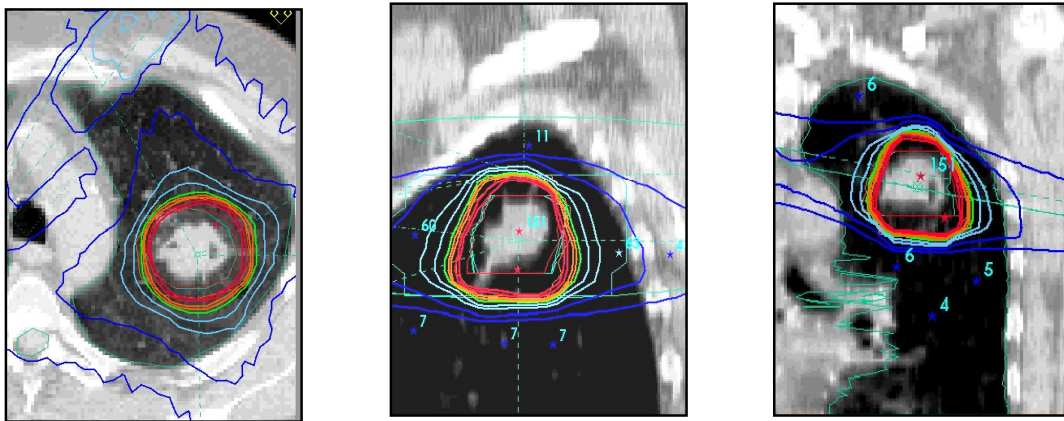


Abbildung 5: Stereotaktische Bestrahlung eines Bronchialkarzinoms (CTV 45 cm<sup>3</sup>, PTV 100 cm<sup>3</sup>) bei einem 53jährigen Patienten (von links nach rechts: axial, sagittal, koronar)

Unter der Zielsetzung einer weitgehenden Schonung des Normalgewebes im Strahlengang wird die Gesamtstrahlendosis auf mehrere Einstahlrichtungen verteilt, so dass fünf bis neun statische und / oder rotierende Felder verwendet werden. Außer der Wahl der Einstrahlrichtungen ist die Anpassung des Bestrahlungsfeldes an das PTV notwendig: für eine möglichst hohe Konformalität zwischen Dosisverteilung und Zielvolumen ist eine individuelle Einblendvorrichtung wichtig. Diese besteht aus angepassten



Strahlenausblendungsblöcken (sog. Satelliten) oder einem Multi-leaf-Kollimator, einer Strahlenblende aus mehreren parallel verlaufenden, individuell beweglichen Lamellen mit einer Breite von je 10 mm. Auf diese Weise wird das Bestrahlungsfeld konturiert, was zu einer optimalen Dosisverteilung führt und die Möglichkeit einer weiteren Dosisescalation im Zielvolumen mit sich bringt.

Während man sich im Rahmen der Festlegung des PTV bei der konventionellen Bestrahlung an anatomischen Landmarken innerhalb des Patienten orientiert (und dabei teilweise erhebliche Sicherheitssäume aus Normalgewebe nötig sind), bezieht sich die Zielpunktdefinition bei der stereotaktischen Bestrahlung auf ein Koordinatensystem *um* den Patienten. Diese Tatsache erklärt die große Bedeutung der präzisen Lagerung des Patienten und vor allem deren Reproduzierbarkeit. Während jedoch bei der intrakraniellen stereotaktischen Bestrahlung unerwünschte Organbewegungen kaum eine Rolle spielen und sich der Kopf



Abbildung 6: Patient im Stereotaxie-Rahmen

relativ leicht fest fixieren lässt (z.B. in einem stereotaktischen Kopfring), stellt sich die Situation bei der stereotaktischen Bestrahlung im Körperstammbereich anders dar. Vor allem

die Kontrolle von Atembewegungen des Thorax erwies sich als schwierig. So wurde am Karolinska-Hospital in Stockholm in der Anfangsphase der extrakraniellen Stereotaxie ein sog. „stereotactic body frame“ entwickelt<sup>80</sup>, welcher die Lagerung des Patienten auf einer individuell angepassten Vakuummatratze, die fest in das stereotaktische System integriert ist, ermöglicht. Auch in der Strahlenklinik Würzburg kommt ein solcher stereotaktischer Rahmen (SBF; Elekta Instruments) zum Einsatz.

Um den Einfluss der Lungenbewegung auf die Lokalisation des Zielvolumens möglichst gering zu halten, wurde in Würzburg teilweise eine „Zwerchfell-Kontrolle“ (eine mechanische Abdominalkompression, bestehend aus einer am

stereotaktischen Rahmen befestigten Platte, die individuell in ihrer Intensität angepasst werden kann) verwendet. Diese künstliche Flachatmung zur Reduktion der Atemverschieblichkeit des Tumors wurde bei Patienten erzeugt, bei denen die Atembeweglichkeit des Zieles größer als 5 mm war<sup>87</sup>.

Vor jeder Einzeldosis-Verabreichung wurde zur Zielvolumen-Verifizierung ein CT, bei dem sich der Patient bereits im stereotaktischen Rahmen befand, durchgeführt. Anschließend wurde der Patient im stereotaktischen Rahmen vom Computertomographen zur eigentlichen Bestrahlung gebracht. Seit Dezember 2001 steht jedoch ein mobiler CT Scanner (Tomoscan M, Philips) in Würzburg zur Verfügung, sodass die Position des Patienten nach der CT-Verifizierung nicht mehr verändert werden muss.

Für die Radiotherapie wird ein Linearbeschleuniger eingesetzt, der hochenergetische Photonen im Megavoltbereich (6 oder 18 MV) erzeugt. Dies hat den Vorteil hoher Eindringtiefen bei gleichzeitig reduzierter Hautbelastung und Schonung oberflächennahen Gewebes<sup>41</sup>.

### **3. Ergebnisse**

Die CT-Verlaufskontrollen erstrecken sich auf einen Zeitraum von 1,5 bis 72 Monate (Median neun Monate) nach der Bestrahlung. Da jedoch das Patientenkollektiv, das nach  $\geq 15$  Monaten computertomographisch untersucht wurde, aufgrund von inzwischen eingetretenen Todesfällen und geringer werdender Compliance abnahm, beschränkt sich die radiologische Auswertung in der vorliegenden Arbeit auf den Zeitraum bis 18 Monate post Radiationem. Außerdem konnte anhand der Patienten, die auch zu späteren Zeitpunkten radiologische Verlaufskontrollen erhielten, gezeigt werden, dass nach 18 Monaten keine neuen Veränderungen mehr (sowohl was den Tumor als auch die Reaktion des Umgebungsgewebes betrifft) auf den CT-Aufnahmen (Lungenfenster) festzustellen waren.

Insgesamt wurden 346 CT-Bilder qualitativ und semiquantitativ (anhand der Isodosenpläne) im Vergleich zu den jeweils zugrunde liegenden Planungs-CTs analysiert. Zusätzlich fand auch eine mögliche klinische Symptomatik der Patienten zum Zeitpunkt der Kontrollen Berücksichtigung. Falls eine Nachsorge auswärts durchgeführt wurde, wurden die CT-Bilder angefordert, wobei diese in einigen Fällen nicht erhältlich waren und hier die schriftlichen radiologischen Befunde aus Arztbriefen mit ausgewertet wurden.

Grundsätzlich kann es nach Bestrahlung (konventionell oder stereotaktisch) in einigen Fällen schwierig sein, einen Residualtumor radiologisch von einer Strahlenfibrose zu unterscheiden. Auch die Frage nach dem Risiko einer radiogenen Pneumonitis bei stereotaktischer Bestrahlung blieb bisher aufgrund der geringen Datenlage und der relativen Neuheit des Verfahrens weitgehend unbeantwortet. Daher wurde folgender Score für das Tumoransprechen und die Reaktion des umliegenden Gewebes benutzt:

Tabelle 3: Tumoransprechen

	<b>Tumorgewebe</b>
0	Tumor nicht mehr sichtbar ( <i>komplette Remission</i> )
1	Tumor kleiner ( <i>Partialremission</i> )
2	Tumor gleich ( <i>Tumorpersistenz</i> )
3	Tumor größer ( <i>Tumorprogression</i> ) bzw. wieder sichtbar ( <i>Tumorrezidiv</i> )
4	Tumor nicht abgrenzbar

Tabelle 4: Reaktion des Normalgewebes

	<b>Umgebungsgewebe</b>
0	Keine Veränderung
1	Flaue (homogene) Verdichtung
2	Fleckige (inhomogene) Verdichtung
3	Streifige Verdichtung
4	Solide Verdichtung
5	Schrumpfung ( <i>Narbe / Retraktion</i> )

Anhand dieser radiologischen Morphologien erfolgte die Auswertung der CT-Bilder getrennt nach Tumoransprechen und Veränderungen des Umgebungsgewebes. Des Weiteren konnten auf diese Weise die zwei Bestrahlungsschemata (3 x 10/12/12,5 Gy und 1 x 26 Gy) sowohl im Bezug auf das Ansprechen des Tumors auf die Therapie als auch auf die Reaktion des Normalgewebes miteinander verglichen werden. Ein ähnlicher Score zur Beurteilung von Verlaufs-CT-Bildern wurde auch von Nagata et al. eingesetzt<sup>88</sup>.

### 3.1 Tumoransprechen

Tabelle 5: Tumoransprechen nach Bestrahlung 3 x 10/12/12,5 Gy und 1 x 26 Gy

	1,5 Monate	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	15 Monate	18 Monate
0 (komplette Remission)	12 (16)	5 (16)	13 (27)	11 (32)	10 (40)	13 (57)	14 (64)
1 (partielle Remission)	55 (72)	20 (65)	19 (39)	6 (18)	2 (8)	2 (9)	1 (5)
2 (Status idem)	5 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3 (Tumor- progression bzw. -rezidiv)	1 (1)	0 (0)	5 (10)	2 (6)	4 (16)	2 (9)	0 (0)
4 (Tumor nicht abgrenzbar)	3 (4)	6 (19)	12 (24)	15 (44)	9 (36)	6 (26)	7 (32)
at risk	76	31	49	34	25	23	22

Anmerkung: Die Zahlen in Klammern sind Prozentangaben.

Tabelle 6: Tumoransprechen nach Bestrahlung mit 3 x 10/12/12,5 Gy

	1,5 Monate	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	15 Monate	18 Monate
0 (komplette Remission)	7 (15)	3 (14)	7 (20)	3 (14)	6 (38)	8 (50)	9 (60)
1 (partielle Remission)	37 (77)	14 (67)	14 (40)	6 (29)	2 (13)	2 (13)	1 (7)
2 (Status idem)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3 (Tumor- progression bzw. -rezidiv)	1 (2)	0 (0)	4 (11)	2 (10)	4 (25)	2 (13)	0 (0)
4 (Tumor nicht abgrenzbar)	1 (2)	4 (19)	10 (29)	10 (78)	4 (25)	4 (25)	5 (33)
at risk	48	21	35	21	16	16	15

Tabelle 7: Tumoransprechen nach Bestrahlung mit 1 x 26 Gy

	1,5 Monate	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	15 Monate	18 Monate
0 (komplette Remission)	5 (18)	2 (2)	6 (43)	8 (62)	4 (44)	5 (71)	5 (71)
1 (partielle Remission)	18 (64)	6 (60)	5 (36)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 (Status idem)	3 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3 (Tumor- progression bzw. -rezidiv)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 (Tumor nicht abgrenzbar)	2 (7)	2 (20)	2 (14)	5 (38)	5 (56)	2 (29)	2 (29)
at risk	28	10	14	13	9	7	7

Bei der Betrachtung des Therapieerfolgs der stereotaktischen Bestrahlung im Body- Frame (SBF) lässt sich festhalten, dass die Mehrheit der Tumoren (64%) nach 18 Monaten nicht mehr sichtbar sind, es also zur Komplettremission gekommen ist. Die Rate der Tumoren, bei denen nach der Bestrahlung zumindest eine partielle Remission zu verzeichnen ist, beträgt sogar 69 %. Dabei muss berücksichtigt werden, dass das Patientenkollektiv nach 18 Monaten deutlich reduziert ist: dies ist einerseits auf eine nachlassende Compliance der Patienten mit verminderter Motivation zu Kontrolluntersuchungen aufgrund von Multimorbidität und langer Behandlungsdauer bei chronischem Tumorleiden zurückzuführen. Verstärkt wird dies zusätzlich durch die Tatsache, dass das „Einzugsgebiet“ der Strahlenklinik Würzburg - was die stereotaktische Bestrahlung betrifft - sich auf ganz Deutschland ausdehnt und viele Patienten einen weiten Anreiseweg nach Würzburg zu Nachuntersuchungen haben.

Andererseits umfasst das SBF-Kollektiv auch Patienten, deren Tumorleiden schon vor der Bestrahlung weit fortgeschritten war, sodass die stereotaktische Bestrahlung lokal palliativ eingesetzt wurde, jedoch eine progrediente Metastasierung bei systemischer Tumorerkrankung nicht aufhalten konnte. So waren 38 (54%) der 70 Patienten zu Beginn des Jahres 2005 bereits verstorben.

Daher brächte eine Differenzierung des Patientenkollektivs in zwei Gruppen – nämlich Patienten mit primärem Bronchialkarzinom einerseits und Patienten mit Metastase(n) andererseits eine weitere Verkleinerung der Patientenzahl pro Gruppe mit sich, was die Aussagekraft der Studie insgesamt verringern, jedoch keine neuen Zusatzinformationen liefern würde, da kein signifikanter Unterschied zwischen der Reaktion der Primärtumoren und der von Metastasen auf die Bestrahlung feststellbar war.

Allerdings fällt in diesem Zusammenhang auf, dass bei der Einzeitbestrahlung (1 x 26 Gy) mit 71% Komplettremission nach 18 Monaten ein noch besseres Ansprechen auf die Therapie als bei dem Bestrahlungsschema mit 3 x 10/12/12,5 Gy nachweisbar ist. Das ist möglicherweise bedingt durch die Selektion kleiner Tumoren für die Einzeitbestrahlung.

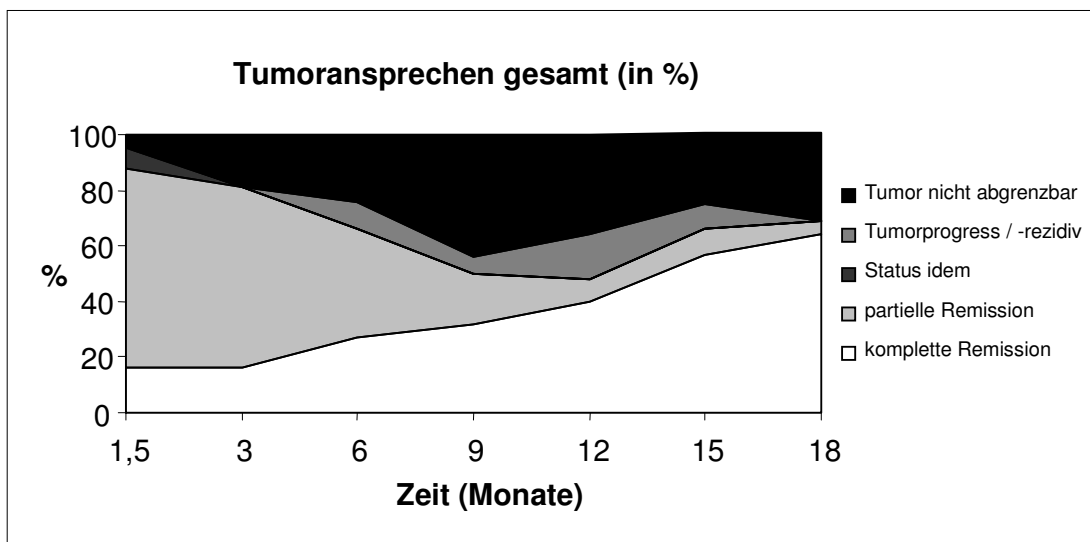


Abbildung 7: Tumoransprechen gesamt nach stereotaktischer Bestrahlung (in %)

### 3.2 Reaktion des Normalgewebes

Tabelle 8: Reaktion des Normalgewebes nach Bestrahlung mit 3 x 10/12/12,5 Gy und 1 x 26 Gy

	1,5 Monate	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	15 Monate	18 Monate
0 (keine Veränderung)	58 (76)	10 (32)	11 (22)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
1 (flaue Verdichtung)	5 (7)	6 (19)	3 (6)	2 (6)	2 (8)	1 (4)	1 (5)
2 (fleckige Verdichtung)	5 (7)	4 (13)	12 (24)	10 (29)	3 (12)	3 (13)	3 (14)
3 (streifige Verdichtung)	7 (9)	6 (19)	5 (10)	4 (12)	2 (8)	4 (17)	2 (9)
4 (solide Verdichtung)	1 (1)	3 (10)	16 (33)	12 (35)	8 (32)	7 (30)	9 (41)
5 (Retraktion)	0 (0)	2 (6)	2 (4)	6 (18)	9 (36)	7 (30)	7 (32)
at risk	76	31	49	34	25	23	22

Tabelle 9: Reaktion des Normalgewebes nach Bestrahlung mit 3 x 10/12/12,5 Gy

	1,5 Monate	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	15 Monate	18 Monate
0 (keine Veränderung)	36 (75)	7 (33)	7 (20)	0 (0)	1 (6)	1 (6)	0 (0)
1 (flaue Verdichtung)	3 (6)	5 (24)	3 (9)	0 (0)	1 (6)	1 (6)	1 (7)
2 (fleckige Verdichtung)	3 (6)	2 (10)	8 (23)	5 (24)	1 (6)	3 (19)	3 (20)
3 (streifige Verdichtung)	5 (10)	3 (33)	5 (14)	3 (14)	0 (0)	4 (25)	1 (7)
4 (solide Verdichtung)	1 (2)	2 (10)	11 (31)	8 (38)	6 (38)	2 (13)	5 (33)
5 (Retraktion)	0 (0)	2 (10)	1 (3)	5 (24)	7 (44)	5 (31)	5 (33)
at risk	48	21	35	21	16	16	15



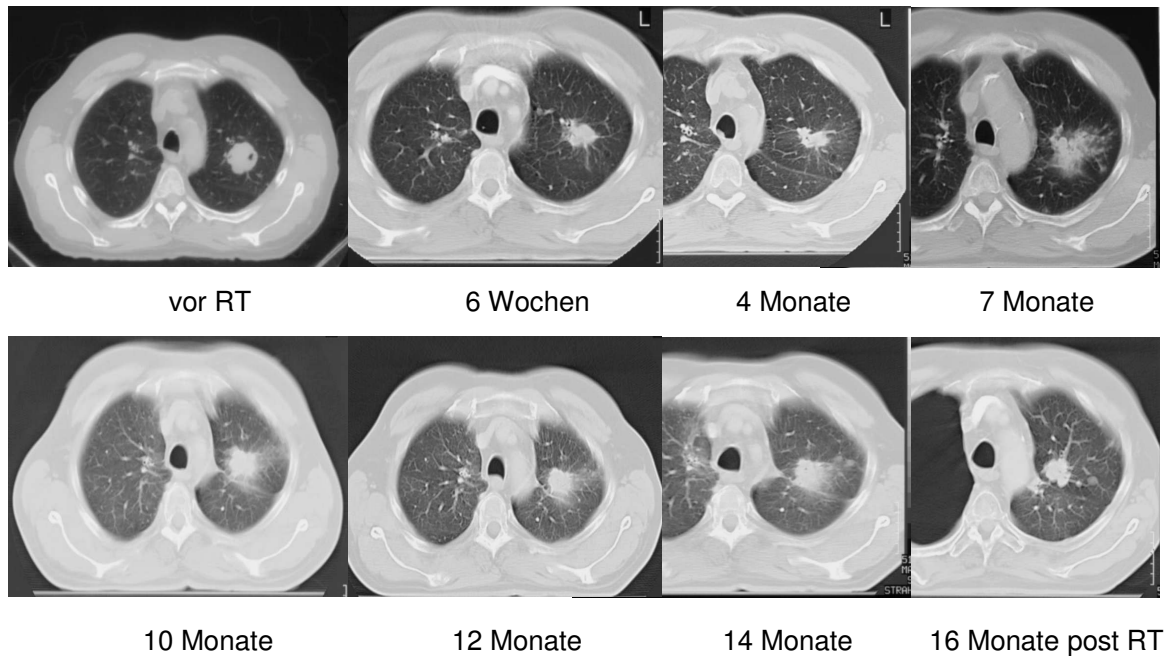


Abbildung 8: Computertomographischer Verlauf eines 59-jährigen Patienten mit Bronchial-Ca nach stereotaktischer Bestrahlung mit 3 x 10 Gy

Abbildung 8 zeigt beispielhaft den computertomographischen Verlauf eines 59-jährigen Patienten, dessen Bronchialkarzinom mit 3 x 10 Gy (65% Isodose) behandelt wurde. Sieben Monate nach der Therapie wird ein fleckiges inhomogenes Infiltrat im Bestrahlungsfeld deutlich sichtbar. Zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung der pulmonalen Strahlenreaktion zeigt der Patient auch Zeichen einer klinischen Pneumonitis.

Tabelle 10: Reaktion des Normalgewebes nach Bestrahlung mit 1 x 26 Gy

	1,5 Monate	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	15 Monate	18 Monate
0 (keine Veränderung)	22 (79)	3 (30)	4 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1 (flaue Verdichtung)	2 (7)	1 (10)	0 (0)	2 (15)	1 (11)	0 (0)	0 (0)
2 (fleckige Verdichtung)	2 (7)	2 (20)	4 (29)	5 (38)	2 (22)	0 (0)	0 (0)
3 (streifige Verdichtung)	2 (7)	3 (30)	0 (0)	1 (8)	2 (22)	0 (0)	1 (14)
4 (solide Verdichtung)	0 (0)	1 (10)	5 (36)	4 (30)	2 (22)	5 (71)	4 (57)
5 (Retraktion)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (8)	2 (22)	2 (29)	2 (29)
at risk	28	10	14	13	9	7	7

In Abbildung 9 ist die Verlaufskontrolle einer 63jährigen Patientin nach Einzeitbestrahlung mit 1 x 26 Gy (80% Isodose) ihrer Lungenmetastase dargestellt. Bereits nach drei Monaten ist ein ausgedehntes homogenes Infiltrat im Bestrahlungsfeld nachweisbar, welches sich sechs Monate nach Bestrahlung auch klinisch manifestiert.

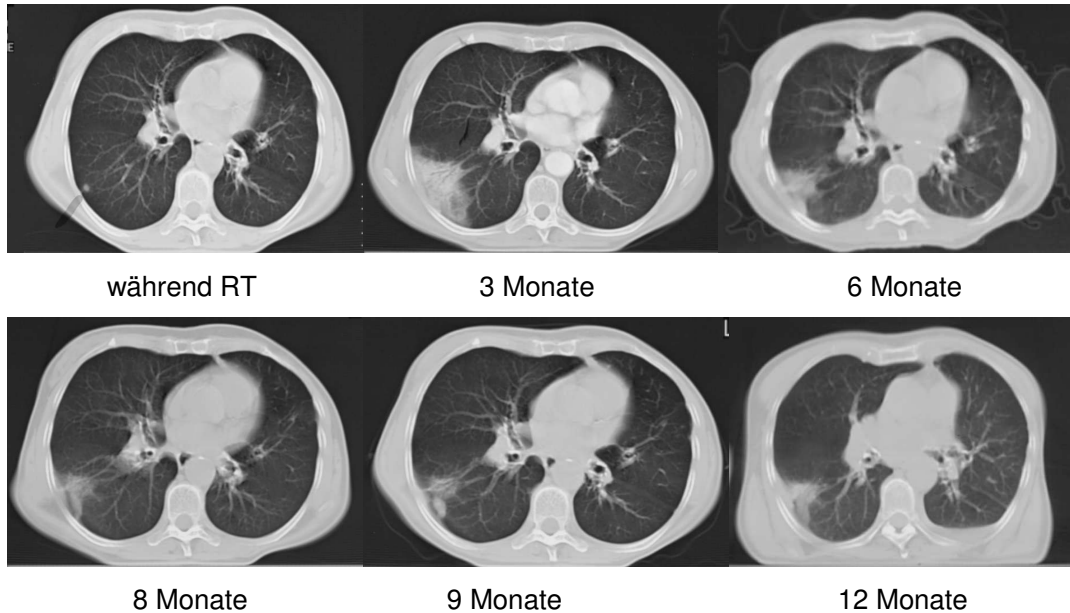


Abbildung 9: Computertomographischer Verlauf einer 63jährigen Patientin mit Lungenmetastase nach stereotaktischer Bestrahlung mit 1 x 26 Gy

Bei der Analyse der Reaktion des Umgebungsgewebes lässt sich feststellen, dass die Morphologie-Kriterien 1 und 2 (d.h. eine flau bis fleckige Verdichtung) eher in der Frühphase nach Abschluss der stereotaktischen Bestrahlung (in einem Zeitraum bis zu 9 Monate post Radiationem) auftreten, während die solide Verdichtung (Morphologie-Kriterium 4), die sich später narbig retrahiert (Morphologie-Kriterium 5), das Kennzeichen einer späteren Strahlenreaktion ist und am ehesten das morphologische Korrelat zur Strahlenfibrose darstellt .

Bei der ersten CT-Kontrolluntersuchung (1,5 Monate nach Bestrahlung) zeigten die meisten Patienten (76%) gar keine Reaktion im Tumor umgebenden Lungengewebe. Auch nach drei Monaten war bei über 30% noch ein Status idem im CT sichtbar. Bei denjenigen Patienten, bei denen sich bereits zu diesem Zeitpunkt eine Veränderung des Lung parenchyms feststellen ließ, handelte es sich größtenteils entweder um flau (homogene) milchglasartige oder streifige Verdichtungen. Erstmals im Zeitraum zwischen sechs und neun Monaten post Radiationem dominiert die solide Verdichtung als morphologische Veränderung des Normalgewebes. Nach 12 Monaten werden die soliden Verdichtungen zunehmend kleiner, es kommt zur narbigen Retraktion.

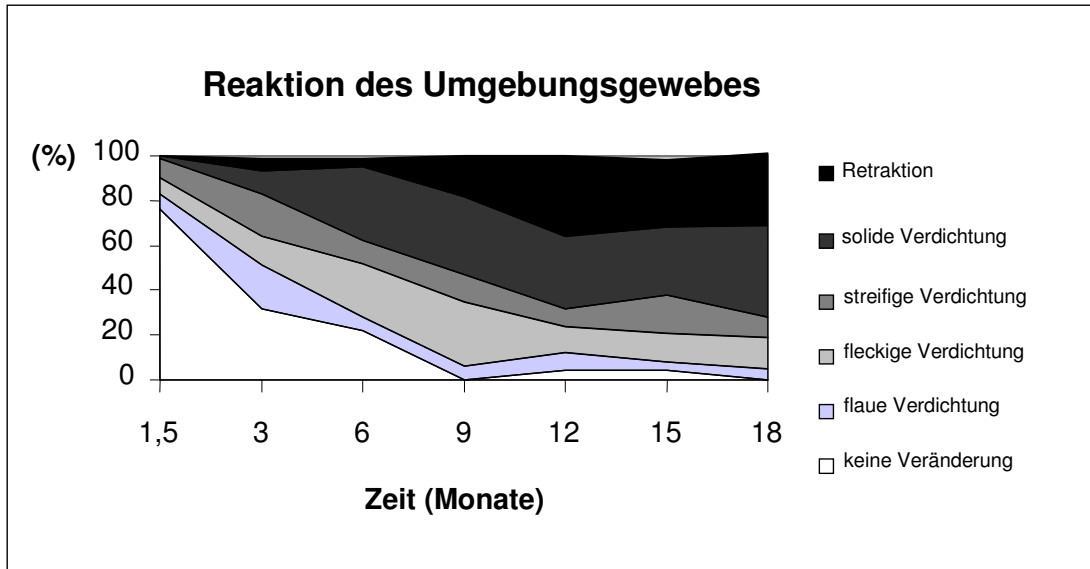


Abbildung 10: Reaktion des Umgebungsgewebes gesamt nach stereotaktischer Bestrahlung

### 3.2.1 Reaktion des Normalgewebes in Abhängigkeit vom PTV

Die Veränderungen des Umgebungsgewebes werden in ihrem zeitlichen Verlauf auf Unterschiede in Abhängigkeit von der Größe des PTV analysiert. Hierbei wurden die Läsionen insgesamt zwei Gruppen zugeordnet: das erste Kollektiv (jeweils auf der linken Seite in den folgenden Abbildungen) umfasst alle Lungenherde mit einem  $PTV \leq 61 \text{ cm}^3$  (diese Grenze entspricht dem Median), die zweite Gruppe enthält alle Raumforderungen mit einem  $PTV > 61 \text{ cm}^3$ .

Tabelle 11: Reaktion des Umgebungsgewebes 1,5 Monate post RT

	$PTV \leq 61 \text{ cm}^3$	$PTV > 61 \text{ cm}^3$
0 (keine Veränderung)	34 (85)	23 (66)
1 (flaue Verdichtung)	2 (5)	3 (9)
2 (fleckige Verdichtung)	3 (8)	3 (9)
3 (streifige Verdichtung)	1 (3)	5 (14)
4 (solide Verdichtung)	0 (0)	1 (3)
5 (Retraktion)	0 (0)	0 (0)
at risk	40	35

Bereits zum Zeitpunkt von sechs Wochen (1,5 Monaten) nach Bestrahlung zeigt sich ein Unterschied zwischen beiden Kollektiven: Während sich das umliegende Lungenparenchym in der Gruppe mit den kleineren PTVs mehrheitlich (in 85% der Fälle) völlig unverändert darstellt, trifft dies zwar auch für zwei Drittel der Läsionen der zweiten Gruppe zu, jedoch ist das Gesamtbild hier etwas inhomogener, sodass alle morphologischen Formen mit Ausnahme der narbigen Schrumpfung (Kriterium 5) in Erscheinung treten.

Tabelle 12: Reaktion des Umgebungsgewebes 3 Monate post RT

	PTV $\leq$ 61 cm <sup>3</sup>	PTV > 61 cm <sup>3</sup>
0 (keine Veränderung)	2 (15)	8 (47)
1 (flaue Verdichtung)	2 (15)	4 (24)
2 (fleckige Verdichtung)	3 (23)	1 (6)
3 (streifige Verdichtung)	3 (23)	3 (18)
4 (solide Verdichtung)	2 (15)	0 (0)
5 (Retraktion)	1 (8)	1 (6)
at risk	13	17

Nur etwa weitere sechs Wochen später (d.h. nach drei Monaten) stellt sich der Sachverhalt im CT anders dar: Das Lungengewebe der Patienten, die im Bestrahlungsplan ein PTV > 61 cm<sup>3</sup> aufweisen, zeigt sich nun in fast 50 % als unauffällig, wohingegen sich das erste Kollektiv kaum einheitlich präsentiert und eine fleckig-streifige Verdichtung in der Tumorumgebung nur unwesentlich häufiger auftritt als die übrigen morphologischen Erscheinungsformen. In diesem Zusammenhang sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Anzahl der Patienten, die nach drei Monaten eine CT-Kontrolle erhielten, relativ gering und daher möglicherweise weniger repräsentativ ist.

Tabelle 13: Reaktion des Umgebungsgewebes 6 Monate post RT

	PTV $\leq$ 61 cm <sup>3</sup>	PTV > 61 cm <sup>3</sup>
0 (keine Veränderung)	4 (17)	5 (19)
1 (flaue Verdichtung)	1 (4)	3 (12)
2 (fleckige Verdichtung)	6 (25)	7 (27)
3 (streifige Verdichtung)	2 (8)	3 (12)
4 (solide Verdichtung)	9 (38)	8 (31)
5 (Retraktion)	2 (8)	0 (0)
at risk	24	26

Ein halbes Jahr nach Bestrahlung zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen: Vorwiegende morphologische Merkmale sind die solide und die fleckige Verdichtung im umliegenden Normalgewebe.

Tabelle 14: Reaktion des Umgebungsgewebes 9 Monate post RT

	PTV $\leq$ 61 cm <sup>3</sup>	PTV > 61 cm <sup>3</sup>
0 (keine Veränderung)	0 (0)	0 (0)
1 (flaue Verdichtung)	2 (10)	0 (0)
2 (fleckige Verdichtung)	6 (30)	4 (31)
3 (streifige Verdichtung)	2 (10)	1 (8)
4 (solide Verdichtung)	7 (35)	4 (31)
5 (Retraktion)	3 (15)	4 (31)
at risk	20	13

Auch im Vergleich der zwei Kollektive nach neun Monaten sind kaum relevante Abweichungen festzustellen. Es fällt lediglich auf, dass zu diesem Zeitpunkt *jeder* der beobachteten Patienten eine Veränderung im Lungenparenchym aufweist und zunehmend eine fibrotische Retraktion auf den CT-Bildern – vor

allem bei den Patienten aus der Gruppe mit den größeren PTVs - sichtbar wird. Diese Tendenz scheint sich auch ein Jahr nach Bestrahlung fortzusetzen.

Tabelle 15: Reaktion des Umgebungsgewebes 12 Monate post RT

	PTV $\leq$ 61 cm <sup>3</sup>	PTV > 61 cm <sup>3</sup>
0 (keine Veränderung)	1 (6)	0 (0)
1 (flaue Verdichtung)	1 (6)	1 (9)
2 (fleckige Verdichtung)	2 (13)	1 (9)
3 (streifige Verdichtung)	2 (13)	1 (9)
4 (solide Verdichtung)	4 (25)	4 (36)
5 (Retraktion)	6 (38)	4 (36)
at risk	16	11

Tabelle 16: Reaktion des Umgebungsgewebes 18 Monate post RT

	PTV $\leq$ 61 cm <sup>3</sup>	PTV > 61 cm <sup>3</sup>
0 (keine Veränderung)	0 (0)	0 (0)
1 (flaue Verdichtung)	1 (8)	0 (0)
2 (fleckige Verdichtung)	1 (8)	2 (15)
3 (streifige Verdichtung)	2 (17)	0 (0)
4 (solide Verdichtung)	4 (33)	7 (54)
5 (Retraktion)	4 (33)	4 (31)
at risk	12	13

18 Monate post Radiationem stellt sich das Umgebungsgewebe in der ersten Gruppe meist entweder als solide verdichtet oder bereits narbig geschrumpft dar, während in der Gruppe der größeren PTVs nur ein Morphologie-Merkmal, nämlich die solide Verdichtung, dominiert.

### 3.2.2 Zeitlicher Verlauf der Reaktion des Normalgewebes in Abhängigkeit vom PTV

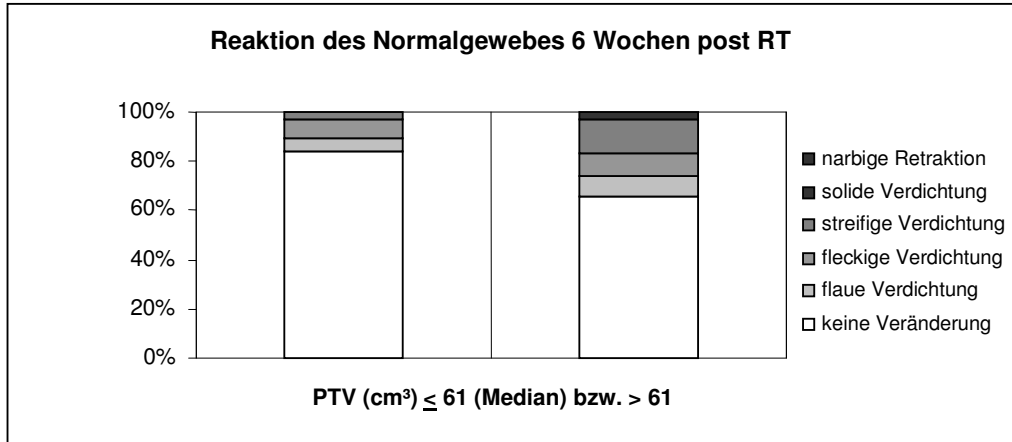


Abbildung 11: Reaktion des Normalgewebes 6 Wochen post RT

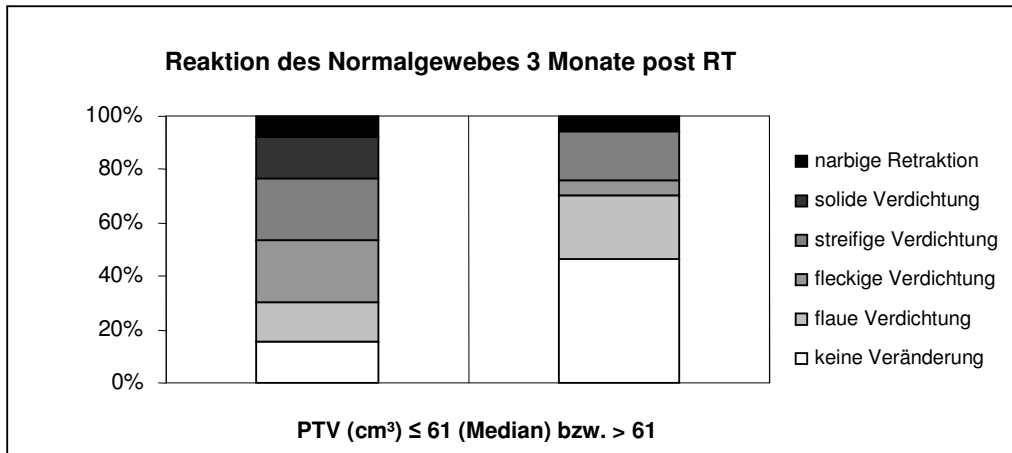


Abbildung 12: Reaktion des Normalgewebes 3 Monate post RT



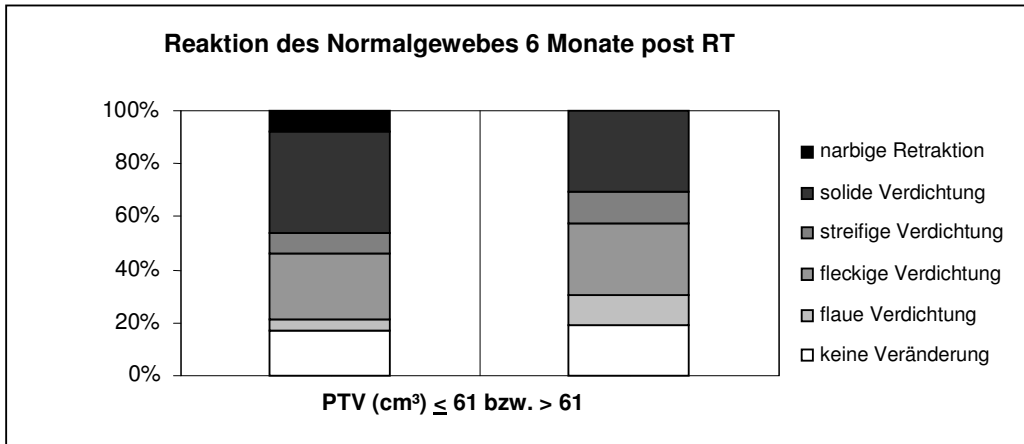


Abbildung 13: Reaktion des Normalgewebes 6 Monate post RT

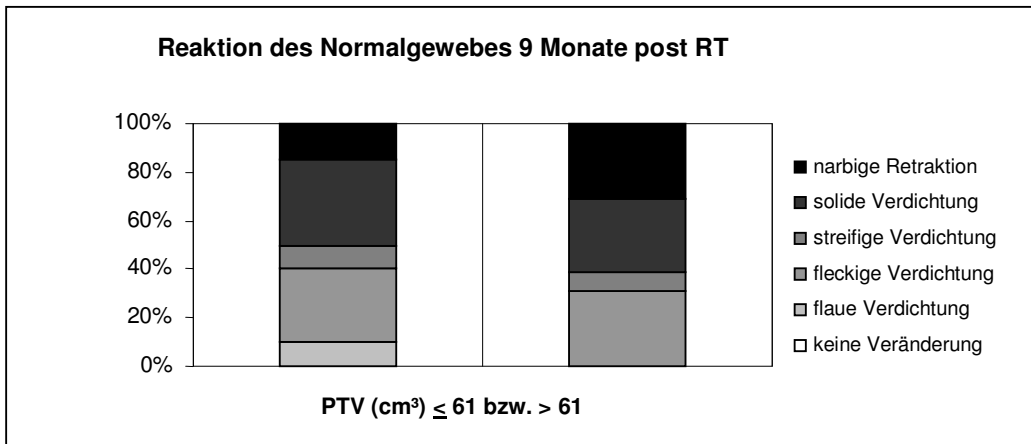


Abbildung 14: Reaktion des Normalgewebes 9 Monate post RT

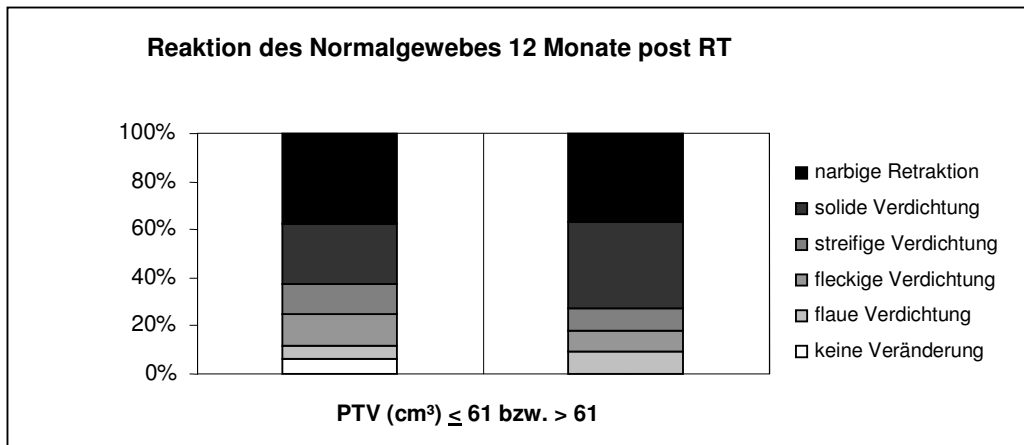


Abbildung 15: Reaktion des Normalgewebes 12 Monate post RT

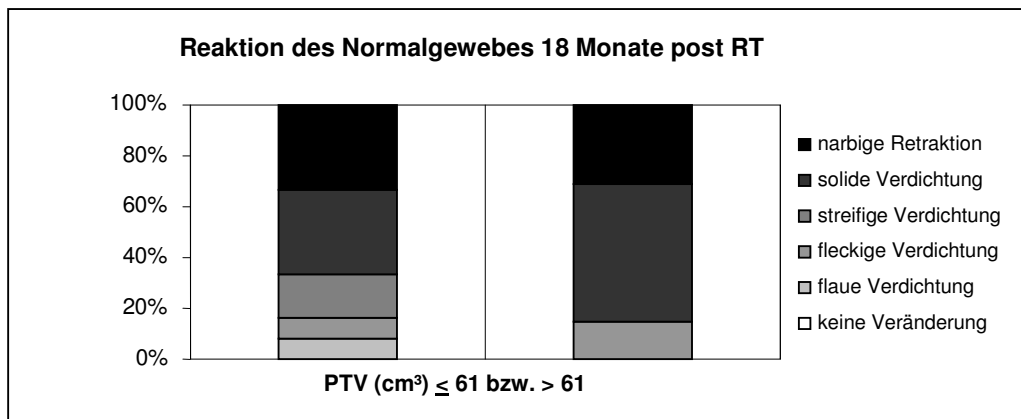


Abbildung 16: Reaktion des Normalgewebes 18 Monate post RT

### 3.3 Die radiogene Pneumonitis als Nebenwirkung der Bestrahlung

Zur Einteilung einer möglichen Strahlenpneumonitis dienen als Grundlage die CTC-Kriterien (Common Toxicity Criteria)<sup>89</sup>.

Tabelle 17: CTC-Gradeinteilung der Pneumonitis<sup>89</sup>

Grad	Beurteilung	Symptome
0		Keine klinischen oder radiologischen Zeichen
1	Gering / leicht	Radiologische Zeichen ohne Symptome
2	Mäßig / deutlich	Leichte Symptome, Steroidtherapie nötig
3	Stark / ausgeprägt	Starke Symptome, Sauerstofftherapie nötig
4	lebensbedrohlich	Assistierte Beatmung nötig

Von den 70 Patienten entwickelten insgesamt 13 (19%) nach Bestrahlung eine (radiogene) Pneumonitis ( $\geq$  Grad 1), wobei sich die Pneumonie bei drei Patienten nicht sicher auf die Bestrahlung zurückführen ließ, sondern eher bakterieller Ätiologie war, sodass die Behandlung mit Antibiotika und Steroiden erfolgte. Keiner der betroffenen Patienten benötigte eine assistierte Beatmung;

Folglich trat bei keinem Patienten nach stereotaktischer Bestrahlung eine Grad 4- Pneumonitis nach CTC-Kriterien auf. Nur eine Patientin erhielt aufgrund der Pneumonitis Sauerstoff (CTC-Pneumonitis Grad 3). Insgesamt entwickelten acht Patienten eine Grad-1-, vier Patienten eine Grad-2- und eine Patientin eine Grad-3-Pneumonitis.

Das Risiko für eine radiogene Lungenentzündung korrelierte nicht mit der Größe des PTV:

Um einen möglichen Zusammenhang aufzudecken, wurde das Patientenkollektiv anhand des PTV in Quartile unterteilt und in jedem der vier Gruppen anschließend die Inzidenzrate der Strahlenpneumonitis bestimmt. Dabei war kein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen nachweisbar, d.h. in der Patienteneinheit mit den größten Planungszielvolumina trat eine Pneumonitis mit keiner höheren Frequenz auf als in der Gruppe mit den kleinsten bestrahlten Volumina. In allen vier Quartilen bewegte sich die Inzidenzrate um 19%, was der Gesamthäufigkeit der radiogenen Pneumonie im Patientenkollektiv entspricht:

Sowohl die klinischen als auch radiologischen Reaktionen in ihrem Zeitverlauf und Ausmaß korrelieren in dem Kollektiv aus Würzburg *nicht* mit der Größe des PTV.

Auffallend war im Gegenteil, dass bei der Patientin, die als einzige eine Strahlenpneumonitis CTC-Grad 3 entwickelte, sogar nur ein relativ kleines Lungenvolumen (PTV) von 43 cm<sup>3</sup> bestrahlt wurde.

Radiologisch zeigte sich das pneumonische Infiltrat vorwiegend als fleckige Verdichtung (= 2 nach oben genannter Einteilung der Reaktion des Umgebungsgewebes), die sich meist innerhalb der 70% Isodose (> 21-27 Gy bei 3 x 10-12.5 Gy bzw. > 23.5 Gy bei 1 x 26 Gy) befand.

Unter den 13 Patienten, die nach der Strahlentherapie eine Pneumonitis entwickelten, waren neun zuvor mit 3 x 10/12/12,5 Gy und vier mit Einzeitbestrahlung (1 x 26 Gy) behandelt worden.

Die (Strahlen-)Pneumonitis nach stereotaktischer Bestrahlung tritt in einem Zeitraum von sechs Wochen bis zu 9 Monaten post Radiationem auf. Bei den meisten Patienten manifestierte sich die Lungenentzündung (radiologisch und/oder klinisch) fünf bis sechs Monate nach Abschluss der Bestrahlung.

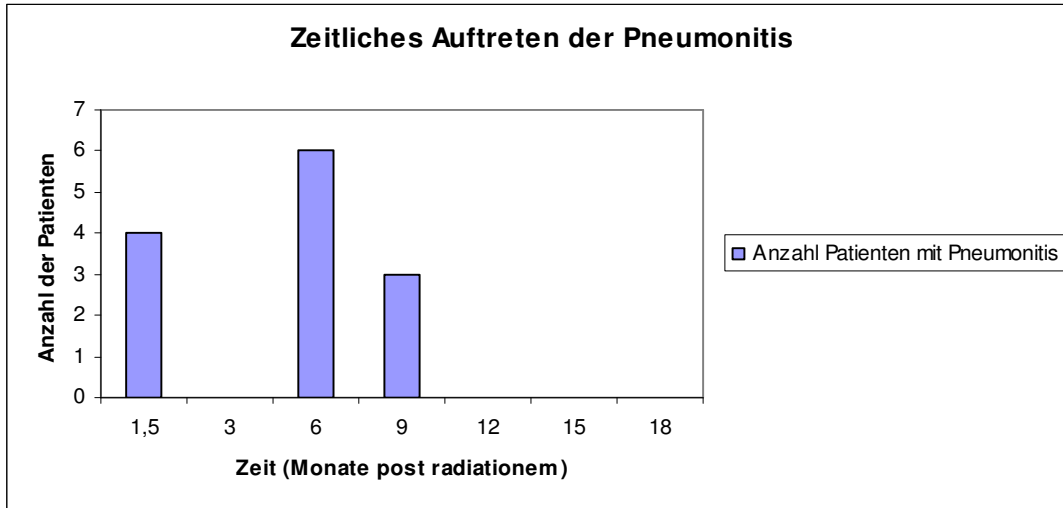


Abbildung 17: Zeitliches Auftreten der Pneumonitis

Nachdem im Kollektiv aus Würzburg offensichtlich kein Zusammenhang zwischen der Größe des bestrahlten Lungenvolumens PTV und dem Risiko für eine Strahlenpneumonitis besteht - weder was die radiologische noch die klinische Ausprägung betrifft - , gilt nun das Interesse der Altersverteilung der betroffenen Patienten. Keiner der 13 Patienten war unter 60 Jahre alt.

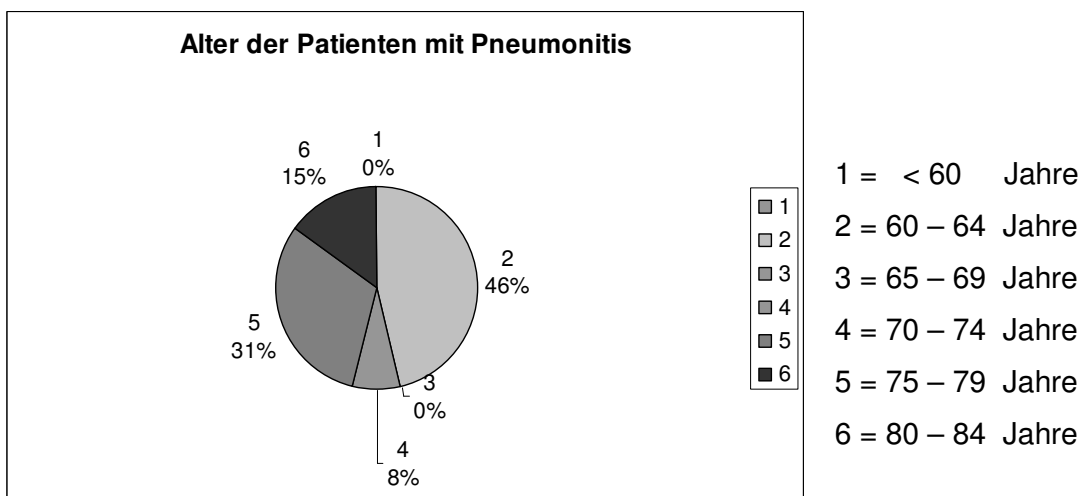


Abbildung 18: Altersverteilung der Patienten mit Pneumonitis

Es konnte keine Beziehung zwischen höherem Lebensalter und steigender Pneumonitisinzidenz hergestellt werden - soweit die geringe Anzahl der Patienten mit radiogener Pneumonitis nach SBRT hier eine Aussage zulässt - , was den Ergebnissen von Koga et al. und Skozylas<sup>90;91</sup> widerspricht, die nach konventioneller Radiotherapie eine positive Korrelation zwischen den beiden Größen feststellten.

Ebenso wenig war die Lungenentzündung abhängig vom Geschlecht der Patienten.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Gegenüberstellung konventionell fraktionierte Bestrahlung (CFR) – stereotaktische Bestrahlung (SBRT): Vergleich der Toxizität**

Um die Resultate bzw. unerwünschten Effekte der konventionell fraktionierten Bestrahlung (CFR) mit denjenigen der stereotaktischen Radiotherapie (SBRT) vergleichen zu können, sei nun zunächst auf grundsätzliche Unterschiede in der strahleninduzierten Lungenreaktion zwischen den beiden Verfahren hingewiesen:

Zur CFR erschienen bereits zahlreiche Publikationen von Autoren, die sich mit der Beziehung zwischen Dosis/Volumen und Toxizität im Lungengewebe befassen. Obgleich sich bisher noch keine allgemein gültige Methode etablieren konnte, mit der sich das Risiko einer radiogenen Lungenreaktion exakt vorhersagen ließe<sup>92</sup>, existieren dennoch Volumenparameter, die mit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer Strahlenpneumonitis korrelieren: Dieser Zusammenhang konnte beispielsweise von Armstrong et al., Marks et al., Graham et al. und Seppenwoolde et al. für V25, V30, V20 und die Mittlere Lungendosis MLD aufgezeigt werden<sup>93-98</sup>. Diese Daten lassen folgende Schlussfolgerung zu: Nach konventionell fraktionierter Bestrahlung entsteht eine radiogene Lungenentzündung schon bei relativ geringer Dosis (13-30 Gy); Gleichzeitig ist die klinische Manifestation einer solchen Pneumonitis stark abhängig von der Größe des bestrahlten Lungenvolumens<sup>7</sup>.

Bei der SBRT hingegen sind die relevanten Dosis-Volumen-Parameter, die in direkter Beziehung zur Strahlentoxizität im Lungengewebe stehen, noch nicht vollständig geklärt bzw. die Dosis-Kalkulationen oftmals ungenau, so dass möglicherweise die minimale Tumordosis *über-*, während die Dosis im Normalgewebe *unterschätzt* wird<sup>99</sup>. Grundsätzlich sind verkleinerte Hochdosis- bei vergrößerten Niedrigdosis-Volumina Kennzeichen der SBRT, d.h. das Lungenparenchym in unmittelbarer Nähe zum Tumor erhält eine sehr hohe Dosis, während in zunehmender Entfernung vom Ziel die Dosis im Normalgewebe rasch abfällt.

Im Gegensatz hierzu wird der Patient bei der CFR in zahlreichen Fraktionen mit relativ geringer Dosis pro Fraktion bestrahlt: Dabei erreicht man in einem insgesamt großen Volumen eine homogen hohe Gesamtdosis.

Eine zusätzliche Besonderheit der stereotaktischen Bestrahlung betrifft die Tumorlokalisation, die eine entscheidende Rolle spielt<sup>7</sup>: So konnte gezeigt werden, dass es durch bronchiale Läsion nach SBRT zu Atelektasen im sog. „downstream“-Lungengewebe kommt, folglich zu radiogenen Nebenwirkungen in Bereichen, die ursprünglich nur mit niedriger Dosis bestrahlt wurden. Dieses Phänomen manifestiert sich in der Bildgebung als „flügelförmige“ Veränderung vom Tumor ausgehend mit Ausdehnung in Richtung Pleura. Auffällig ist hierbei die Ähnlichkeit zur chirurgischen Intervention, aus der vergleichbare Lungenreaktionen resultieren.

Ein weiterer Unterschied zwischen der Toxizität nach CFR und jener nach SBRT basiert auf dem radiobiologischen Modell von Wolbarst et al.<sup>100</sup>: Demzufolge wird Gewebe in „funktionelle Untereinheiten“ (functional subunits FSUs) eingeteilt, um die Normalgewebsreaktion nach therapeutischer Bestrahlung zu beschreiben. Dabei unterscheidet man „parallel-“ von „seriell-funktionierenden Geweben“: Zur ersten Gruppe zählen Gewebe mit vorwiegend strukturell begrenzten FSUs, d.h. falls alle Stammzellen in einer solchen Funktionseinheit geschädigt sind, ist dies mit dem vollständigen Verlust der Funktionsfähigkeit der Einheit verbunden, da die Migration der Stammzellen in diesen Geweben aufgrund von anatomischen Barrieren stark limitiert ist. Daraus wiederum resultiert eine nur gering ausgeprägte Toleranz gegenüber Bestrahlung. Zu den „parallel-funktionierenden Geweben“ gehört die Lungenperipherie. Die großen Atemwege hingegen weisen Merkmale von „seriell-funktionierenden Geweben“ mit vorwiegend nicht-strukturell begrenzten FKUs auf, in denen die Stammzell-Migration weniger eingeschränkt möglich ist.

Während die (vor allem längerfristige) Toxizität nach CFR vorwiegend in den „parallel funktionierenden“ Anteilen der Lunge in Erscheinung tritt, folglich die großen/oberen Atemwege zwar irritiert, aber keinesfalls Dosis-limitierend geschädigt werden, kommt es nach SBRT infolge der hohen Strahlendosis zu pulmonalen Läsionen sowohl in „parallel“- als auch in „seriell funktionierenden“

Abschnitten des Respirationstraktes. Somit kann eine Mucosa-Läsion in den oberen Atemwegen durchaus zu einem Kollaps in diesen Bereichen führen.

Daraus ergibt sich folgende direkte Konsequenz: Je näher das Ziel bei der SBRT an den großen proximalen Bronchien gelegen ist, desto höher ist auch die Toxizität im Umgebungsgewebe. Ähnliches gilt ebenfalls für die Blutgefäße, sodass unter der Hochdosis-SBRT große Bronchien und Gefäße möglichst geschont werden sollten, um schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden.

In diesem Zusammenhang wurde von der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) ein Protokoll veröffentlicht, in dem Toleranzdosen für die umliegenden Strukturen wie Ösophagus, Herz etc. aufgeführt sind<sup>7</sup>. Nicht festgelegt ist dabei die Toleranzdosis für das Lungengewebe selbst, es wird jedoch ein Mindestabstand von über 2 cm nach distal zwischen Tumor und zentralen Bronchien bzw. großen pulmonalen Gefäßen gefordert.

Allerdings fehlen Langzeitdaten zur möglichen Spät-Toxizität bei Hochdosis-SBRT noch weitgehend.

#### **4.2 Der zeitliche Verlauf der Strahlenpneumopathie nach CFR**

Was die Inzidenz und den Zeitpunkt einer Strahlenpneumopathie nach konventionell fraktionierter Bestrahlung betrifft, so wurden hier schon zahlreiche Ergebnisse verschiedener Autoren veröffentlicht, wenn gleich diese auch teilweise erheblich differieren, wie Movsas et al.<sup>34</sup> in einer zusammenfassenden Betrachtung zeigen konnten: So variiert die Häufigkeit einer symptomatischen Pneumonitis je nach Studie zwischen 1 und 34%, während rein radiologische Veränderungen in 13 bis 100% der Fälle sichtbar wurden. McDonald et al.<sup>30</sup> beschreiben für die klinisch manifeste Strahlenpneumonitis eine Rate von 5 bis 15%.

Von den insgesamt 70 Patienten, die stereotaktisch bestrahlt wurden und deren Daten dieser Arbeit zugrunde liegen, entwickelten fünf eine symptomatische Pneumonitis ( $\geq$  Grad 2 nach CTC-Kriterien), was einer Rate von 7% entspricht und somit tendenziell eher nebenwirkungsärmer als die konventionell fraktionierte Bestrahlung erscheint.



Bei der Beschreibung der radiologischen Merkmale der Strahlenpneumonitis nach CFR finden sich in der Literatur weitgehend übereinstimmende Ergebnisse: die radiogene Lungentzündung stellt sich in der Bildgebung als fleckige oder diffuse, teilweise auch konfluierende Zeichnungsvermehrung dar. Hauptcharakteristikum ist also die Dichtezunahme im ehemaligen Bestrahlungsfeld<sup>29;30;34;42;59;101;102</sup>. Spätes morphologisches Kennzeichen ist die streifige Zeichnung im Lungengewebe, das in diesem Bereich zunehmend schrumpft und so in den irreversiblen Zustand der Lungenfibrose übergeht. Konsekutiv bildet sich in der Umgebung ein Lungenemphysem aus, welches durch vermehrte Strahlentransparenz auffällt<sup>103</sup>.

Obgleich es in der Literatur viele unterschiedliche Vorschläge zur Stadieneinteilung der Strahlenpneumopathie gibt, so stimmen doch die Autoren - was die morphologische Beschreibung dieser Lungenveränderungen betrifft - überein:

Slanina et al.<sup>104</sup> grenzen folgende Phasen voneinander ab:

Tabelle 18: Stadieneinteilung der Strahlenpneumonitis nach Slanina<sup>104</sup>

„Latenz“	keine Reaktion
<i>Phase I</i>	beginnende Pneumonitis
<i>Phase IIa</i>	floride Pneumonitis (max. Volumen)
<i>Phase IIb</i>	floride Pneumonitis, beginnende Retraktion
<i>Phase III</i>	Übergang
<i>Phase IV</i>	stationäre Fibrose

Im Bezug auf das Zeitfenster dieser morphologischen Veränderungen machen obige Autoren folgende Angaben:

Die Phase der Latenz dauert bis ca. 6 Wochen nach Abschluss der Radiatio, die floride Pneumonitis manifestiert sich im Mittel nach 15 Wochen (drei bis vier Monaten), die beginnende Retraktion nach 20 Wochen (vier bis fünf Monaten).

Die stationäre Lungenfibrose zeigt sich in der Regel nach fünf bis neun Monaten post Radiationem.

Schuh und Kemmer<sup>105</sup> bezeichnen diese vier Stadien:

- a) *Stadium der Gewebsalteration*
- b) *Stadium der vorwiegend exsudativen Entzündung*
- c) *Stadium der vorwiegend proliferativen Entzündung*
- d) *Narbenstadium*

Auch Schuh und Kemmer korrelieren die Reaktion des Lungengewebes mit dem zeitlichen Verlauf nach Abschluss der Bestrahlung: in der ersten Woche nach Radiatio tritt das Stadium der Gewebsalteration ein, im Anschluss daran (nach zwei Wochen bis drei Monaten) das der vorwiegend exsudativen Entzündung, wobei sich das Bild der klassischen Strahlenpneumonitis im Mittel nach zwei Monaten zeigt. Die Phase der vorwiegend proliferativen Entzündung entwickelt sich zwischen dem dritten bis sechsten Monat nach Radiotherapie, zum Narbenstadium mit Lungenfibrose kommt es nach sechs bis zwölf Monaten.

Eine weitere wichtige Veröffentlichung zum Thema Lungenveränderungen nach konventionell fraktionierter Bestrahlung stammt von Bentzen et al., der nur noch zwei Phasen voneinander abgrenzt<sup>106</sup>:

- 1) *Strahlenpneumonitis*
- 2) *Lungenfibrose*

Dabei beginnt die frühe Phase der Lungenreaktion, die Pneumonitis, unmittelbar nach der Bestrahlung, erreicht ihre maximale Ausprägung fünf bis sechs Monate post Radiationem und ist spätestens nach neun bis zehn Monaten abgeschlossen, d.h. wieder komplett zurückgebildet.

Die späte Phase der Strahlenreaktion, die Lungenfibrose, tritt frühestens in einem Zeitraum von neun bis zehn Monaten nach Therapie auf und verbleibt dann als stationärer Befund, ist somit irreversibel.

Die radiologischen Korrelate im Verlauf werden von Bentzen et al.<sup>106</sup> folgendermaßen beschrieben:

Bereits nach einem Monat hat die Dichte des bestrahlten Lungengewebes signifikant zugenommen; Diese Tendenz setzt sich über Monate fort, wobei ein Maximum im Durchschnitt nach sechs Monaten erreicht ist - was gleichzeitig auch dem Höhepunkt der Pneumonitis-Ausprägung entspricht. Nach dieser Periode nimmt die Lungendichte wieder ab auf ein konstantes Niveau, das die Fibrosephase charakterisiert und welches immer noch über dem Dichtewert des Lungengewebes vor Therapiebeginn liegt. Diese Beschreibung der radiologischen Veränderungen hatte für 95% der beobachteten Patienten Gültigkeit. Nur in 5% der von Bentzen untersuchten Fälle war eine weitere Zunahme der Dichte im Röntgenbild auch noch nach fünf bis sechs Jahren sichtbar.

Bereits vor über 20 Jahren fingen Libshitz und Shuman<sup>107</sup> an, sich mit der Strahlenreaktion im Lungengewebe zu befassen, wobei ihre Ergebnisse - ebenso wie die Verlaufsbeobachtung in dieser Arbeit - auf CT-Befunden basieren. Genauso wie Bentzen et al. differenzieren sie zwei Phasen der Pneumopathie, fassen allerdings deren zeitlichen Rahmen etwas großzügiger: Die akute Lungenreaktion manifestiert sich innerhalb der Monate eins bis acht nach Abschluss der Radiotherapie; die chronische Fibrosereaktion findet zwischen den Monaten sechs bis 24 post Radiationem statt.

### **4.3 Der zeitliche Verlauf der Strahlenpneumopathie nach SBRT**

Die Auswertung der CT-Befunde nach SBRT an der Universitätsklinik Würzburg erbrachte zusammengefasst folgende Resultate:

Nach sechs Wochen post Radiationem zeigt die Mehrheit der Patienten (über 75%) keinerlei Reaktion im Normalgewebe und auch nach drei Monaten trifft dies immerhin noch für ca. ein Drittel des Kollektivs zu. Die übrigen weisen zu dem Zeitpunkt ein relativ buntes Bild an flauen oder auch fleckig-streifigen Veränderungen auf. Ein halbes Jahr nach Bestrahlung dominiert die fleckige

Lungenzeichnung, wobei sich das Gewebe im ehemaligen Bestrahlungsfeld bei einigen Patienten bereits solide verdichtet darstellt. Letzteres morphologisches Muster dominiert in den CT-Aufnahmen ab dem Zeitpunkt von neun Monaten nach Radiotherapie. Nach einem Jahr beginnt die narbige Retraktion.

Verglichen mit den Ergebnissen nach konventioneller Bestrahlung bedeutet dies, dass sich das Lungengewebe nach SBRT tendenziell offensichtlich etwas später zu verändern beginnt. Während einige Autoren von Reaktionen im Normalgewebe nach CFR berichten, die bereits direkt nach Abschluss der Bestrahlung stattfinden, scheint die Latenz nach SBRT länger.

Je nachdem auf welche Publikation man Bezug nimmt, weichen die Zeiträume einer Pneumonitis-Manifestation im Röntgenbild nach SBRT mehr oder weniger ab von der entzündlichen Lungenreaktion nach CFR. Auch hier hat man den Eindruck, dass die Strahlenpneumonitis nach stereotaktischer Bestrahlung etwas später in der Bildgebung sichtbar wird.

Eine Gegenüberstellung der radiologischen Veränderungen nach konventionell fraktionierter Bestrahlung und denjenigen nach stereotaktischer Body Frame Radiotherapie bedarf jedoch auch der Berücksichtigung folgender Tatsache:

Die beiden Bestrahlungsverfahren unterscheiden sich grundlegend in ihrer Therapiedauer, denn während die SBRT nur wenige Tage (und die Einzeitbestrahlung sogar nur einen einzigen Tag) in Anspruch nimmt, erstreckt sich die konventionelle Bestrahlung in der Regel über einen Zeitraum von ungefähr sechs Wochen. Das hat zur Folge, dass die „Zeitpunkte 0“ nach Abschluss der Radiatio nicht ohne Einschränkung gleichgesetzt werden können. Möchte man diesen unterschiedlichen Voraussetzungen Rechnung tragen und betrachtet demzufolge die Veränderungen im Lungengewebe nach konventionell fraktionierter Bestrahlung ausgehend vom Zeitpunkt des Therapiebeginns, so stellt man fest, dass die Veränderung des Lungengewebes nach stereotaktischer Bestrahlung der typischen Strahlenreaktion nach CFR in der Bildgebung ähnelt und nicht signifikant differiert.

Dies trifft allerdings nur auf den zeitlichen Verlauf und nicht auf die Ausprägung der radiogenen Lungenreaktion zu, denn wie bereits zuvor berichtet zeigen sich akute Veränderungen nach SBRT nur bei ca. einem Drittel des Kollektivs,

während nahezu alle Patienten später die klassische Morphologie der Fibrose im CT aufweisen.

Vergleicht man jedoch die Zeiträume miteinander, in denen die Pneumonitis bei Patienten nach konventioneller bzw. stereotaktischer Bestrahlung *symptomatisch* wird, so weicht die Klinik der Lungenentzündung nach SBRT im Würzburger Kollektiv vom typischen Zeitrahmen, in dem die Strahlenpneumonitis nach konventionell fraktionierter Radiatio auftritt, ab.

Im Gegensatz zur Lungenentzündung nach CFR, die sich je nach Literatur durchschnittlich zwischen sieben und 16 Wochen<sup>108</sup> bzw. drei bis zwölf Wochen<sup>30</sup> nach Bestrahlung manifestiert, war in der SBRT-Patientengruppe ein Häufigkeitsgipfel nach erst sechs Monaten feststellbar.

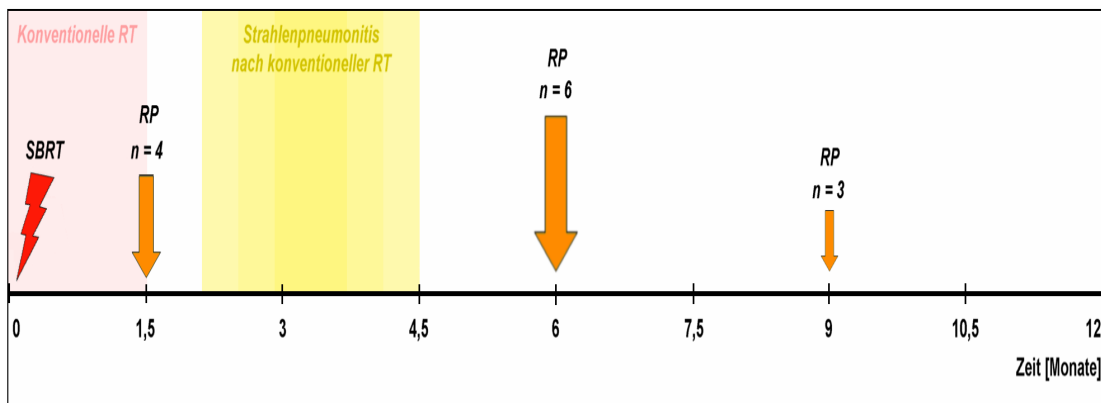


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der klinischen Pneumonitis im Vergleich SBRT vs. CFR

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Nagata et al.<sup>88</sup>, die in ihrer Studie aus dem Jahr 2004 folgende Befunde im CT-Lungenfenster nach stereotaktischer Bestrahlung von einander abgrenzen:

- 1) *homogene leichte Dichtezunahme*
- 2) *fleckige Verdichtung*
- 3) *diskrete Verdichtung*
- 4) *solide Verdichtung*

Die Morphologie-Muster 1) und 2) entsprechen dabei der „akuten exsudativen Phase“ der Strahlenpneumonitis, die folgende *fleckige Verdichtung* ist Kennzeichen des „Organisations-“ oder „Proliferationsstadiums“. Die abschließende chronische Fibrose wird am besten durch die *solide Verdichtung* beschrieben. Zusätzlich beobachteten die japanischen Autoren noch die Form und Ausdehnung der pulmonalen Strahlenreaktion. Die japanische Studie erzielte nach der Auswertung der CT-Bilder von insgesamt 31 Patienten folgende Resultate:

Im Zeitraum bis zu sechs Monaten nach Radiotherapie zeigte sich bei 68% eine *fleckige Verdichtung* im Lungengewebe, gefolgt von der *homogenen leichten Verdichtung*, die bei 28% der Patienten auftrat. Nach dem ersten halben Jahr post Radiationem präsentierten sich die pulmonalen Veränderungen bei fast zwei Dritteln der Personen aus dem Kollektiv als *solide*, bei knapp einem Drittel als *diskrete Verdichtungen*. Dabei ließ sich die Strahlenreaktion meist als flügel förmig oder rund, jeweils mit Ausdehnung nach peripher bezeichnen.

Insgesamt entwickelten alle Patienten innerhalb von zwei bis sechs Monaten nach Therapie eine Strahlenpneumonitis Grad 1, d.h. in 100% der Fälle traten asymptomatische Veränderungen im Lungenparenchym auf, meist in Form einer fleckigen Verdichtung.

Die chronische Fibrose bildete sich im Zeitraum zwischen sechs und 15 Monaten nach Bestrahlung aus, so dass Nagata et al. ebenfalls keine ausgeprägten Unterschiede bezüglich des zeitlichen Auftretens der Strahlenpneumopathie zwischen der CFR und der SBRT feststellen konnten und Ergebnisse erzielten, die mit denjenigen aus Würzburg weitgehend übereinstimmen.

## **5. Zusammenfassung**

Ziel dieser Arbeit war es, den Therapieerfolg und die pulmonale Strahlenreaktion nach stereotaktischer Bestrahlung von Lungentumoren zu evaluieren. Während sich dieses Behandlungsverfahren zunehmend in der Radiotherapie etablierte, konnte ein Tumoransprechen bei vielen Patienten nachgewiesen werden. Jedoch waren die strahlentoxischen Nebeneffekte weitgehend unerforscht und aufgrund relativ kleiner Patientenkollektive wenig repräsentativ. Zudem fehlten systematische Langzeitbeobachtungen, so dass Angaben über mögliche Langzeitnebenwirkungen kaum möglich waren oder vielmehr spekulativen Charakter besaßen.

Wir beobachteten an der Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg eine Untersuchungsgruppe von 70 Patienten mit insgesamt 86 malignen pulmonalen Raumforderungen, von denen über zwei Drittel in der Lungenperipherie lokalisiert waren. Bei der stereotaktischen Bodyframe-Bestrahlung wurden jeweils entweder hypofraktioniert 1 x 26 Gy (80% Isodose) oder 3 x 10/12/12,5 Gy (65% Isodose) als hochenergetische Photonen aus einem Linearbeschleuniger in Mehrfeldertechnik unter Verwendung von Satelliten oder eines Multi-leaf-Kollimators appliziert. Dabei erstreckte sich das Planungszielvolumen auf eine Größe von fünf bis 384 cm<sup>3</sup> und der Zeitraum der computertomographischen Verlaufsbeobachtung umfasste 1,5 bis 72 Monate.

Anhand der insgesamt 346 CT-Bilder wurde das Therapieansprechen beurteilt, wobei im Bezug auf die Tumormasse Komplet- und Partialremission, Tumorpersistenz, Tumorprogredienz bzw. -rezidiv unterschieden wurden. Zusätzlich wurde die Reaktion des normalen Lungenparenchyms in Umgebung des Bestrahlungsfeldes analysiert: Um diese Beobachtungen zu objektivieren, wurde in Anlehnung an Nagata et al. ein Score ausgearbeitet, der die einzelnen morphologischen Veränderungen des pulmonalen Normalgewebes anhand radiologischer Kriterien kategorisierte.

Insgesamt ließ sich durch unsere Beobachtungen die günstige Wirkung der SBRT auf das Tumorwachstum bestätigen, indem 64% der Patienten nach 18 Monaten eine Komplettremission aufwiesen.

Bei der Beurteilung des Toxizitätsprofils lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Strahlenpneumopathie nach stereotaktischer Bestrahlung derjenigen nach konventioneller Strahlentherapie in der Bildgebung weitgehend entspricht. Auch hier zeigten sich Merkmale einer frühen und einer späten Strahlenreaktion. Allerdings manifestierten sich morphologische Kriterien der akuten Phase nur bei einem Drittel der Patienten, während sich nach 12 Monaten bei allen Personen der Untersuchungsgruppe streifige Verdichtungen und/oder narbige Retraktionen im Sinne einer Fibrose mit einer Ausdehnung im Bereich der 70% Isodose darstellten, welche im weiteren Verlauf stationär blieben.

Eine Strahlenpneumonitis entwickelte sich nur bei 13 Patienten, wobei die Mehrheit der Betroffenen in einem Intervall von sechs bis neun Monaten post Radiationem erkrankte, was darauf hinweist, dass sich die entzündlichen Veränderungen nach SBRT tendenziell später als nach CFR manifestieren. Außerdem war die Schwere der Pneumonitis meist nur leichtgradig (achtmal Grad 1, viermal Grad 2, einmal Grad 3) ausgeprägt. Zusätzlich ließen sich die entzündlichen Veränderungen im Lungengewebe nur bei zehn der 13 Personen mit Sicherheit auf die vorausgegangene Therapie zurückführen, da es sich bei drei Erkrankten vorwiegend um eine bakterielle (Super-)Infektion handelte.

Weiterhin konnte kein Zusammenhang zwischen radiogener Pneumopathie und Strahlendosis oder Größe des Bestrahlungsvolumens hergestellt werden, da der Ausprägungsgrad der Veränderungen im Umgebungsgewebe keineswegs mit der Höhe des PTV korrelierte.

Diese Resultate unterstreichen anhand des dargestellten - auch bei längerfristigen Beobachtungen - akzeptablen Toxizitätsprofils der stereotaktischen Radiotherapie das günstige Verhältnis zwischen Tumoreffektivität und Strahlenpneumopathie-Risiko. Somit erweist sich die hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung mit ihrer präzisen hochdosierten Strahlenapplikation als eine moderne und zukunftsweisende Form der Radiotherapie bei umschriebenen Lungentumoren.



## **6. Literaturverzeichnis**

1. Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken, 2006.
2. <http://www.bronchialcarcinom2005.de>.
3. Hoelzel D., Klamert A., Schmidt M. Krebs: Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse. 1996.
4. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2003;41:245-258.
5. Extracranial stereotactic radiotherapy and radiosurgery. 2006. Taylor & Francis, New York.
6. Hall EJ. Radiation biology. *Cancer*. 1985;55:2051-2057.
7. Kavanagh Brian D. TRDMDAS. Stereotactic Body Radiation Therapy. 2004. Lippincott Williams and Wilkins.
8. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:615-622.
9. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest*. 1986;89:225S-233S.
10. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111:1710-1717.
11. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:440-447.
12. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:521-525.
13. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiotherapy for clinical stage II non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 1999;51:141-145.
14. Ono R, Egawa S, Suemasu K, Sakura M, Kitagawa T. Radiotherapy in inoperable stage I lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1991;21:125-128.

15. Rosenthal SA, Curran WJ, Jr., Herbert SH, Hughes EN, Sandler HM, Stafford PM, McKenna WG. Clinical stage II non-small cell lung cancer treated with radiation therapy alone. The significance of clinically staged ipsilateral hilar adenopathy (N1 disease). *Cancer*. 1992;70:2410-2417.
16. Hof H, Herfarth K, Debus J. [Stereotactic irradiation of lung tumors]. *Radiologe*. 2004;44:484-490.
17. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenas HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:1371-1378.
18. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Rhein B, Fritz P, Hoss A, Schlegel W, Wannemacher MF. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:164-170.
19. Yamada Y, Lovelock DM, Yenice KM, Bilsky MH, Hunt MA, Zatzky J, Leibel SA. Multifractionated image-guided and stereotactic intensity-modulated radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:53-61.
20. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Vogel WJ, Atkins BA, Kalnicki S, Welch WC. CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery*. 2004;55:89-98.
21. Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, Thiele W, Flentje M. Stereotactic boost irradiation for targets in the abdomen and pelvis. *Radiother Oncol*. 2004;70:31-36.
22. Beitler JJ, Makara D, Silverman P, Lederman G. Definitive, high-dose-per-fraction, conformal, stereotactic external radiation for renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2004;27:646-648.
23. Friedel G, Pastorino U, Buyse M, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H, Putnam JB, Toomes H. [Resection of lung metastases: long-term results and prognostic analysis based on 5206 cases--the International Registry of Lung Metastases]. *Zentralbl Chir*. 1999;124:96-103.
24. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol*. 2001;10:35-42.
25. Lee SW, Choi EK, Park HJ, Ahn SD, Kim JH, Kim KJ, Yoon SM, Kim YS, Yi BY. Stereotactic body frame based fractionated radiosurgery on consecutive days for primary or metastatic tumors in the lung. *Lung Cancer*. 2003;40:309-315.

26. Fukumoto S, Shirato H, Shimzu S, Ogura S, Onimaru R, Kitamura K, Yamazaki K, Miyasaka K, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Small-volume image-guided radiotherapy using hypofractionated, coplanar, and noncoplanar multiple fields for patients with inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinomas. *Cancer*. 2002;95:1546-1553.
27. Ohashi T, Takeda A, Shigematsu N, Kunieda E, Ishizaka A, Fukada J, Deloar HM, Kawaguchi O, Takeda T, Takemasa K, Isobe K, Kubo A. Differences in pulmonary function before vs. 1 year after hypofractionated stereotactic radiotherapy for small peripheral lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:1003-1008.
28. Nonn RA, Gross NJ. Effects of radiation on the lung. *Curr Opin Pulm Med*. 1996;2:390-395.
29. Cameron EHCRG. Radiation-induced lung injury. *The Lung*. 1997;202:2647-2651.
30. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1187-1203.
31. Coggle JE, Lambert BE, Moores SR. Radiation effects in the lung. *Environ Health Perspect*. 1986;70:261-291.
32. Gross NJ. The pathogenesis of radiation-induced lung damage. *Lung*. 1981;159:115-125.
33. Jack CI, Cottier B, Jackson MJ, Cassapi L, Fraser WD, Hind CR. Indicators of free radical activity in patients developing radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34:149-154.
34. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ, Jr. Pulmonary radiation injury. *Chest*. 1997;111:1061-1076.
35. Davis SD, Yankelevitz DF, Henschke CI. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159:1157-1164.
36. Kimsey FC, Mendenhall NP, Ewald LM, Coons TS, Layon AJ. Is radiation treatment volume a predictor for acute or late effect on pulmonary function? A prospective study of patients treated with breast-conserving surgery and postoperative irradiation. *Cancer*. 1994;73:2549-2555.
37. Rubin P, Finkelstein J, Shapiro D. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24:93-101.

38. Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiother Oncol.* 1995;35:83-90.
39. Goldstein RH, Fine A. Fibrotic reactions in the lung: the activation of the lung fibroblast. *Exp Lung Res.* 1986;11:245-261.
40. Evans ML, Graham MM, Mahler PA, Rasey JS. Changes in vascular permeability following thorax irradiation in the rat. *Radiat Res.* 1986;107:262-271.
41. Reiser Maximilian KF-PDJ. Radiologie. 2004. Duale Reihe/Thieme Verlag.
42. Roswit B, White DC. Severe radiation injuries of the lung. *AJR Am J Roentgenol.* 1977;129:127-136.
43. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994;331:1286-1292.
44. Burger A, Loffler H, Bamberg M, Rodemann HP. Molecular and cellular basis of radiation fibrosis. *Int J Radiat Biol.* 1998;73:401-408.
45. Elias JA, Reynolds MM. Interleukin-1 and tumor necrosis factor synergistically stimulate lung fibroblast interleukin-1 alpha production. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1990;3:13-20.
46. Fine A, Goldstein RH. The effect of transforming growth factor-beta on cell proliferation and collagen formation by lung fibroblasts. *J Biol Chem.* 1987;262:3897-3902.
47. Goldring MB, Sandell LJ, Stephenson ML, Krane SM. Immune interferon suppresses levels of procollagen mRNA and type II collagen synthesis in cultured human articular and costal chondrocytes. *J Biol Chem.* 1986;261:9049-9055.
48. Hakenjos L, Bamberg M, Rodemann HP. TGF-beta1-mediated alterations of rat lung fibroblast differentiation resulting in the radiation-induced fibrotic phenotype. *Int J Radiat Biol.* 2000;76:503-509.
49. Postlethwaite AE, Keski-Oja J, Moses HL, Kang AH. Stimulation of the chemotactic migration of human fibroblasts by transforming growth factor beta. *J Exp Med.* 1987;165:251-256.
50. Raghu G, Masta S, Meyers D, Narayanan AS. Collagen synthesis by normal and fibrotic human lung fibroblasts and the effect of transforming growth factor-beta. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:95-100.
51. Rosiello RA, Merrill WW, Rockwell S, Carter D, Cooper JA, Jr., Care S, Amento EP. Radiation pneumonitis. Bronchoalveolar lavage assessment and modulation by a recombinant cytokine. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1671-1676.

52. Schollmeier K. Immunologic and pathophysiologic role of tumor necrosis factor. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1990;3:11-12.
53. Sempowski GD, Beckmann MP, Derdak S, Phipps RP. Subsets of murine lung fibroblasts express membrane-bound and soluble IL-4 receptors. Role of IL-4 in enhancing fibroblast proliferation and collagen synthesis. *J Immunol.* 1994;152:3606-3614.
54. Thornton SC, Por SB, Walsh BJ, Penny R, Breit SN. Interaction of immune and connective tissue cells: I. The effect of lymphokines and monokines on fibroblast growth. *J Leukoc Biol.* 1990;47:312-320.
55. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez SA. Transforming growth factor beta (TGF beta) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts. *Biochem J.* 1987;247:597-604.
56. Monson JM, Stark P, Reilly JJ, Sugarbaker DJ, Strauss GM, Swanson SJ, Decamp MM, Mentzer SJ, Baldini EH. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer.* 1998;82:842-850.
57. Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:361-369.
58. Roberts CM, Foulcher E, Zaunder JJ, Bryant DH, Freund J, Cairns D, Penny R, Morgan GW, Breit SN. Radiation pneumonitis: a possible lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med.* 1993;118:696-700.
59. Libshitz HI, Southard ME. Complications of radiation therapy: the thorax. *Semin Roentgenol.* 1974;9:41-49.
60. <http://www.jend.de>.
61. Abratt RP, Willcox PA. The effect of irradiation on lung function and perfusion in patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:915-919.
62. Kocak Z, Evans ES, Zhou SM, Miller KL, Folz RJ, Shafman TD, Marks LB. Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:635-638.
63. Kohno N, Hamada H, Fujioka S, Hiwada K, Yamakido M, Akiyama M. Circulating antigen KL-6 and lactate dehydrogenase for monitoring irradiated patients with lung cancer. *Chest.* 1992;102:117-122.

64. Ikezoe J, Takashima S, Morimoto S, Kadowaki K, Takeuchi N, Yamamoto T, Nakanishi K, Isaza M, Arisawa J, Ikeda H, . CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;150:765-770.
65. Valdes Olmos RA, van Zandwijk N, Boersma LJ, Hoefnagel CA, Baas P, Baars JB, Muller SH, Lebesque JV. Radiation pneumonitis imaged with indium-111-pentetreotide. *J Nucl Med.* 1996;37:584-588.
66. Wohl ME, Griscom NT, Traggis DG, Jaffe N. Effects of therapeutic irradiation delivered in early childhood upon subsequent lung function. *Pediatrics.* 1975;55:507-516.
67. Nakayama Y, Makino S, Fukuda Y, Min KY, Shimizu A, Ohsawa N. Activation of lavage lymphocytes in lung injuries caused by radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34:459-467.
68. Pickrell JA, Schnizlein CT, Hahn FF, Snipes MB, Jones RK. Radiation-induced pulmonary fibrosis: study of changes in collagen constituents in different lung regions of beagle dogs after inhalation of beta-emitting radionuclides. *Radiat Res.* 1978;74:363-377.
69. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, McKenna MG, Algazy KM, McKenna WG. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:89-94.
70. Gross NJ, Narine KR, Wade R. Protective effect of corticosteroids on radiation pneumonitis in mice. *Radiat Res.* 1988;113:112-119.
71. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:213-219.
72. McCarty MJ, Lillis P, Vukelja SJ. Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis. *Chest.* 1996;109:1397-1400.
73. Muraoka T, Bandoh S, Fujita J, Horiike A, Ishii T, Tojo Y, Kubo A, Ishida T. Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A. *Intern Med.* 2002;41:730-733.
74. Antonadou D. Radiotherapy or chemotherapy followed by radiotherapy with or without amifostine in locally advanced lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2002;12:50-58.
75. Choi NC. Radioprotective effect of amifostine in radiation pneumonitis. *Semin Oncol.* 2003;30:10-17.

76. Vujaskovic Z, Feng QF, Rabbani ZN, Samulski TV, Anscher MS, Brizel DM. Assessment of the protective effect of amifostine on radiation-induced pulmonary toxicity. *Exp Lung Res.* 2002;28:577-590.
77. Ward WF, Molteni A, Ts'ao CH. Radiation-induced endothelial dysfunction and fibrosis in rat lung: modification by the angiotensin converting enzyme inhibitor CL242817. *Radiat Res.* 1989;117:342-350.
78. Wang LW, Fu XL, Clough R, Sibley G, Fan M, Bentel GC, Marks LB, Anscher MS. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors protect against symptomatic radiation pneumonitis? *Radiat Res.* 2000;153:405-410.
79. Lax I. Target dose versus extratarget dose in stereotactic radiosurgery. *Acta Oncol.* 1993;32:453-457.
80. Lax I, Blomgren H, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.* 1994;33:677-683.
81. Lax I, Blomgren H, Larson D, et al. Extracranial stereotactic radiosurgery of localized targets. *J Radiosurg.* 1998;1:135-148.
82. Blomgren H, Lax I, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995;34:861-870.
83. Blomgren H, Lax I, Göranson H, et al. Radiosurgery for tumors in the body; Clinical experience using a new method. *J Radiosurg.* 1998;1:63-74.
84. Hara R, Itami J, Kondo T, Aruga T, Abe Y, Ito M, Fuse M, Shinohara D, Nagaoka T, Kobiki T. Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating. *Radiother Oncol.* 2002;63:159-163.
85. Hof H, Herfarth KK, Munter M, Hoess A, Motsch J, Wannemacher M, Debus JJ. Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:335-341.
86. Nakagawa K, Aoki Y, Tago M, Terahara A, Ohtomo K. Megavoltage CT-assisted stereotactic radiosurgery for thoracic tumors: original research in the treatment of thoracic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:449-457.
87. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:186-196.

88. Aoki T, Nagata Y, Negoro Y, Takayama K, Mizowaki T, Kokubo M, Oya N, Mitsumori M, Hiraoka M. Evaluation of lung injury after three-dimensional conformal stereotactic radiation therapy for solitary lung tumors: CT appearance. *Radiology*. 2004;230:101-108.
89. Seegenschmiedt, MH. Haase W. Schnabel K. Müller RP. Arbeitsgruppe Qualitätssicherung in der Radioonkologie. Common Toxicity Criteria (CTC): Klassifikation von akuten Nebenwirkungen, modifiziert nach den Empfehlungen der Phase I/II Studiengruppe der AIO und ARO in der Deutschen Krebsgesellschaft. 1997.
90. Koga K, Kusumoto S, Watanabe K, Nishikawa K, Harada K, Ebihara H. Age factor relevant to the development of radiation pneumonitis in radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14:367-371.
91. Skoczylas, J. Z. Quantitative clinical radiobiology of lung. 1995. University of Aarhus, Denmark.
92. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, Fan M, Munley MT, Shafman TD, Anscher MS, Lind PA. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:650-659.
93. Oetzel D, Schraube P, Hensley F, Sroka-Perez G, Menke M, Flentje M. Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33:455-460.
94. Willner J, Jost A, Baier K, Flentje M. A little to a lot or a lot to a little? An analysis of pneumonitis risk from dose-volume histogram parameters of the lung in patients with lung cancer treated with 3-D conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2003;179:548-556.
95. Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, Burt M, Leibel S, Burman C, Kutcher G, Harrison L, Hahn C, Ginsberg R, Rusch V, Kris M, Fuks Z. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 1997;44:17-22.
96. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:323-329.
97. Marks LB, Munley MT, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Scarfone C, Sibley GS, Kong FM, Jirtle R, Jaszczak R, Coleman RE, Tapson V, Anscher M. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:563-570.



98. Seppenwoolde Y, Lebesque JV, De Jaeger K, Belderbos JS, Boersma LJ, Schilstra C, Henning GT, Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:724-735.
99. De Jaeger K, Hoogeman MS, Engelsman M, Seppenwoolde Y, Damen EM, Mijnheer BJ, Boersma LJ, Lebesque JV. Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: re-evaluation of dose in normal lung tissue. *Radiother Oncol.* 2003;69:1-10.
100. Wolbarst AB, Chin LM, Svensson GK. Optimization of radiation therapy: integral-response of a model biological system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:1761-1769.
101. Libshitz HI. Radiation changes in the lung. *Semin Roentgenol.* 1993;28:303-320.
102. Libshitz HI, DuBrow RA, Loyer EM, Charnsangavej C. Radiation change in normal organs: an overview of body imaging. *Eur Radiol.* 1996;6:786-795.
103. Herrmann T, Knorr A. [Radiogenic lung reactions. Pathogenesis--prevention--therapy]. *Strahlenther Onkol.* 1995;171:490-498.
104. Slanina J, Wannemacher M, Bruggmoser G, Kruger HU. [Pulmonary radioreaction demonstrated by x-ray pictures (author's transl)]. *Radiologe.* 1982;22:74-82.
105. Schuh D, Kemmer C. [Radiation pneumonitis. Morphology and pathogenesis]. *Zentralbl Allg Pathol.* 1988;134:611-626.
106. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *Int J Radiat Biol.* 2000;76:453-462.
107. Libshitz HI, Shuman LS. Radiation-induced pulmonary change: CT findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1984;8:15-19.
108. DeVita, Vincent T., Hellman, Samuel, and Rosenberg, Steven A. Cancer. Principles and Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. 7(1). 2004.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Michael Flentje, der mir das Thema der Dissertation überließ und viel positiven Einfluss auf die Arbeit ausübte, ohne dabei meine Entfaltungsmöglichkeiten einzuschränken.

Herzlichen Dank für die kompetente und engagierte Betreuung.

Weiterhin ein großes Dankeschön allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg für ihre Unterstützung.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern und Geschwistern bedanken, die mir während meines Medizinstudiums sechs Jahre lang liebevoll mit Rat und Tat zur Seite standen und alle auf ihre Art und Weise zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Für Christian, ohne den Panama nur halb so schön wäre.

# Curriculum Vitae

## Persönliche Daten

---

Name: Katrin Monika Heilmann  
Heimatadresse: Richard-Wagner-Str. 14  
D- 63796 Kahl / Main  
  
Geburtstag und -ort: 02.06.1982, Hanau  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Telefon (Kahl/Main): +49 (0) 6188 – 8723  
Mobiltelefon: +49 (0) 1747650306  
E-Mail: Katrin-Heilmann@gmx.de

## Ausbildung

---

Nov. 2007 **2. Ärztliche Prüfung.** Note *sehr gut*.  
Aug. 2006 - Juni 2007 Praktisches Jahr (PJ)  
Aug. 2003 **Physikum (1. Ärztliche Prüfung).** Note *gut*.  
Okt. 2001 - Dez. 2007 **Julius-Maximilians Universität, Würzburg**  
Studium der Humanmedizin  
Aug. 1992 - Juli 2001 **Spessart-Gymnasium, Alzenau**  
Abschluss mit Abitur. Notendurchschnitt: 1,0

## Praktika

---

April 2007 - Juni 2007 **3. PJ-Tertial (Gynäkologie & Geburtshilfe) am Klinikum Aschaffenburg** innerhalb der Frauenklinik  
Dez. 2006 - März 2007 **2. PJ-Tertial (Chirurgie) am Bürgerspital Solothurn** innerhalb der Klinik für Orthopädie, Chirurgie und der interdisziplinären Notfallambulanz  
Aug. 2006 - Dez. 2006 **1. PJ-Tertial (Innere Medizin) am Inselspital Bern** innerhalb der Klinik und Poliklinik für Pneumologie  
Aug. 2005 - Okt. 2005 **Famulatur am Kantonsspital St. Gallen** innerhalb der Klinik für Neurochirurgie  
Aug. 2004 - Okt. 2004 **Famulatur in einer Praxis** für Allgemeinmedizin und Gynäkologie (Dr. med. Angela Kaus-Grammel, Großkrotzenburg)  
März 2004 - April 2004 **Famulatur im Kreiskrankenhaus Alzenau- Wasserlos** innerhalb der chirurgischen Abteilung

## Dissertation

---

Dezember 2007 *Pulmonale Strahlenreaktion und Tumorsprechen nach stereotaktischer Bestrahlung von Lungentumoren. Eine computertomographische Verlaufsbeobachtung.*

## Sprachkenntnisse

---

Deutsch Muttersprache  
Englisch sehr gute Kenntnisse  
Französisch sehr gute Kenntnisse