

**Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. M. Flentje**

**Die stereotaktische Bestrahlung von Lungentumoren –  
Klinische Ergebnisse dieser innovativen Behandlungsmethode an der  
Universitätsklinik Würzburg von 1997 bis 2007**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von  
Manuela Gabor  
aus Zellingen**

**Würzburg, April 2012**

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

**Korreferent: Prof. Dr. med. Thorsten Walles**

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

**Tag der mündlichen Prüfung: 22. Mai 2013**

**Die Promovendin ist Zahnärztin.**

**Meinen Eltern  
in Dankbarkeit gewidmet.**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Das Bronchialkarzinom.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Epidemiologie .....	1
1.1.2. Ätiologie .....	2
1.1.3. Klassifikation des Bronchialkarzinoms .....	2
1.1.3.1. Histologie .....	2
1.1.3.2. Radiologie .....	4
1.1.3.3. Stadieneinteilung .....	5
1.1.4. Klinik .....	8
1.1.5. Diagnostik .....	8
1.1.6. Therapie des Bronchialkarzinoms .....	9
1.1.6.1. Therapie des SCLC .....	10
1.1.6.2. Therapie des NSCLC .....	11
1.1.6.2.1. Chirurgie.....	11
1.1.6.2.2. Chemotherapie .....	11
1.1.6.2.3. Strahlentherapie .....	12
<b>1.2. Lungenmetastasen .....</b>	<b>15</b>
<b>1.3. Stereotaktische Strahlentherapie .....</b>	<b>15</b>
1.3.1. Entwicklungen der Stereotaxie bei Lungentumoren .....	16
1.3.2. Indikation zur stereotaktischen Bestrahlung bei Lungentumoren .....	17
1.3.3. Bisherige Behandlungsergebnisse .....	17
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1. Material .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2. Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.2.1. Stereotaktische Bestrahlung .....	20
2.2.2. Nachsorge.....	23
2.2.3. Datenanalyse .....	23
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>

<b>3.1. Gruppe 1: Stereotaktische Bestrahlung des primären NSCLC im Stadium I / II .....</b>	<b>26</b>
3.1.1. Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristik .....	26
3.1.2. Lokale Kontrolle.....	28
3.1.3. Systemische Kontrolle .....	31
3.1.4. Gesamtüberleben .....	33
3.1.5. Tumorspezifisches Überleben (CSS – Cancer Specific Survival) .....	36
3.1.6. Krankheitsfreies Überleben (DFS – Disease-Free Survival) .....	38
3.1.7. Nebenwirkungen.....	40
<b>3.2. Gruppe 2: lokal fortgeschrittenes NSCLC und Metastasen .....</b>	<b>42</b>
3.2.1. Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristik .....	42
3.2.2. Lokale Kontrolle.....	45
3.2.3. Systemische Kontrolle .....	48
3.2.4. Gesamtüberleben .....	51
3.2.5. Tumorspezifisches Überleben (CSS – Cancer Specific Survival) .....	57
3.2.6. Krankheitsfreies Überleben (DFS – Disease-Free Survival) .....	61
3.2.7. Nebenwirkungen.....	63
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>65</b>
<b>4.1. NSCLC im Stadium I / II .....</b>	<b>65</b>
4.1.1. Lokale Kontrolle.....	65
4.1.2. Systemische Kontrolle .....	67
4.1.3. Gesamtüberleben .....	69
4.1.4. Tumorspezifisches Überleben .....	71
4.1.5. Krankheitsfreies Überleben.....	73
4.1.6. Nebenwirkungen.....	74
<b>4.2. Lokal fortgeschrittenes NSCLC und Metastasen.....</b>	<b>76</b>
4.2.1. Lokale Kontrolle.....	76
4.2.2. Systemische Kontrolle .....	78
4.2.3. Gesamtüberleben .....	78
4.2.4. Tumorspezifisches Überleben .....	81
4.2.5. Krankheitsfreies Überleben.....	82

4.2.6. Nebenwirkungen.....	83
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>84</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>86</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
Adeno-CA	Adenokarzinom
BED	Biologisch effektive Dosis
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CSS	Cancer Specific Survival, Tumorspezifisches Überleben
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume, Klinisches Zielvolumen
CYFRA	Cytokeratin-Fragment
DFS	Disease Free Survival, Krankheitsfreies Überleben
DL <sub>CO</sub>	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FEV <sub>1</sub>	Maximale Einsekundenkapazität
GTV	Gross Tumor Volume, makroskopisch sichtbarer Tumor
Gy	Gray
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ITV	Internal Target Volume, CTV während Atemzyklus
LD	Limited Disease
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
NSE	Neuronspezifische Enolase
PE-CA	Plattenepithelkarzinom
PT	Primärtumor
PTV	Planning Target Volume, Planungszielvolumen
RT	Radiotherapie
SCLC	Small Cell Lung Cancer, kleinzelliges Bronchialkarzinom
UICC	Union internationale contre le cancer
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Bronchialkarzinom

### 1.1.1. Epidemiologie

Im Jahr 2004 wurden ca. 436.500 Krebsneuerkrankungen in Deutschland diagnostiziert, wobei es sich bei 32.850 Männern und 13.190 Frauen um ein Bronchialkarzinom handelte. Damit ist das Bronchialkarzinom mit 14,3% bzw. 6,4% sowohl bei Männern als auch bei Frauen die dritthäufigste maligne Neuerkrankung.

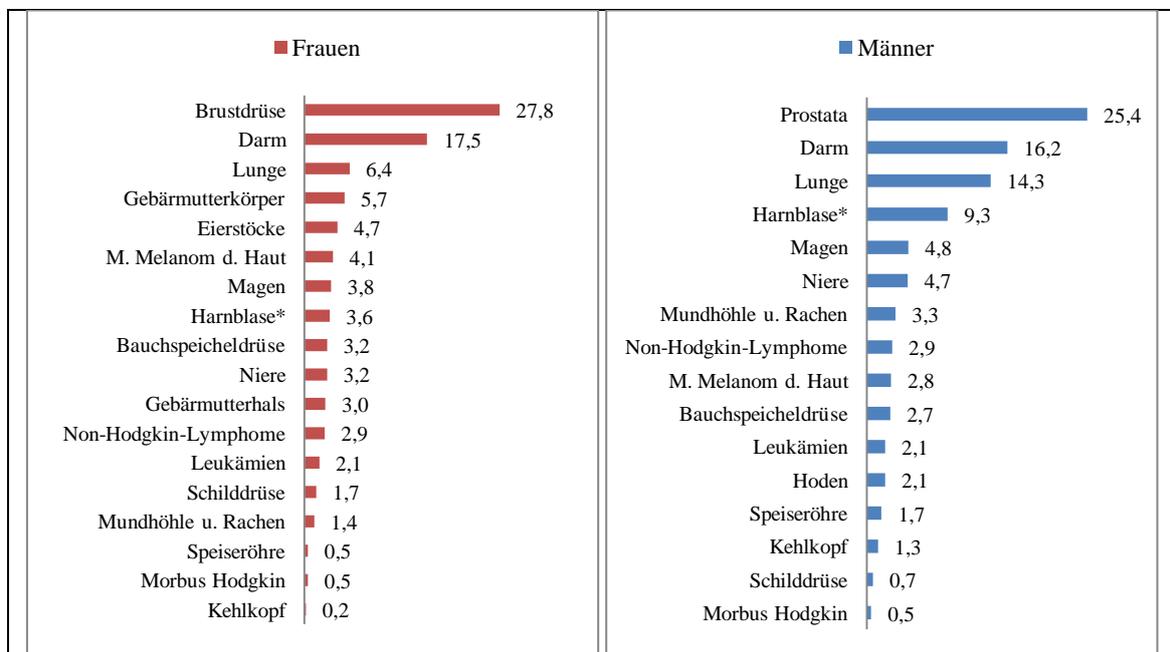


Abbildung 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2004 [1]

\* einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens

Mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 15% für Männer und 18% für Frauen handelt es sich dabei um eine prognostisch ungünstige Tumorentität. Nur das Pankreaskarzinom hat eine schlechtere relative Fünf-Jahres-Überlebensrate [1]. Während sich eine rückläufige Inzidenz bei Männern seit Mitte der 80er Jahre erkennen lässt, steigt diese in der weiblichen Bevölkerung kontinuierlich an, was auf einen veränderten Nikotinabusus beider Geschlechter zurückzuführen ist [2]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren und entspricht damit etwa dem mittleren

Erkrankungsalter für Krebserkrankungen im Allgemeinen. Mit 28.820 (26%) Fällen nimmt das Bronchialkarzinom bei der männlichen Bevölkerung den ersten Rang unter den jährlichen Krebstodesfällen in Deutschland im Jahr 2004 ein. Bei Frauen ist es, mit 11.026 (11,2%) Fällen, die dritthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung hinter Brust- und Darmkrebs [1].

### **1.1.2. Ätiologie**

Hauptursache für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms ist mit etwa 90% bei Männern und 60% bei Frauen das inhalative Rauchen, wobei das Risiko mit Dauer und Ausmaß des Tabakkonsums steigt. Während die Inzidenz für Lungenkrebs bei einem Nichtraucher bei 3,4/100.000 liegt, steigt sie bei einem Raucher mit einem täglichen Konsum von 40 Zigaretten auf 217,5/100.000 an [3]. Bei Personen, die das Rauchen eingestellt haben, nimmt das gesundheitliche Risiko stetig mit zunehmender Zeit der Tabakabstinenz ab [4]. Die krebserregenden Toxine, die durch das Rauchen in die Umgebungsluft freigesetzt werden, stellen auch für Nichtraucher ein Gesundheitsrisiko dar. Das Bronchialkarzinomrisiko von Nichtrauchern, die privat oder am Arbeitsplatz Tabakrauch exponiert sind, steigt um 20-30% gegenüber nichtbelasteten Nichtrauchern [5-6]. Neben einer beruflichen Exposition mit kanzerogenen Stoffen, wie beispielsweise Asbest, Chrom, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Radon und Vinylchlorid, tragen auch ionisierende Strahlung und eine genetische Disposition zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko bei [1, 5, 7]. Das Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, steigt um das Zwei- bis Dreifache an, wenn ein Elternteil an Lungenkrebs erkrankt ist [8-10]. Ist eine Person gleichzeitig mehreren Risikofaktoren ausgesetzt, wirken diese synergistisch.

### **1.1.3. Klassifikation des Bronchialkarzinoms**

#### **1.1.3.1. Histologie**

Eine Einteilung des Bronchialkarzinoms erfolgt histologisch und orientiert sich an therapeutischen und prognostischen Gesichtspunkten. Es werden zwei Hauptgruppen, die kleinzelligen Bronchialkarzinome (SCLC) und die nicht-kleinzelligen

Bronchialkarzinome (NSCLC) mit ihren jeweiligen Untergruppen unterschieden, welche in Tabelle 1 dargestellt sind [11]. In Bezug auf die medianen Überlebensraten zeigen sich bei den Subtypen des Bronchialkarzinoms Unterschiede. Unbehandelt erreichen Patienten mit SCLC je nach Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung ein medianes Überleben von fünf bis zwölf Wochen. Bei einem NSCLC werden mediane Überlebenszeiten von ca. fünf Monaten erreicht, wobei insbesondere in den frühen Stadien der Überlebensvorteil auf Seiten des Plattenepithelkarzinoms gegenüber den anderen histologischen Typen liegt [7, 12-13].

<b>Nicht kleinzelliges Karzinom</b>	<b>Kleinzelliges Karzinom</b>
Plattenepithelkarzinom papillär klarzellig kleinzellig basaloid	Reines kleinzelliges Karzinom
Adenokarzinom Adenokarzinom, gemischter Subtyp azinäres Adenokarzinom papilläres Adenokarzinom bronchioloalveoläres Karzinom gemischt nonmuzinös und muzinös oder indeterminiert solides Adenokarzinom mit Schleimproduktion	Mischtumor (klein- und großzellig)
Großzelliges Karzinom großzelliges neuroendokrines Karzinom basaloides Karzinom lymphoepitheliomartiges Karzinom Klarzellkarzinom großzelliges Karzinom mit rhabdoidem Phänotyp	kombiniertes Karzinom (kleinzelliges und Plattenepithel- bzw. Adenokarzinom)
Adenosquamöses Karzinom	
Sarkomatoides Karzinom	
Karzinoidtumor	
Speicheldrüsentumoren	
präinvasive Läsionen	
Mesenchymale Tumoren	

**Tabelle 1: Histologische Einteilung von NSCLC und SCLC nach der WHO-Klassifikation von 2001 [11]**

Etwa 20-25% aller Bronchialkarzinome sind kleinzellige Karzinome, wobei es sich histologisch häufig um Mischtumoren handelt. Aufgrund eines schnellen Tumorwachstums und einer frühzeitigen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung liegt bei ca. 80% der an einem SCLC erkrankten Patienten bei Diagnosestellung bereits eine Metastasierung vor.

Unter den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen sind die Plattenepithelkarzinome mit 30-40% die am häufigsten vorkommende Untergruppe. Durch ihre meist zentrale Lokalisation führen sie, im Vergleich zu den häufiger peripher gelegenen Adenokarzinomen, früher zu klinischen Symptomen, wodurch sie in einem früheren Stadium der Erkrankung diagnostiziert und therapiert werden können. Das Adenokarzinom ist durch ein eher langsames Tumorwachstum charakterisiert, allerdings kommt es durch eine frühzeitige Gefäßinvasion schon früh zu einer hämatogenen Metastasierung. Die Inzidenz der Adenokarzinome steigt seit Jahren an und ist mittlerweile unter Nichtrauchern der häufigste maligne Tumortyp. Großzellige Karzinome bilden mit einem Anteil von 10% eine eigene histologische Untergruppe der NSCLC, obwohl sie sich immunhistochemisch meist als entdifferenzierte Varianten von Plattenepithel-, Adeno- oder mischzelligen Karzinomen darstellen. Sie sind wie die SCLC durch eine frühzeitige lymphogene und hämatogene Metastasierung gekennzeichnet [5]. Die anderen histologischen Subtypen der NSCLC kommen eher selten vor.

Je nach Wachstumsmuster und Einzelzellmorphologie wird eine Graduierung von G1 (hochdifferenziert) bis G4 (undifferenziert) vorgenommen. Diese Graduierung lässt Rückschlüsse auf Aggressivität und eventuelles Ansprechen auf eine Chemo- und Strahlentherapie zu. Kleinzellige Karzinome werden in der Regel als G4 eingestuft [3].

### **1.1.3.2. Radiologie**

Radiologisch teilt man die malignen Lungentumoren nach ihrer Lage in drei Kategorien ein. 70-80% der Bronchialkarzinome, vor allem kleinzellige Bronchialkarzinome und Plattenepithelkarzinome, sind zentrale und hilusnahe Tumoren. 20-30% bilden sich in der Peripherie und sind scharf begrenzt, dazu zählt besonders das Adenokarzinom, und 1,5-2,5% wachsen pneumonisch oder multifokal. [7]

### 1.1.3.3. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung von Krebserkrankungen wurde von dem Franzosen Pierre Denoix in den Jahren 1943–1952 entwickelt und seit 1950 von der Union internationale contre le cancer (UICC) weitergeführt. Im Jahr 1997 wurde die 5. Auflage der TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung veröffentlicht, die für Bronchialkarzinome bis zum Jahr 2009 Gültigkeit besaß. Im Jahr 2009 wurde die 7. Auflage der TNM-Klassifikation bösartiger Tumoren publiziert, die - im Gegensatz zur 6. Auflage des Jahres 2002 - Änderungen unter anderem für das Lungenkarzinom beinhaltet. Diese neue Klassifikation der Bronchialkarzinome beruht auf den Ergebnissen einer Studie von über 80.000 Patienten mit einem Lungenkarzinom, deren Daten von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) ausgewertet wurden [14]. Die Neuerungen, die die Stadieneinteilung bzw. die T- und M-Klassifikation betreffen, sind in der Tabelle 2 bzw. 3 dargestellt. Sie wurden ab Januar 2010 wirksam [15].

Stadium	Klassifikation UICC	Klassifikation UICC
	5. Auflage	7. Auflage
<b>Stadium 0</b>	TisN0M0	TisN0M0
<b>Stadium IA</b>	T1N0M0	T1a-bN0M0
<b>Stadium IB</b>	T2N0M0	T2aN0M0
<b>Stadium IIA</b>	T1N1M0	T1a-2bN1M0 T2bN0M0
<b>Stadium IIB</b>	T2N1M0 T3N0M0	T2bN1M0 T3N0M0
<b>Stadium IIIA</b>	T1-3N2M0 T3N1M0	T1a-2bN2M0 T3N1-2M0 T4N0-1M0
<b>Stadium IIIB</b>	T4 N0-2M0 T1-4N3M0	T1a-3N3M0 T4N2-3M0
<b>Stadium IV</b>	T1-4N0-3M1	T1-4N0-3M1a-b

Tabelle 2: Stadieneinteilung des NSCLC nach C.F. Mountain [16] und P. Goldstraw [14]

TNM Klassifikation 5. & 6. Auflage		TNM Klassifikation 7. Auflage	
<b>T-Primärtumor</b>			
<b>Tx</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</li> <li>positive Zytologie in Sputum oder bronchialer Spülflüssigkeit ohne Tumornachweis in der Bronchoskopie oder Schnittbilddiagnostik</li> </ul>		
<b>T0</b>	Kein Primärtumornachweis		
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ		
<b>T1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor ≤ 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura</li> <li>Hauptbronchus bronchoskopisch frei</li> </ul>	<b>T1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor ≤ 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura</li> <li>Hauptbronchus bronchoskopisch frei</li> </ul>
		<b>T1a</b>	Tumor ≤ 2cm
		<b>T1b</b>	Tumor > 2cm und ≤ 3cm
<b>T2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor &gt; 3 cm oder Befall von Hauptbronchus ≥ 2 cm entfernt von Carina oder</li> <li>viszerale Pleura infiltriert oder</li> <li>Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</li> </ul>	<b>T2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor &gt; 3cm und ≤ 7cm oder Befall von Hauptbronchus ≥ 2cm entfernt von Carina oder</li> <li>viszerale Pleura infiltriert oder</li> <li>Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</li> </ul>
		<b>T2a</b>	Tumor > 3cm und ≤ 5cm
		<b>T2b</b>	Tumor > 5cm und ≤ 7cm
<b>T3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"> <li>– Brustwand oder</li> <li>– Zwerchfell oder</li> <li>– mediastinaler Pleura oder</li> <li>– parietalem Perikard</li> </ul> </li> <li>Hauptbronchus ≤ 2 cm entfernt von Carina; Carina selbst frei</li> <li>Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge</li> </ul>	<b>T3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor &gt; 7 cm</li> <li>Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"> <li>– Brustwand oder</li> <li>– Zwerchfell oder</li> <li>– mediastinaler Pleura oder</li> <li>– parietalem Perikard</li> </ul> </li> <li>Tumor im Hauptbronchus ≤ 2 cm entfernt von Carina; Carina selbst frei</li> <li>Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge</li> <li>getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehem. T4)</li> </ul>
<b>T4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumoren jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mediastinum oder</li> <li>– Herz oder</li> <li>– großen Gefäßen oder</li> <li>– Trachea oder</li> <li>– Ösophagus oder</li> <li>– Wirbelkörper oder</li> <li>– Carina</li> </ul> </li> <li>Getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (neu → T3)</li> <li>Tumor mit malignem Pleuraerguss (neu → M1a)</li> </ul>	<b>T4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mediastinum oder</li> <li>– Herz oder</li> <li>– großen Gefäßen oder</li> <li>– Trachea oder</li> <li>– Ösophagus oder</li> <li>– Wirbelkörper oder</li> <li>– Carina</li> </ul> </li> <li>Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehem. M1)</li> </ul>
<b>N-Regionäre Lymphknotenmetastasen</b>			
<b>Nx</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
<b>N1</b>	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hiluslymphknoten, einschließlich eines Befalls intrapulmonaler Lymphknoten durch direkte Ausbreitung des Primärtumors		
<b>N2</b>	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten		
<b>N3</b>	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten		
<b>M-Fernmetastasen</b>			
<b>Mx</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen		
<b>M1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumorherde in einem anderen Lungenlappen ipsilateral (neu → T4)</li> <li>Tumorherde in einem anderen Lungenlappen kontralateral</li> <li>Fernmetastasen</li> </ul>	<b>M1a</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss</li> <li>Tumorherde in der kontralateralen Lunge</li> </ul>
		<b>M1b</b>	Fernmetastasen

Tabelle 3: TNM Klassifikation nach C.F. Mountain 1997 [16] und P. Goldstraw 2007 [14]

Die Stadieneinteilung ist für die Therapieentscheidung und Prognose von großer Bedeutung. Grundlage ist die möglichst genaue Festlegung der lokalen Tumorausdehnung und -größe (T-Deskriptor), die umfassende Beschreibung des mediastinalen bzw. peribronchialen Lymphknotenstatus (N-Deskriptor) sowie die Bewertung im Hinblick auf Fernmetastasen (M-Status). Wie bei allen Formen der malignen Erkrankung hängt die relative Überlebenszeit stark von verschiedenen Faktoren bei Diagnosestellung ab: Die Größe des Primärtumors, die Anzahl der befallenen Lymphknoten sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen beeinflussen mit zunehmender Größe bzw. Zahl das Überleben negativ. Wie in der Tabelle 4 ersichtlich, zeigen sich Unterschiede in den Überlebenszeiten der einzelnen Tumorstadien, je nachdem ob die Klassifikation klinisch oder pathologisch erfolgte [16].

Stadium (UICC)	TNM	Fünf-Jahres-Überlebensrate (%)	
		cTNM	pTNM
<b>Stadium 0</b>	Tis N0 Mo		
<b>Stadium IA</b>	T1 N0 M0	61	67
<b>Stadium IB</b>	T2 N0 M0	38	57
<b>Stadium IIA</b>	T1 N1 M0	34	55
<b>Stadium IIB</b>	T2 N1 M0	24	39
	T3 N0 M0	22	38
<b>Stadium IIIA</b>	T3 N1 M0	9	25
	T1-3 N2 M0	13	23
<b>Stadium IIIB</b>	T4 N0-2 M0	7	-
	T1-4 N3 M0	3	-
<b>Stadium IV</b>	T1-4 N0-3 M1	1	-

**Tabelle 4: Stadieneinteilung und Fünf-Jahres-Überlebensraten des NSCLC nach C.F. Mountain 1997 [16]**

Die Einteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms erfolgt meist aufgrund der großen Fernmetastasierungsrate bei Diagnosestellung durch eine einfachere Klassifikation. Die Marburger Klassifikation unterscheidet fünf Kategorien: „Very Limited Disease“, „Limited Disease“, „Extensive Disease I“, „Extensive Disease IIa“ und „Extensive Disease IIb“, wohingegen die Stadieneinteilung der IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) nur zwischen Limited und Extensive Disease unterscheidet [17-18]. Allerdings gibt es immer wieder Empfehlungen, die TNM-Klassifikation auch für das kleinzellige Bronchialkarzinom einzusetzen [19].

#### **1.1.4. Klinik**

Krankheitsspezifische Symptome treten beim Bronchialkarzinom erst relativ spät auf. So zeigen 50% der Patienten, bei denen aufgrund einer Symptomatik diagnostische Maßnahmen eingeleitet wurden, bereits Fernmetastasen. Deshalb sollten bei Risikopatienten wie Rauchern bereits bei anhaltenden unspezifischen Krankheitszeichen wie Fieber, Inappetenz, Gewichtsverlust von mehr als 10% des Ausgangsgewichtes und reduziertem Allgemeinzustand diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden. Ein persistierender Reizhusten, Hämoptysen, Dyspnoe und Retentionspneumonien deuten auf ein sich endobronchial ausbreitendes Tumorwachstum hin.

Spezifische Symptome wie Heiserkeit durch Rekurrensparese, Horner-Symptomen-Komplex durch Infiltration des Ganglion stellatum, Dysphagie bei Ösophagusinfiltration, obere Einflusstauung, maligner Pleuraerguss oder neurologische Symptome aufgrund von Hirnmetastasen sind Zeichen einer fortgeschrittenen Tumorausbreitung. Vor allem beim SCLC können Paraneoplasien, wie das Cushing-Syndrom durch ektope ACTH-Produktion, das Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom mit hypertrophen pulmonalen Osteoarthropathien, Thrombozytosen, Neuropathien und weitere durch hormonbildende Tumorzellen hervorgerufen werden. Sie können als Frühsymptome auf die Tumorerkrankung hindeuten [7, 20].

#### **1.1.5. Diagnostik**

Da die Symptomatik des Bronchialkarzinoms in den frühen Stadien meist unspezifisch ist und wegweisende Symptome häufig erst spät einsetzen, sollte auch bei geringem Verdacht eine konsequente Abklärung erfolgen. Neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung stellt das konventionelle Röntgenbild in zwei Ebenen den ersten Schritt in der Bildgebung bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom dar. Gehört der Patient einer Risikogruppe an, sollte auch bei unauffälligem Röntgenbefund eine weitere Diagnostik in Form einer Computertomographie des Thorax erfolgen.

Bestätigt sich durch diese Untersuchungen der Verdacht, ist es Ziel der weiteren diagnostischen Maßnahmen, die genaue Tumorausbreitung, die histologische Klassifikation sowie die Operabilität des Patienten zu bestimmen. Während Basislaborwerte wichtig für die weitere invasive Diagnostik und Therapieplanung sind,

ist die Rolle der Serumentumormarker [neuronspezifische Enolase (NSE), carcinoembryonales Antigen (CEA) und CYFRA 21-2 (Zytokeratin-Fragment)] für diagnostische, therapeutische und prognostische Zwecke umstritten. Für ein genaues lokregionäres Staging erfolgt eine Computertomographie des Thorax einschließlich der Oberbauchorgane, die bei Unklarheiten über Infiltration der Nachbarstrukturen durch eine Magnetresonanztomographie ergänzt werden kann. Immer anzustreben ist eine histologische Diagnostik. Die Probeentnahme für eine histologische Untersuchung kann bei zentralen Tumoren durch Bronchoskopie, bei peripheren, der Bronchoskopie nicht zugänglichen Tumoren, durch CT-gesteuerte Punktion, Thorakoskopie, Mediastinoskopie oder Thorakotomie erfolgen. Auch verdächtige Lymphknoten können auf diese Weise morphologisch untersucht werden.

Um Fernmetastasen auszuschließen, sollte besonderes Augenmerk auf die häufig betroffenen Organe wie Leber, Gehirn, Nebennieren und Knochen gelegt werden, vor allem wenn spezifische Symptome wie Knochenschmerzen, erhöhte Serum-Calcium-Werte oder neurologische Ausfälle auf eine Fernmetastasierung hindeuten. Zur diagnostischen Beurteilung können Sonographie der Leber und Nebenniere, Schädel-CT, Skelettszintigraphie, Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissions-Tomographie oder bioptische Verfahren eingesetzt werden.

Zusätzlich fließt das Ergebnis der Funktionsdiagnostik in die Therapieentscheidung mit ein. Hierzu werden die kardiale Diagnostik, Blutgasanalyse, Ganzkörperplethysmographie, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid ( $DL_{CO}$ ), Spirometrie und Perfusionsszintigraphie herangezogen. Die daraus gewonnenen Werte lassen eine Prognose zur Operabilität des Patienten zu. So kann beispielsweise eine Pneumonektomie bei  $FEV_1$  (maximale Einsekundenkapazität) und  $DL_{CO}$  präoperativ über 80% des Sollwertes ohne erhöhtes Risiko erfolgen, wenn gleichzeitig die beiden Werte nach Vorausberechnung postoperativ über 40% liegen [20].

#### **1.1.6. Therapie des Bronchialkarzinoms**

Die Therapie des Bronchialkarzinoms beruht, wie bei den meisten Krebserkrankungen, auf den drei Behandlungsmodalitäten der Chirurgie, der Chemotherapie und der Strahlentherapie. Je nach Histologie und anatomischer Tumorausdehnung sowie dem

aktuellen Allgemeinzustand des Patienten und der prätherapeutischen Gewichtsabnahme wird eine individuelle Therapieentscheidung für jeden Patienten getroffen. Aufgrund des unterschiedlichen Therapieansprechens vor allem auf eine zytostatische Therapie unterscheidet man die Therapie des kleinzelligen und des nicht-kleinzelligen Karzinoms.

#### **1.1.6.1. Therapie des SCLC**

Das SCLC weist eine kurze Proliferationszeit und eine frühzeitige Metastasierung auf, weshalb bereits bei einer klinisch noch begrenzten Erkrankung mit einer Mikrometastasierung zu rechnen ist. Deshalb stellt die systemische Therapie mit Chemotherapeutika in allen Stadien der Erkrankung die grundlegende Behandlungsmethode dar. Es werden jeweils 4-6 Zyklen einer Polychemotherapie eingesetzt, die abhängig von Tumorstadium und Gesundheitszustand des Patienten mit Radiatio und / oder Chirurgie ergänzt werden. Auf eine Monochemotherapie sollte wegen der schlechteren Therapieergebnisse nur zurückgegriffen werden, wenn Patienten eine Polychemotherapie gesundheitlich nicht tolerieren können.

Im frühen Stadium der Limited Disease, welches den Stadien I und II der UICC entspricht, stellt die chirurgische Resektion in Kombination mit der Chemotherapie eine wichtige kurative Therapiemöglichkeit dar. Gelingt die Resektion in diesem Stadium nicht vollständig, schließt sich eine Bestrahlung an. Wenn keine Operation möglich ist, verlängert eine Bestrahlung des Primärtumors einschließlich des Mediastinums und elektiv der Supraklavikularregion nachweislich die Überlebenszeit der Patienten mit Limited Disease SCLC signifikant [21-22]. Die Gesamtdosis sollte mindestens 45-50 Gy betragen. Eine Studie von Turrisi et al. [23] konnte außerdem zeigen, dass eine hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung der Patienten mit LD SCLC simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung einen Überlebensvorteil brachte. Wenn durch die vorangegangenen Therapien eine Vollremission des Tumors erreicht werden kann, trägt eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung mit 30 Gy in 1,8-2 Gy Einzelfractionen zu einer reduzierten Hirnmetastasenrate und einer um 5,4% verbesserten Drei-Jahres-Überlebensrate gegenüber Patienten ohne Schädelbestrahlung bei [24].

Im Stadium der Extensive Disease werden alle drei Therapiemodalitäten palliativ eingesetzt und haben zum Ziel, klinische Symptome zu reduzieren, die Lebenszeit zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern [25].

### **1.1.6.2. Therapie des NSCLC**

#### **1.1.6.2.1. Chirurgie**

Bei Patienten im Stadium I und II stellt die chirurgische Tumorsektion bei funktioneller Operabilität die Therapie der ersten Wahl dar [26-28]. Als Standardtherapien werden je nach Tumorausdehnung und Tumorsitz die Lobektomie, die Bilobektomie, die Manschettenresektion oder die Pneumonektomie mit zusätzlicher Dissektion der interlobären und mediastinalen Lymphknoten durchgeführt. Es resultieren nach chirurgischer Therapie im Stadium I Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 65% und 80%, im Stadium II 34%-57% [29-33]. Liegt bei Patienten im Stadium IIIA ein ipsilateraler mediastinaler LK-Befall vor, kann ebenfalls eine primäre Operation durchgeführt werden. Im Stadium IIIA mit ausgeprägtem Lymphknotenbefall und Stadium IIIB kann in Einzelfällen bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand und funktioneller Operabilität eine chirurgische Resektion nach neoadjuvanter Therapie erfolgen. Falls ein kurativer Eingriff aufgrund einer fortgeschrittenen Tumorausbreitung nicht indiziert ist, kann dennoch eine Operation mit palliativer Intention in Frage kommen. Beispielsweise sollte ein chirurgischer Eingriff bei Tumorblutungen oder nicht anderweitig behandelbaren Schmerzen durch Tumoreinbruch in umliegende Strukturen Anwendung finden [34].

#### **1.1.6.2.2. Chemotherapie**

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei vollständig resezierten NSCLC in den Stadien II und III eine adjuvante Chemotherapie das Gesamtüberleben verlängert. Bei inoperablen Patienten ab dem Stadium IIA bis IIIB, deren Behandlung in kurativer Absicht erfolgt, gilt die platinhaltige Chemotherapie mit einer definitiven Radiatio als Therapie der Wahl. Allerdings kann ein zu stark reduzierter Allgemeinzustand eines Patienten eine Chemotherapie unmöglich machen. In diesem Fall muss auf eine isolierte

Radiatio zurückgegriffen werden. Das Ziel der Chemotherapie bei nicht kurativ behandelbaren Patienten besteht darin, die Lebensqualität zu verbessern und eine auftretende Tumorsymptomatik zu reduzieren [34].

#### **1.1.6.2.3. Strahlentherapie**

Etwa 25% der Patienten im Stadium I und II werden nicht chirurgisch behandelt, da sie entweder eine Operation ablehnen oder aufgrund von Begleiterkrankungen die Operation medizinisch nicht tolerieren würden [35]. Bei diesen Patienten gilt die Radiatio in kurativer Intention als Therapiestandard. Die Gesamtdosis im Bereich des Primärtumors von 60-70 Gy in sechs bis sieben Wochen wird in konventioneller Fraktionierung mit Einzeldosen von zwei Gy appliziert. Das Mediastinum wird bei ausreichend guter Lungenfunktion mit 50 Gy elektiv bestrahlt, bei klinischem Befall sind höhere Gesamtdosen anzustreben.

Wenn bei einer Tumorresektion der Stadien I, II oder IIIA mikroskopische (R1) bzw. makroskopische (R2) Tumorreste nicht entfernt wurden, schließt sich, falls eine Nachresektion medizinisch nicht möglich oder vom Patienten nicht gewünscht ist, eine Bestrahlung an [34]. Ebenso verbessert eine postoperative Radiatio bei in sano (R0) operierten pN2 Tumoren die lokale Kontrollrate und Überlebenszeit [36].

Bei inoperablen NSCLC im Stadium III hat sich die Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Bestrahlung aufgrund besserer Gesamtüberlebensraten durchgesetzt [37-40]. Mit einer simultanen Applikation werden ein besseres Therapieansprechen und eine verlängerte mediane Überlebenszeit im Vergleich zur sequenziellen Behandlung erreicht [41].

Die präoperative Radiatio in Kombination mit Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren im Stadium IIIA und IIIB wird in Studien untersucht. Ziel ist, durch die neoadjuvante Therapie bei Patienten in einem inoperablen Tumorstadium ein „Downstaging“ zu erreichen, und sie somit in ein operables Tumorstadium zu überführen [42]. Die präoperative Radiochemotherapie bei Pancoast Tumoren ist zu einer Verbesserung der Resektabilität üblich [34].

Im palliativen Bereich sind für die Radiotherapie umfangreiche Indikationen gegeben. Es werden meist hypofraktionierte Therapieschemata mit erhöhten Einzelfractionen

eingesetzt, um einen schnelleren Therapieerfolg als mit konventionell-fraktionierter Bestrahlung zu gewährleisten. Symptomverursachende Metastasen im Skelett- oder ZNS-Bereich können ebenso wie durch Primärtumorwachstum bedingte Komplikationen bestrahlt werden [7].

Die Tabelle 5 zeigt einen Überblick über die verschiedenen Therapieoptionen in den einzelnen Tumorstadien:

Stadium	TNM	Chirurgie	Chemotherapie	Radiotherapie
<b>Stadium I</b>	T1 N0 M0 T2 N 0M0	ja	nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei funktioneller Inoperabilität</li> <li>• bei R1/R2</li> </ul>
<b>Stadium II</b>	T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N0 M0	ja	adjuvant	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei funktioneller Inoperabilität</li> <li>• bei R1/R2</li> </ul>
<b>Stadium IIIA</b>	T3 N1 M0	ja	adjuvant	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei funktioneller Inoperabilität</li> <li>• bei R1/R2</li> </ul>
	T1-3N2M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei limitiertem N2-Befall (siehe Text)</li> <li>• nach erfolgreichem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• im Rahmen neoadjuvanter und adjuvanter Therapiekonzepte</li> <li>• bei Inoperabilität und gutem Allgemeinzustand als Primärtherapie in Kombination mit Radiotherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei R1/R2</li> <li>• adjuvant bei primär operablen pN2-Status</li> <li>• im Rahmen neoadjuvanter und adjuvanter Therapiekonzepte</li> <li>• bei Inoperabilität als Primärtherapie</li> </ul>
<b>Stadium IIIB</b>	T4 N0-2M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei limitiertem N2-Befall</li> <li>• nach erfolgreichem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• im Rahmen neoadjuvanter und adjuvanter Therapiekonzepte</li> <li>• bei Inoperabilität und gutem Allgemeinzustand als Primärtherapie in Kombination mit Radiotherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei R1/R2</li> <li>• adjuvant bei primär operablen pN2-Status</li> <li>• im Rahmen neoadjuvanter und adjuvanter Therapiekonzepte</li> <li>• bei Inoperabilität als Primärtherapie</li> </ul>
	T1-4N3M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach erfolgreichem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• im Rahmen neoadjuvanter und adjuvanter Therapiekonzepte</li> <li>• bei nicht indizierter neoadjuvanter Therapie und gutem Allgemeinzustand als Primärtherapie in Kombination mit Radiotherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• im Rahmen neoadjuvanter und adjuvanter Therapiekonzepte</li> <li>• bei nicht indizierter neoadjuvanter Therapie als Primärtherapie</li> </ul>
<b>Stadium IV</b>	T1-4N0-3M1	palliativ	palliativ	palliativ

**Tabelle 5: Therapie des NSCLC nach Stadien**

Vergleicht man Ergebnisse der primären konventionellen Bestrahlung von Patienten mit NSCLC im Stadium I und II mit denen der primären Chirurgie, wird die Unterlegenheit der Strahlentherapie deutlich. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten der Patienten, die mit einer Dosis von 60-66 Gy konventionell bestrahlt wurden, liegen mit maximal 42% [35, 43] weit unter denen der Chirurgie mit bis zu 80% [12, 30-32]. Ebenso verhält es sich mit der lokalen Kontrollrate, die bei chirurgischen Serien bis zu 80% erreicht [44]. Hingegen liegt bei der konventionellen Radiotherapie die lokale Rezidivrate bei 40-70% und stellt damit die häufigste Form des Therapieversagens dar. In Studien hat sich gezeigt, dass in der Patientengruppe, die ein Lokalrezidiv aufweisen, die Überlebenszeit im Vergleich zu den lokal kontrollierten Patienten sinkt [43, 45-46]. Des Weiteren lässt sich eine Relation zwischen einer höheren Bestrahlungsdosis und größeren lokalen Kontrollraten erkennen [47-48]. Allerdings sind Dosiserhöhungen, die für eine bessere Tumorkontrolle nötig sind, mit einer konventionellen Bestrahlungsplanung und Ausführung nur eingeschränkt möglich. Der dosislimitierende Faktor der konventionellen Strahlentherapie wird durch die Reaktion des umliegenden Normalgewebes und die damit verbundenen auftretenden Nebenwirkungen wie beispielsweise der radiogenen Pneumonitis bestimmt. Bei einer konventionell fraktionierten Bestrahlung wird zum makroskopisch sichtbaren Tumor ein signifikanter Randsaum aus Normalgewebe in das Zielvolumen mit einberechnet, um gewisse Unsicherheiten bei der Bestrahlungsplanung und -ausführung auszugleichen. Zum einen ist die exakte Tumorabgrenzung im Planungs-CT limitiert, sodass zum makroskopisch sichtbaren Tumor zusätzlich umliegende Bereiche in das Zielvolumen mit eingeschlossen werden, um auch mikroskopische Tumorausläufer zu erfassen. Zum anderen variiert die Tumorposition nicht nur intrathorakal durch die Atembewegung, sondern auch durch gewisse Ungenauigkeiten bei der Patientenpositionierung zwischen Planungs-CT und den einzelnen Bestrahlungssitzungen. Um dennoch sicherzustellen, dass der Tumor mit allen Ausläufern während der kompletten Bestrahlungsdauer die nötige Strahlendosis erhält, ist der Sicherheitssaum aus gesundem Gewebe nötig.

## **1.2. Lungenmetastasen**

Die Lunge bietet mit ihrem ausgedehnten Blut- und Lymphgefäßsystem ein zentrales Zielorgan für eine Metastasierung bei malignen Erkrankungen epithelialen und nicht-epithelialen Ursprungs. Vor allem bei Rektum-, Mamma-, Nierenzellkarzinomen und Melanomen sowie bei Osteo- und Weichteilsarkomen finden sich bei bis zu 30% der Krebspatienten nach Autopsie Lungenrundherde, die auf den Primärtumor zurückzuführen sind [49]. Die Behandlung erfolgt meist systemisch mit Chemotherapeutika, da die Metastasierung Ausdruck einer systemischen Tumorausbreitung ist. Zusätzlich gilt die chirurgische Resektion als Behandlungsmethode der Wahl. Pastorino et al. [50] zeigten in einer multizentrischen Studie, dass durch eine komplette Resektion der Lungenmetastasen höhere Überlebensraten erreicht werden konnten als bei einer inkompletten Resektion. Da nicht alle Patienten für solch einen Eingriff in Frage kommen, muss eine Patientenselektion nach gewissen Kriterien erfolgen, die Davidson 2001 [49] formulierte: Der Patient muss in der Lage sein, die geplante Operation zu tolerieren; die Lungenfunktionstests müssen zeigen, dass das verbleibende Volumen die Funktion des resezierten Lungengewebes kompensieren kann; der Primärtumor muss kontrolliert oder kontrollierbar sein; es dürfen keine weiteren unkontrollierten oder unkontrollierbaren Tumormanifestation vorliegen; es darf keine bessere Therapie verfügbar sein. Vielen Patienten, die von einer Kontrolle der Lungenmetastasen profitieren würden, steht in Anlehnung an diese Kriterien die Chirurgie nicht als Therapieoption zur Verfügung.

## **1.3. Stereotaktische Strahlentherapie**

Seit den 60er Jahren wird die stereotaktische Bestrahlung erfolgreich zur Therapie intrakranieller Tumoren eingesetzt, und in den 90er Jahren durch Mitarbeiter des Karolinska Krankenhauses in Stockholm erstmals zur Bestrahlung extrakranieller Ziele herangezogen [51]. Seither wird die stereotaktische Bestrahlung stetig weiterentwickelt und gilt nicht nur bei der Therapie von Lungentumoren, sondern auch bei abdominalen Tumoren wie Leber-, Nieren-, Pankreas- und Prostata-Karzinomen und Metastasen als vielversprechende Therapieoption [52].

### 1.3.1. Entwicklungen der Stereotaxie bei Lungentumoren

Die stereotaktische Bestrahlung bietet durch eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung und exakte Durchführung die Möglichkeit, hohe Bestrahlungsdosen im Tumor zu erzielen und gleichzeitig das umliegende Gewebe und Risikoorgane maximal zu schonen. Dies macht eine langdauernde Therapie durch konventionelle Fraktionierung, wie sie bei der traditionellen Bestrahlung eingesetzt wird um gesundem Gewebe die Möglichkeit zur Regeneration von den Strahlenschäden zu geben, nicht nötig. Bei der Stereotaxie werden das gesunde Gewebe und Risikoorgane dadurch geschützt, dass sie nicht in das Zielvolumen mit einberechnet werden. In einer bis ca. acht Fraktionen wird die gesamte Bestrahlungsdosis appliziert. Obwohl die physikalischen Gesamtdosen bei der stereotaktischen Bestrahlung meist geringer sind als bei der konventionellen Methode, kann davon ausgegangen werden, dass die biologisch effektive Dosis bei der Stereotaxie gleiche oder sogar höhere Werte annimmt.

Im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung kann der Sicherheitssaum aus gesundem Normalgewebe bei einer stereotaktischen Therapie durch eine sehr hohe Präzision bei Bestrahlungsplanung und -durchführung gering gehalten werden. Die exakte Lagerung des Patienten erfolgt bereits für das Planungs-CT sowie für alle weiteren Behandlungssitzungen, angelehnt an die intrakranielle Stereotaxie, in einem stereotaktischen Körperrahmen. Mit diesem kann auch die nötige Immobilisation des Patienten erreicht werden. Ein am Körperrahmen integriertes stereotaktisches Koordinatensystem ermöglicht die Zielpunktdefinition in allen drei Raumebenen, wobei darauf zu achten ist, dass der Patient während der Bestrahlung immer die gleiche Position innerhalb dieses Koordinatensystems einnimmt [51]. Eine Computertomographie vor jeder Bestrahlungssitzung in Behandlungsposition dient zur Verifikation der Tumorposition und erlaubt gegebenenfalls eine Korrektur vor Bestrahlungsbeginn. Die atemkorrelierte intrathorakale Tumorbewegung kann mit verschiedenen Methoden begrenzt werden. Beispielsweise kann mit Hilfe einer Abdominalpresse die Zwerchfellbewegung auf ein Minimum beschränkt werden. Negoro et al. [53] zeigten, dass mit der so erreichten Flachatmung die Tumorbewegung von 8-20 mm auf 2-11 mm reduziert werden konnte. Eine andere Möglichkeit, die atembedingte Tumorbewegung zu begrenzen ist, die Bestrahlung phasenweise in nur

einer bestimmten Atemposition in In- oder Expirationsstellung durchzuführen [54]. All diese Maßnahmen erlauben eine Einschränkung des Zielvolumens, so dass das PTV bei der stereotaktischen Bestrahlung einen wesentlich geringeren Sicherheitssaum einschließt, als dies bei einer konventionellen Bestrahlung der Fall wäre.

### **1.3.2. Indikation zur stereotaktischen Bestrahlung bei Lungentumoren**

Eine stereotaktische Bestrahlung sollte bei Patienten erwogen werden, die von einer hohen lokalen Tumorkontrollrate profitieren. Dies ist vor allem bei NSCLC-Patienten im Stadium I und II ohne Lymphknotenbefall, sowie bei solitären Lungenmetastasen mit kontrolliertem Primärtumor zu erwarten. Multifokal vorkommende Tumoren sollten aufgrund der möglicherweise hohen Nebenwirkungsrate durch das große Bestrahlungsvolumen nicht stereotaktisch behandelt werden.

### **1.3.3. Bisherige Behandlungsergebnisse**

Bisherige Studien haben gezeigt, dass sich mit dieser Art der stereotaktischen Behandlung beim NSCLC im Stadium I und II nicht nur sehr gute lokale Kontrollraten und Überlebenszeiten erzielen, sondern auch die Nebenwirkungen auf ein geringes Maß beschränken lassen. Obwohl in bisherigen Studien sehr viele unterschiedliche Behandlungsschemata mit einer bis zehn Fraktionen und Einzeldosen zwischen fünf und 34 Gy herangezogen wurden, ergab sich ein verhältnismäßig einheitliches Bild in Bezug auf die lokalen Kontrollraten, die ca. 80-97% nach drei Jahren erreichten [52, 55]. Die Überlebenszeiten von Patienten in einer Studie von Onishi et al. [56] waren zum einen von der biologisch effektiven Dosis und zum anderen auch deutlich von der funktionellen Operabilität der Patienten abhängig. Mit einer biologisch effektiven Dosis von < 100 Gy bzw. > 100 Gy konnten Fünf-Jahres-Überlebensraten von 20% bzw. 54% erreicht werden. Betrachtete man nur die Untergruppe an operablen Patienten, die sich der stereotaktischen Bestrahlung mit einer BED > 100 Gy in dieser Studie unterzogen, kann deren Fünf-Jahres-Überleben von 71% durchaus mit den Zahlen der primären Chirurgie verglichen werden.

Der Toxizitätsverlauf stellte sich bei den meisten Studien als sehr günstig dar, mit akuten und chronischen Nebenwirkungen > Grad 2 in nur ca. 3% der Fälle [57-58]. Timmerman et al. [59] legten in einer Studie dar, dass schwere Nebenwirkungen (Grad 3-5) gehäuft bei zentral lokalisierten Tumoren anzutreffen sind, weshalb bei zentralem Tumorsitz auf eine höhere Fraktionierung zurückgegriffen werden sollte. Auf eine elektive Lymphknotenbestrahlung wird zugunsten einer weiteren Dosisminimierung für das Normalgewebe verzichtet, da Studien zeigten, dass ein alleiniges Rezidiv der regionalen Strukturen nur selten auftritt [45].

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Material**

Seit November 1997 werden an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg Patienten stereotaktisch im Körperstammbereich bestrahlt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von 148 Patienten herangezogen, die bis August 2007 aufgrund pulmonaler Rundherde behandelt worden sind. Das Patientenkollektiv umfasste 42 Frauen und 106 Männer im Alter von 17 bis 85 Jahren. Insgesamt wurden 187 Lungenherde bestrahlt, wobei es sich um 66 nicht kleinzellige Bronchialkarzinome, zehn Rezidive bereits konventionell bestrahlter Bronchialkarzinome und 111 Metastasen anderer maligner Tumoren handelte.

Eine der stereotaktischen Bestrahlung vorausgehende Therapie stellte kein Ausschlusskriterium dar, so dass das Kollektiv auch Patienten umfasste, die sich bereits einer chirurgischen Therapie, einer Chemotherapie oder einer konventionellen Bestrahlung unterzogen hatten. Bei sieben Patienten erfolgte die Bestrahlung als Boost im Anschluss an eine konventionelle Strahlentherapie.

Die Datenerhebung wurde anhand der Bestrahlungsunterlagen und Untersuchungsergebnisse, die im Rahmen der Voruntersuchungen und Nachsorgetermine erhoben wurden, durchgeführt. Grundsätzlich wurden die Patienten sechs Wochen, drei Monate, sechs Monate, neun Monate und zwölf Monate nach abgeschlossener Bestrahlung zur Nachsorgeuntersuchung einbestellt. Danach fand eine Kontrolluntersuchung halbjährlich statt. War es den Patienten nicht möglich, die Kontrolltermine an der Strahlenklinik der Universität Würzburg wahrzunehmen, wurden die Arztberichte der weiterbehandelnden Ärzte zur Datenerfassung herangezogen. Zur Vervollständigung einiger Patientenakten war es nötig, die mit der Nachsorge betrauten Ärzte anzuschreiben und um Auskunft über den gesundheitlichen Zustand der Patienten zu bitten. Je nach Compliance und Überlebensdauer der Patienten erstreckte sich die Verlaufskontrolle über einen Zeitraum zwischen einem Monat und 7,5 Jahren.

Ziel dieser Arbeit war es nun, die Daten hinsichtlich des Überlebens, der lokalen sowie der systemischen Kontrolle und bezüglich auftretender Nebenwirkungen auszuwerten. Hierfür wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. In der Gruppe 1

wurden die Patienten zusammengefasst, die einen Primärtumor im frühen Stadium (IA, IB, T3N0M0) aufwiesen. Die Gruppe 2 besteht aus Patienten, die aufgrund eines Primärtumors im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III), eines Primärtumors im metastasierten Stadium (Stadium IV), eines Rezidives oder einer Lungenmetastase stereotaktisch bestrahlt wurden. In den jeweiligen Ergebnisabschnitten werden die Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristiken der einzelnen Gruppen genau dargestellt.

## **2.2. Methoden**

### **2.2.1. Stereotaktische Bestrahlung**

Im Gegensatz zur konventionellen Bestrahlung, bei der sich die Zielpunktdefinition auf anatomische Landmarken bezieht, erfolgt sie bei der stereotaktischen Bestrahlung auf der Grundlage eines Koordinatensystems, das sich rings um den Patienten befindet. Dies setzt eine präzise und reproduzierbare Patientenlagerung voraus. Um dies zu erreichen, wird an der Strahlenklinik der Universität Würzburg der von I. Lax und H. Blomgren et al. [60] entwickelte stereotaktische Körperrahmen mit einer für jeden Patienten individuell angepassten Vakuummatratze eingesetzt. Beträgt die atembedingte Tumorbewegung mehr als 5 mm, wird am Rahmen zusätzlich eine Abdominalpresse angebracht, mit der eine künstliche Flachatmung und somit eine Reduktion der atembedingten Tumorverschiebung erzeugt wird [61].

Zu Beginn jeder Behandlung wird der Patient im stereotaktischen Körperrahmen gelagert und ein Planungs-CT in 3-5 mm Schichten in Bestrahlungsposition angefertigt. Die atembedingte Tumorverschiebung wird durch wiederholte CT-Aufnahmen ohne Tischvorschub, sowie durch Aufnahmen in In- und Expiration bestimmt. Anhand der CT-Aufnahmen erfolgt die dreidimensionale Bestrahlungsplanung, indem das zu behandelnde Volumen schichtweise festgelegt wird. Das makroskopisch sichtbare Tumolvolumen inklusive seiner Ausläufer (GTV - Gross Tumor Volume) wird im CT abgegrenzt und ohne weiteren Sicherheitssaum als klinisches Zielvolumen CTV definiert. Das Internal Target Volume ITV umschließt das klinische Zielvolumen während des kompletten Atemzyklus und berücksichtigt somit die atembedingte Tumorverschiebung. Um das Planungszielvolumen PTV zu erhalten, wird zusätzlich ein

Sicherheitssaum von 5 mm in allen drei Raumebenen addiert [62]. Im Laufe der Zeit gab es einige Änderungen in der Planungs- und Behandlungsweise. Da der überwiegende Teil der Patienten, die für diese Auswertung herangezogen wurden, nach diesem hier dargelegten Behandlungsschema therapiert wurden, wird nur am Rande auf die Änderungen eingegangen.

Das Fraktionierungsschema wird je nach Größe des Zielvolumens und seiner Lage zu zentralen, kritischen Strukturen ausgewählt. Als ein übliches Behandlungsschema wurde zu Beginn das von Lax et al. [60, 63-64] und Blomgren et al. [65-66] beschriebene Verfahren eingesetzt. Die Bestrahlung erfolgte mit 3 x 10 Gy auf die das PTV umschließende 65%-Isodose, ab November 2001 wurde die Dosis auf 3 x 12 Gy auf 65% und ein Jahr später auf 3 x 12,5 Gy auf 65% erhöht, nachdem unter der Bestrahlung mit 3 x 10 Gy einige Rezidive aufgetreten waren [61]. Bei größeren und zentral liegenden Tumoren wird auf eine höhere Fraktionierung mit geringerer Einzeldosis von 4 - 8 x 6 - 7,5 Gy auf 65% zurückgegriffen. Kleine Tumoren in der Peripherie werden in der Regel mit einer Einzeitbestrahlung von 1 x 26 Gy auf 80% behandelt [67-68].

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die angewandten Bestrahlungsschemata mit der jeweiligen biologisch effektiven Dosis appliziert auf das PTV, die nach folgender Formel berechnet wird:

$$\text{BED(Gy)} = \text{Dosis/Fraktion} \times \text{Anzahl der Fraktionen} \times ( 1 + \text{Dosis/Fraktion} : \alpha/\beta )$$

Wobei hier für das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis ein Wert von zehn Gy angenommen wird. Bei den Behandlungsschemata mit einer BED von 80 Gy und mehr wird von einer hochdosierten Bestrahlung, bei einer BED, die unter 80 Gy liegt, von einer niedrigdosierten Bestrahlung gesprochen.

<b>Behandlungsschema</b>	<b>BED auf PTV</b>
1 x 26 Gy auf 80%	94
3 x 12,5 Gy auf 65%	84
3 x 12 Gy auf 80%	84
1 x 24 Gy auf 80%	82
8 x 6 Gy auf 65%	77
8 x 6 Gy auf 80%	77
3 x 10 Gy auf 65%	60
5 x 7 Gy auf 65%	60
5 x 6 Gy auf 65%	48
4 x 7 Gy auf 65%	48
4 x 7 Gy auf 80%	48
2 x 10 Gy auf 65%	40
1 x 12 Gy auf 65%	28
2 x 7 Gy auf 65%	24

**Tabelle 6: Behandlungsschemata mit der entsprechenden biologisch effektiven Dosis (BED)**

Während der Bestrahlung wird die Gesamtstrahlendosis auf mehrere Einstrahlrichtungen verteilt, um eine maximale Schonung des umliegenden Normalgewebes zu erreichen. Für eine einheitliche Dosisverteilung im Zielvolumen sorgt neben dem sich ändernden Einstrahlwinkel außerdem eine individuelle Einblendvorrichtung, die der Tumorform aus der jeweiligen Einstrahlrichtung angepasst wird. Diese besteht aus speziell angefertigten Strahlenausblendungsblöcken oder einem Multileaf-Kollimator, einer Strahlenblende aus mehreren parallel verlaufenden, einzeln beweglichen Lamellen.

Vor jeder Bestrahlungssitzung wird zur Zielvolumen-Verifizierung eine Computertomographie durchgeführt, bei der sich der Patient bereits im stereotaktischen Körperrahmen in Bestrahlungsposition befindet. Vor Dezember 2001 musste der Patient nach der CT-Verifizierung in Bestrahlungsposition noch vom Computertomographen zum Bestrahlungsraum gebracht werden. Seitdem steht ein mobiler CT-Scanner für diese Untersuchung zur Verfügung, so dass die Position des Patienten vor der Bestrahlung nicht mehr verändert werden muss. Gegebenenfalls werden die Zielpunktkoordinaten korrigiert und anschließend die Bestrahlung durchgeführt.

### **2.2.2. Nachsorge**

Bei jedem Nachsorgetermin wurde der Patient klinisch und radiologisch im Hinblick auf einen lokalen, regionalen oder systemischen Tumorprogress und auftretende Nebenwirkungen untersucht. Ein Tumor wurde nach der Behandlung als lokal kontrolliert eingestuft, wenn sich in den Kontrollaufnahmen eine Tumorremission oder ein Status idem nachweisen ließ [62]. Zeigte sich in den Kontrollaufnahmen ein Tumorprogress oder ein erneutes Tumorwachstum nach anfänglicher Remission, wurde dies als lokales Rezidiv bewertet. Da es in einigen Fällen schwierig war, radiologisch eindeutig zwischen Tumorreizidiv und Strahlenfibrose zu differenzieren, erfolgte bei unklarem Befund eine FDG-PET oder eine Biopsie, um zwischen Narbengewebe und Tumorgewebe zu unterscheiden.

Die auftretenden Nebenwirkungen wurden in den Patientenakten erfasst und für diese Arbeit gemäß dem Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0 den jeweiligen Graden zugeordnet. Des weiteren wurde eine Einteilung in akute, bis zu sechs Monate nach Bestrahlung auftretende und späte Nebenwirkungen, die sich erst nach sechs Monaten nach Beendigung der Strahlentherapie zeigten, vorgenommen.

### **2.2.3. Datenanalyse**

Zur genauen Analyse wurden alle erhobenen Daten kodiert, in einer Excel-Tabelle erfasst und in das Computerprogramm Statistica 9.1 übertragen, mit dem die statistische Auswertung erfolgte. Die Analyse beinhaltete das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben (CSS - Cancer Specific Survival), das krankheitsfreie Überleben (DFS - Disease Free Survival), die lokale und systemische Kontrolle sowie die auftretenden Nebenwirkungen der stereotaktischen Bestrahlung.

Als Dauer der Nachsorge wurde der Zeitraum zwischen dem ersten Behandlungstag und der letzten Nachsorgeuntersuchung bei überlebenden Patienten bzw. dem Todestag bei verstorbenen Patienten gewählt. Patienten, die lebend aus der Nachsorge ausschieden oder aufgrund einer Begleiterkrankung verstarben, wurden der Gruppe der Patienten zugeordnet, die ein tumorspezifisches Überleben (CSS) aufzeigten, auch wenn sich in der Zeit nach Behandlungsbeginn ein lokaler oder systemischer Tumorprogress zeigte. Ein krankheitsfreies Überleben (DFS) wiesen Patienten auf, die lebend aus der

Nachsorge ausschieden und weder einen lokalen noch systemischen Tumorprogress erlitten.

Die Diagramme zu den lokalrezidivfreien, metastasenfremen und krankheitsfreien Intervallen, sowie die Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Methode erstellt. Mit dem Log-Rank-Test, dem Mann-Whitney-U-Test und dem Kruskal-Wallis-Test wurde der Einfluss verschiedener patientenbezogener, tumorbezogener und behandlungsbezogener Faktoren auf statistische Signifikanz überprüft. In Tabelle 7 sind alle Faktoren aufgelistet, die auf ihren Einfluss hin getestet wurden. Im jeweiligen Ergebnisabschnitt werden aus Übersichtsgründen nur die statistisch signifikanten Faktoren erwähnt. Bei mehr als zwei Gruppen je Parameter wurden zusätzlich zur Gruppenanalyse Einzelanalysen der Untergruppen gegeneinander durchgeführt. Als statistisch signifikant gelten Werte von  $p \leq 0,05$ .

Parameter	Vergleichsgruppen					
<b>Patientenbezogene Faktoren</b>						
<b>Geschlecht</b>	Weiblich			Männlich		
<b>Alter &gt; ≤ Median</b>	> Median			≤ Median		
<b>Altersgruppen</b>	Gruppeneinteilung in Dekaden					
<b>Alter</b>	Altersverteilung zwischen zwei oder mehreren Gruppen					
<b>Karnofsky-Index</b>	60	70	80	90	100	
<b>Weitere systemische Erkrankungen</b>	weitere Tumorherde neben dem stereotaktisch zu bestrahlenden Tumor					
<b>RT Vorbelastung</b>	Strahlenvorbelastung des stereotaktisch bestrahlten Lungenabschnittes			Keine Strahlenvorbelastung		
<b>Todesursache</b>	Systemisch bedingt		Begleiterkrankungen		unbekannt	
<b>BMI &gt; ≤ Median</b>	> Median			≤ Median		
<b>Überleben</b>	verstorben			lebend aus der Nachsorge ausgeschieden		
<b>Tumorbezogene Faktoren</b>						
<b>Tumorstadium</b>	IA	IB	II	III	IV	
<b>T-Stadium</b>	1	2	3	4		
<b>N-Stadium</b>	0	1	2	3		
<b>Histologie</b>	Plattenepithel-CA		Adeno-CA		unbekannt	
<b>Histologische Sicherung</b>	Histologische Befundsicherung			Ohne histologische Befundsicherung		
<b>Grading</b>	G1	G2	G3	G4	unbekannt	
<b>Tumorlokalisation</b>	peripher		nahe der Thoraxwand		zentral	
<b>Lokale Kontrolle</b>	Ja			Nein		
<b>Systemische Kontrolle</b>	Ja			Nein		
<b>Behandlungsbezogene Faktoren</b>						
<b>CTV</b>	Vergleich der Größenverteilung des CTV zwischen zwei oder mehreren Gruppen					
<b>CTV &gt; ≤ Median</b>	> Median			≤ Median		
<b>PTV</b>	Vergleich der Größenverteilung des PTV zwischen zwei oder mehreren Gruppen					
<b>PTV &gt; ≤ Median</b>	> Median			≤ Median		
<b>Behandlungsschema</b>	1 x 26 Gy auf 80%		3 x 12,5 Gy auf 65%		Anderes (alle anderen Schemata zusammengefasst)	
<b>BED (PTV)</b>	Einzelbetrachtung aller BED					
<b>BED &gt; &lt; 80 Gy</b>	> 80Gy			< 80Gy		
<b>SBRT als Boost</b>	Ja			Nein		
<b>Akute Nebenwirkungen</b>	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
<b>Späte Nebenwirkungen</b>	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5

Tabelle 7: Einflussfaktoren mit entsprechender Gruppeneinteilung für die statistische Analyse

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Gruppe 1: Stereotaktische Bestrahlung des primären NSCLC im Stadium I / II**

##### **3.1.1. Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristik**

Tabelle 8 zeigt zusammenfassend die Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristik der Patienten mit einem Bronchialkarzinom im frühen Stadium I und II. Unter den 40 Patienten, bei denen ein nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom im frühen Stadium vorlag, waren 31 Männer und neun Frauen im Alter von 52 bis 85 Jahren. Ein Patient wurde gleichzeitig an zwei Primärtumoren jeweils im Stadium II behandelt, wovon einer im linken Oberlappen, der andere im rechten Unterlappen lokalisiert war. Zu Behandlungsbeginn lag der Karnofsky-Index im Median bei 70. Die Nachsorgedauer erstreckte sich in diesem Patientenkollektiv auf einen Zeitraum von 1,5 bis 89 Monaten (Median = 13 Monate).

Bei elf der 41 Zielvolumina handelte es sich um ein NSCLC im Stadium IA (T1N0M0), bei 19 Tumoren lag ein Stadium IB (T2N0M0) und in weiteren elf Fällen ein Stadium II (ausschließlich T3N0M0) vor. Eine histologische Untersuchung erfolgte bei 30 Tumoren, wovon in 13 Fällen ein Adeno-CA und in 17 ein Plattenepithel-CA diagnostiziert wurde. Eine Bestimmung des Differenzierungsgrades wurde nur bei 26 der histologisch untersuchten Tumoren durchgeführt und ergab bei zwei einen gut differenzierten (G1), bei 16 einen mäßig differenzierten (G2) und bei acht einen schlecht differenzierten (G3) malignen Tumor. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt der Bestrahlung zusätzlich von einer anderen malignen Erkrankung betroffen. Topographisch waren fünf Herde zentral, neun nahe der Thoraxwand und 27 peripher in der Lunge lokalisiert.

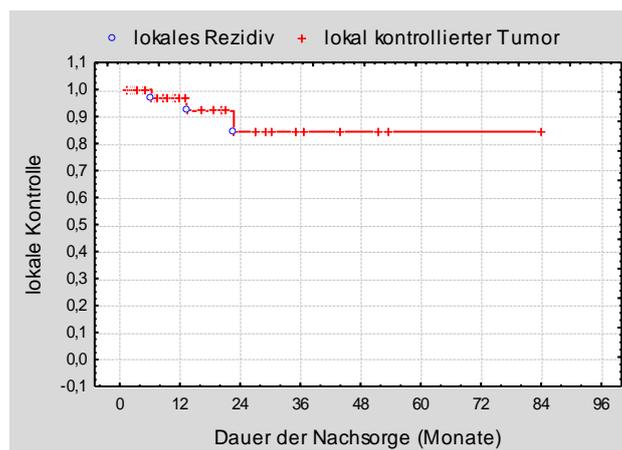
<b>Patienten (n=40)</b>	<b>Anzahl (%)</b>
<b>Geschlecht</b>	
männlich	31 (77,5%)
weiblich	9 (22,5%)
<b>Alter (Jahre)</b>	52-85
Median	71
Mittelwert	72
<b>Karnofsky-Index</b>	60-100
Median	70
<b>Verlaufskontrolle (Monate)</b>	1,5-89
Median	13
Mittelwert	21
<b>Todesursache (n=26)</b>	
systemisch bedingt	7 (26,9%)
Begleiterkrankungen	12 (46,2%)
unbekannt	7 (26,9%)
<b>Tumoren (n=41)</b>	
<b>Tumorstadium</b>	
IA	11 (26,8%)
IB	19 (46,3%)
II	11 (26,8%)
<b>Histologie</b>	
PE-CA	17 (41,5%)
Adeno-CA	13 (31,7%)
unbekannt	11 (26,8%)
<b>Grading</b>	
G1	2 (4,9%)
G2	16 (39%)
G3	8 (19,5%)
G unbekannt	15 (36,6%)
<b>Lokalisation</b>	
zentral	5 (12,2%)
Thoraxwand	9 (22%)
peripher	27 (65,8%)
<b>Bestrahlung</b>	
<b>CTV (cm<sup>3</sup>)</b>	4-256
Median	27
Mittelwert	53
<b>PTV (cm<sup>3</sup>)</b>	11-384
Median	74
Mittelwert	108
<b>BED auf PTV (Gy)</b>	24-94
Median	84
Mittelwert	79
<b>Behandlungsschema</b>	
8 x 6 Gy auf 80%	2 (4,9%)
8 x 6 Gy auf 65%	1 (2,4%)
5 x 6 Gy auf 65%	1 (2,4%)
5 x 7 Gy auf 65%	1 (2,4%)
2 x 7 Gy auf 65%	1 (2,4%)
3 x 10 Gy auf 65%	6 (14,6%)
3 x 12 Gy auf 65%	1 (2,4%)
3 x 12,5 Gy auf 65%	22 (53,7%)
1 x 26 Gy auf 80%	6 (14,6%)

Tabelle 8: Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristik der Patienten mit einem PT im frühen Stadium

Große Unterschiede zeigten sich in der Größe des bestrahlten Volumens: das klinische Zielvolumen CTV war zwischen vier und 256 cm<sup>3</sup> (Median = 27 cm<sup>3</sup>), das Planungszielvolumen PTV zwischen elf und 384 cm<sup>3</sup> (Median = 74 cm<sup>3</sup>) groß. Als Bestrahlungsschema wurde bei 22 Tumoren 3 x 12,5 Gy auf 65%, bei jeweils sechs Tumoren 1 x 26 Gy auf 80% bzw. 3 x 10 Gy auf 65%, bei zwei Zielvolumina 8 x 6 Gy auf 80% und bei jeweils einem Tumor 3 x 12 Gy auf 65%, 5 x 7 Gy auf 65%, 8 x 6 Gy auf 65% und 5 x 6 Gy auf 65% angewandt. Ein Patient wurde mit 2 x 7 Gy auf 65% als Boost stereotaktisch bestrahlt. Die Zielvolumina zweier Patienten lagen in einem Lungenabschnitt, der zuvor bereits bestrahlt wurde. Je nach Fraktionierung und Einzeldosis ergab sich eine biologisch effektive Dosis BED von 24 bis 94 Gy (Median = 84 Gy), die auf das Planungszielvolumen PTV appliziert wurde.

### 3.1.2. Lokale Kontrolle

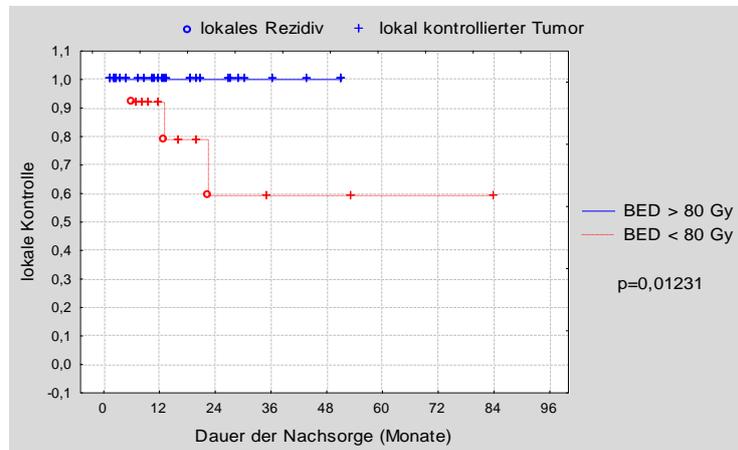
In der Gruppe der Patienten mit einem NSCLC im frühen Stadium konnten drei Lokalrezidive beobachtet werden. Sie traten innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Bestrahlung auf und wurden bei einem Patienten im Tumorstadium IB und bei zwei Patienten im Stadium II festgestellt. Die lokale Kontrollrate betrug demnach nach einem Jahr post radiationem 97% und nach zwei Jahren 84%.



Grafik 1: Lokale Kontrolle der Primärtumoren im frühen Stadium

Einmal wurde die BED auf das PTV von 60 Gy und zweimal von 77 Gy appliziert. Dies führte nach zwei Jahren zu einer lokalen Kontrollrate von 59% bei Patienten, die mit

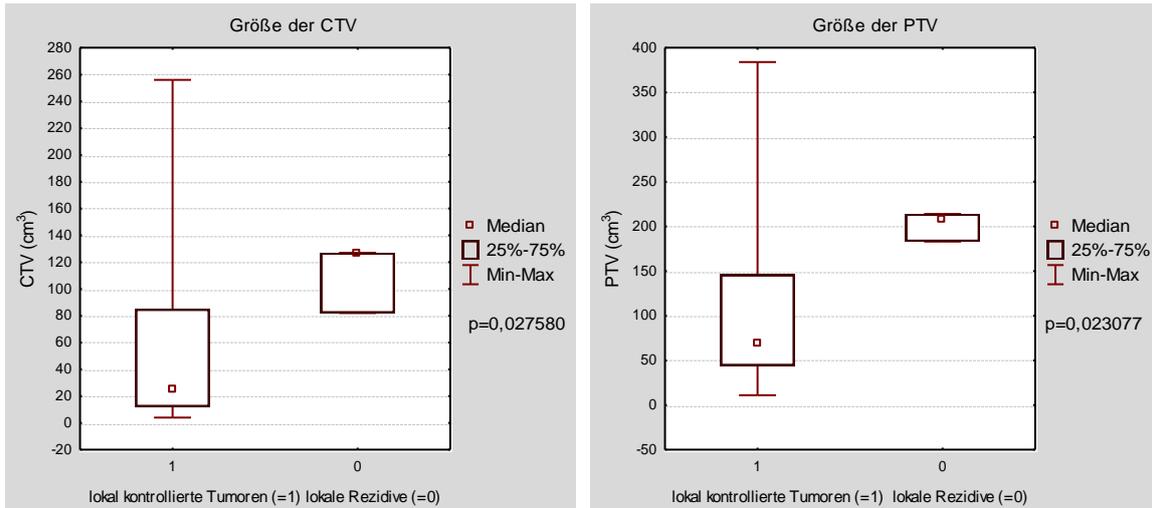
einer niedrigdosierten Bestrahlung (BED auf PTV < 80 Gy) behandelt wurden, verglichen mit der lokalen Kontrollrate von 100% der hochdosierten Bestrahlungsgruppe (BED auf PTV > 80 Gy) (p=0,01231).



**Grafik 2: Lokale Kontrolle der PT im frühen Stadium mit einer hochdosierten ( BED > 80 Gy) und niedrigdosierten ( BED < 80 Gy) stereotaktischen Bestrahlung**

Auch in den Einzeltestungen zeigte sich die lokale Kontrollrate der Patienten, die mit einer BED von 77 Gy bestrahlt wurden, unterlegen gegenüber Patienten, deren BED 84 Gy bzw. 94 Gy erreichte (p=0,00009; p=0,04995). Das Bestrahlungsschema 3 x 12,5 Gy auf 65% erwies sich in der statistischen Einzeltestung für die lokale Kontrolle als vorteilhaft im Vergleich zu den anderen Bestrahlungsschemata (p=0,03194).

Die Größe der Tumoren spielte ebenfalls eine signifikante Rolle bezüglich der lokalen Kontrolle. Das mediane CTV bzw. PTV der Patienten mit einem Lokalrezidiv war mit 126 cm<sup>3</sup> bzw. 207 cm<sup>3</sup> deutlich größer als das mediane CTV bzw. PTV von 26 cm<sup>3</sup> bzw. 70 cm<sup>3</sup> der Patienten, die während der Nachsorge lokal kontrolliert blieben (p=0,027580 bzw. p=0,023077).



**Grafik 3: Größe der CTV und PTV der lokal kontrollierten Tumoren und der lokalen Rezidive**

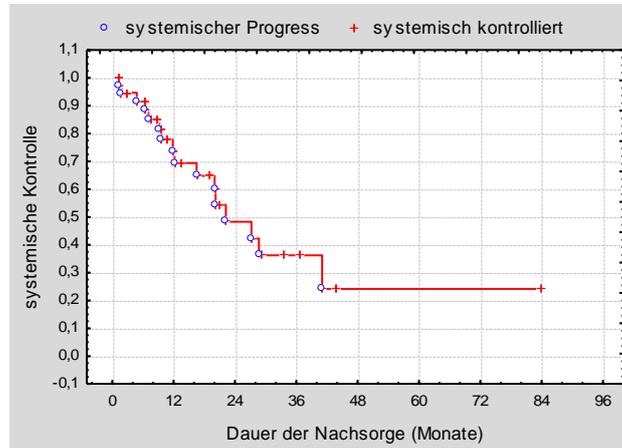
Die Tabelle 9 gibt einen Überblick über alle signifikanten Einflussfaktoren der lokalen Kontrolle.

Parameter	p-Werte	Test
CTV	<b>0,027580</b>	MWU
PTV	<b>0,023077</b>	MWU
BED alle	0,12177	Log-Rank
BED 77 vs 84	<b>0,00009</b>	
BED 77 vs 94	<b>0,04995</b>	
BED > < 80 Gy	<b>0,01231</b>	Log-Rank
Behandlungsschema	0,09042	Log-Rank
Behandlungsschema 1x12,5Gy vs Anderes	<b>0,03194</b>	

**Tabelle 9: Signifikante Einflussfaktoren der lokalen Kontrolle der PT im frühen Stadium**

### 3.1.3. Systemische Kontrolle

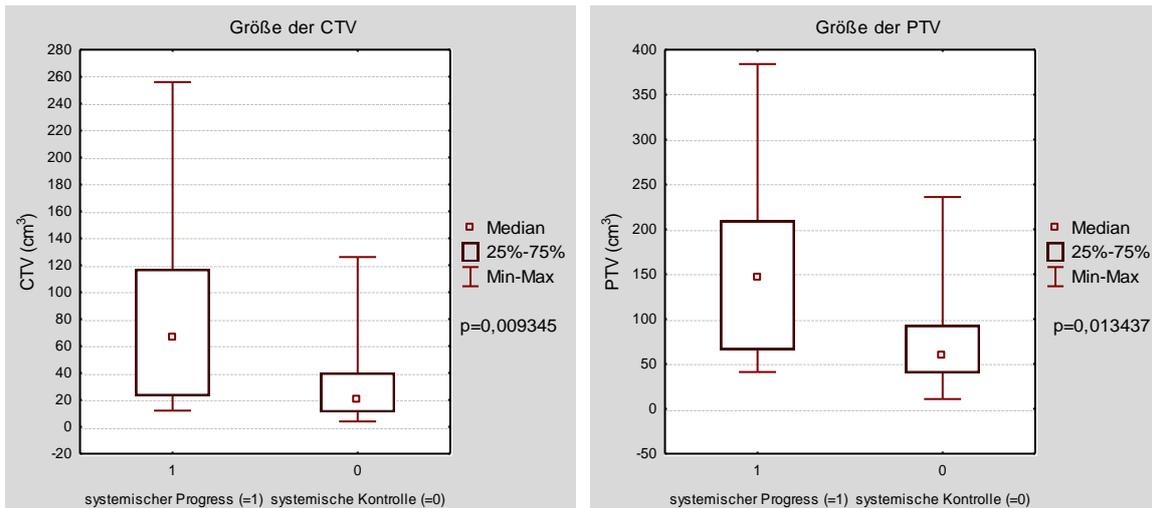
Insgesamt entwickelten 16 Patienten während der Nachsorge einen systemischen Progress. Nach zwei Jahren lag die systemische Kontrollrate bei 48%.



**Grafik 4: Systemische Kontrolle der Patienten mit einem PT im frühen Stadium**

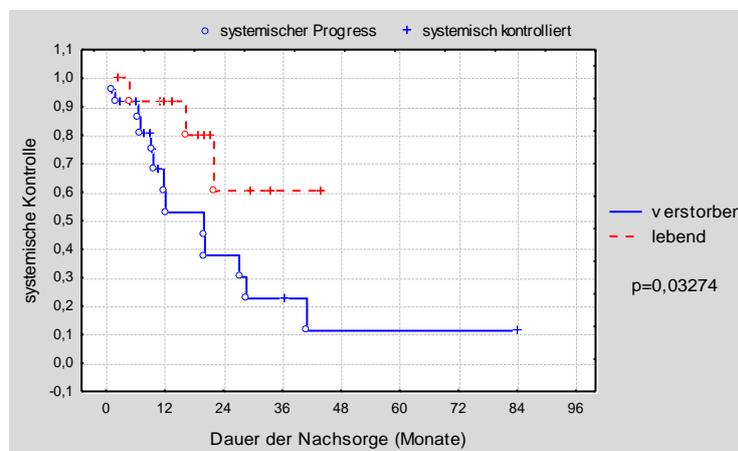
Die Entwicklung eines systemischen Progresses trat bei zwei der elf Patienten mit Tumorstadium IA, bei acht der 19 Patienten im Stadium IB und bei sechs der zehn Patienten im Stadium II auf. Im statistischen Vergleich war aber keines der drei Tumorstadien bezüglich der systemischen Kontrolle überlegen ( $p=0,83941$ ). Ein systemischer Progress trat bei zwei Patienten (5%) als isoliertes regionales Rezidiv auf, bei zwölf Patienten (30%) als isolierte Fernmetastasierung und bei zwei Patienten (5%) als Kombination aus einem regionalem Progress und einer Fernmetastasierung.

Die Größe des CTV der Patienten mit systemischem Progress lag im Median bei  $66 \text{ cm}^3$  verglichen mit dem CTV von  $20 \text{ cm}^3$  der systemisch kontrollierten Patienten ( $p=0,009345$ ). Auch das mediane PTV der Patienten mit einem systemischen Progress war mit  $147 \text{ cm}^3$  wesentlich größer als das der Patienten ohne einen systemischen Progress mit  $59 \text{ cm}^3$  ( $p=0,013437$ ).



**Grafik 5: Größe der CTV und PTV der systemisch kontrollierten Tumoren und der systemischen Progresse**

Patienten, die lebend aus der Nachsorge ausschieden, hatten eine signifikant bessere systemische Kontrollrate als Patienten, die während der Nachsorge verstarben. Nach 24 Monaten lag diese bei 60% bzw. 37,8% ( $p=0,03274$ )



**Grafik 6: Systemische Kontrolle lebender und verstorbener Patienten mit einem PT im frühen Stadium**

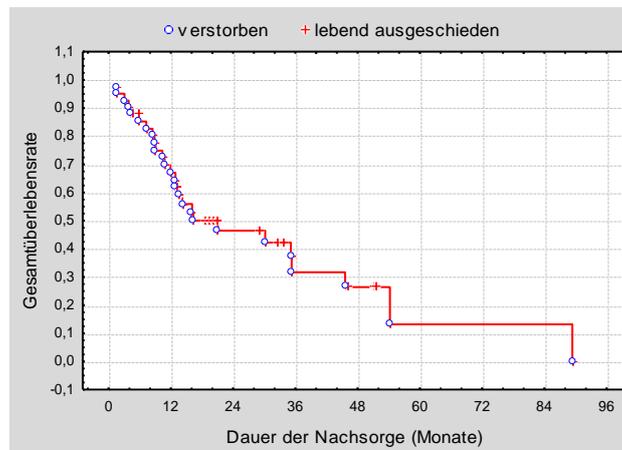
Auch das Bestrahlungsschema 3 x 12,5 Gy auf 65% zeigte sich im Einzelvergleich mit der Gruppe der Patienten, die mit einem anderen Schema bestrahlt wurden als bedeutsamer Faktor, der die systemische Kontrolle verbesserte ( $p=0,04922$ ).

Parameter	p-Werte	Test
Überleben	0,03274	Log-Rank
CTV	0,009345	MWU
PTV	0,013437	MWU
Behandlungsschema alle	0,18066	Log-Rank
3 x 12,5 Gy auf 65% vs Anderes	0,04922	

Tabelle 10: Signifikante Einflussfaktoren der systemischen Kontrolle der PT im frühen Stadium

### 3.1.4. Gesamtüberleben

26 der 40 Patienten verstarben im Verlauf der Nachsorge, was zu einer Überlebensrate von 46%, 32% und 13% nach zwei, drei und fünf Jahren führte. 30% der Patienten starben aufgrund von Begleiterkrankungen, 17,5% an ihrem Tumorleiden und bei 17,5% konnte die Todesursache anhand der Krankenakte im Nachhinein nicht ermittelt werden.

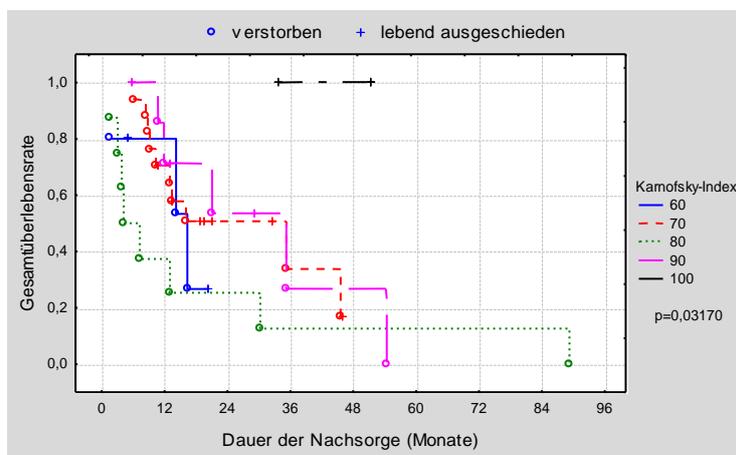


Grafik 7: Überlebenskurve der Patienten mit PT im frühen Stadium

Das Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben in dieser Patientengruppe. Dies erbrachte sowohl ein Vergleich der Patienten mit einer Zuordnung zu Altersgruppen (50-59, 60-69, 70-79,  $\geq 80$  Jahre) ( $p=0,21189$ ), als auch eine Teilung der Gruppe im medianen Alter von 71 Jahren ( $p=0,07533$ ). Die Gruppe der Patienten unter bzw. über 71 Jahre (= Median) erreichten

eine Überlebensrate von 57% bzw. 33% nach zwei Jahren sowie 41% bzw. 16% nach drei Jahren.

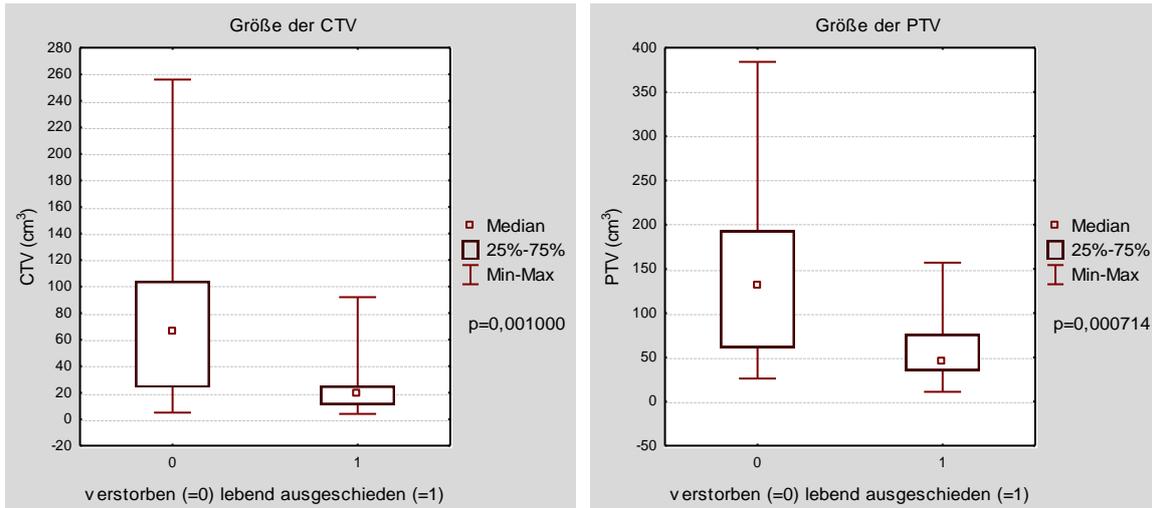
Allerdings ist der Karnofsky-Index bei Behandlungsbeginn ein patientenbezogener Faktor, der sich als bedeutsam für das Überleben herausstellte. Alle Patienten, deren Leistungsindex zu Behandlungsbeginn mit 100 eingestuft wurde, überlebten die Nachsorge. Bei der Patientengruppe mit einem Karnofsky-Index von 80 hingegen gab es keinen Überlebenden. Nach zwei Jahren ergab sich entsprechend den Indizes 60, 70, 80, 90 und 100 eine Überlebensrate von 27%, 51%, 25%, 54% und 100% ( $p=0,03170$ ).



**Grafik 8: Überlebenskurven der Patienten mit einem PT im frühen Stadium in Abhängigkeit des Karnofsky-Index**

Im Laufe der Datenaufnahme verstarben drei der elf Patienten mit einem Tumor im Stadium IA verglichen mit 14 der 19 im Stadium IB und neun der zehn Patienten im Stadium II. Der Patient, der gleichzeitig an zwei PT im Stadium II bestrahlt wurde, überlebte mit einer Nachsorgedauer von 51 Monaten bis zum Ende der Datenaufnahme. Im statistischen Vergleich der einzelnen Tumorstadien IA, IB und II im Hinblick auf das Überleben manifestierte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,84914$ ).

In Bezug auf das klinische Zielvolumen und das Planungszielvolumen ergab sich, dass deren Größe Einfluss auf das Überleben hat. Die Patienten, die bis zum Ende der Datenerhebung verstarben, hatten im Median ein CTV von  $66 \text{ cm}^3$  und ein PTV von  $130 \text{ cm}^3$ . Patienten, die lebend aus der Nachsorge ausschieden, zeigten im Median ein deutlich kleineres CTV von  $19 \text{ cm}^3$  bzw. ein PTV von  $45 \text{ cm}^3$  ( $p=0,00100$  bzw.  $p=0,00071$ ).



**Grafik 9: Größe der CTV und PTV der lebenden und verstorbenen Patienten mit einem PT im frühen Stadium**

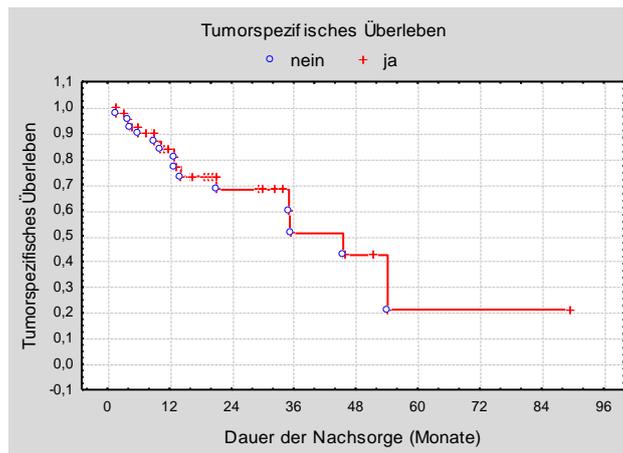
Es stellte sich heraus, dass der Krankheitsverlauf keine prognostische Relevanz für das Gesamtüberleben hat. Patienten, die während der Nachsorge lokal bzw. systemisch kontrolliert blieben, wiesen kein signifikant besseres Überleben auf als Patienten mit einem Tumorprogress ( $p=0,33375$  bzw.  $p=0,41532$ ).

Parameter	p-Werte	Test
Karnofsky Index alle	0,03170	Log-Rank
Karnofsky Index 70 vs 100	0,02568	
Karnofsky Index 80 vs 100	0,01458	
CTV	0,001000	MWU
PTV	0,000710	MWU

**Tabelle 11: Signifikante Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens der Patienten mit einem PT im frühen Stadium**

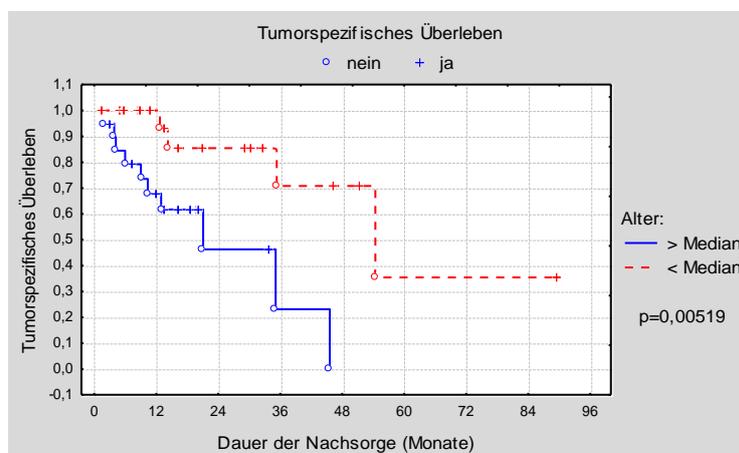
### 3.1.5. Tumorspezifisches Überleben (CSS – Cancer Specific Survival)

Während sieben Patienten aufgrund des Tumors verstarben, ist bei sieben die Todesursache unbekannt. Um das tumorspezifische Überleben zu berechnen, wurde angenommen, dass diese Patienten ebenfalls aufgrund des Tumors verstarben. Somit ergab sich eine tumorspezifische Überlebensrate nach zwei Jahren von 68%, nach drei Jahren von 51% und nach 5 Jahren von 21%.



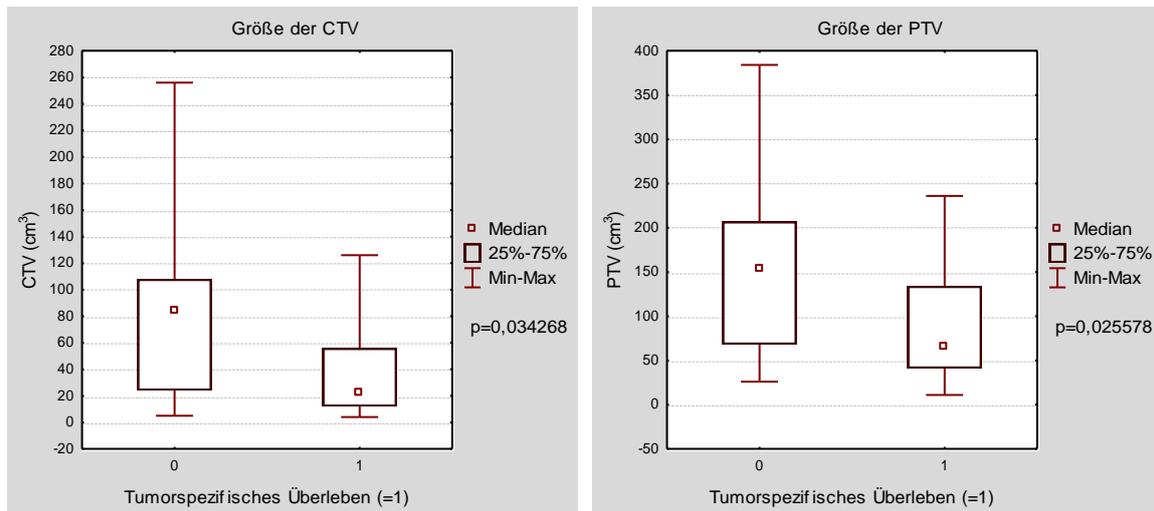
**Grafik 10: Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit einem PT im frühen Stadium**

Teilte man die Patientengruppe entsprechend dem Alter in jünger und älter als das mediane Alter (= 71 Jahre) ein, zeichnete sich nach drei Jahren ein signifikant besseres CSS von 71% in der jüngeren Patientengruppe gegenüber 23% in der Gruppe der älteren Patienten ab ( $p=0,00519$ ).



**Grafik 11: Tumorspezifisches Überleben der Patienten mit einem PT im frühen Stadium in Abhängigkeit des Alters**

Es wurde zudem deutlich, dass auch die Tumorgröße Einfluss auf das tumorspezifische Überleben hatte. Das mediane CTV bzw. PTV der Patienten, die tumorspezifisch überlebten, war insgesamt um 62 cm<sup>3</sup> bzw. 88 cm<sup>3</sup> kleiner als das mediane CTV bzw. PTV der Patienten, die während der Nachsorge tumorspezifisch verstarben (p=0,034268 bzw. p=0,025578).



**Grafik 12: Größe der CTV und PTV der tumorspezifisch überlebenden und verstorbenen Patienten**

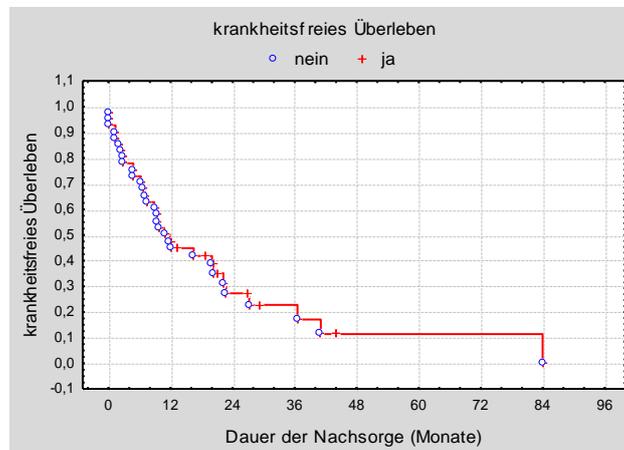
Patienten, deren Tumorleiden im Verlauf der Nachsorge systemisch kontrolliert blieb, hatten nach drei Jahren ein CSS von 82%, während Patienten, die im Laufe der Nachbeobachtungszeit einen systemischen Progress erlitten, nach drei Jahren ein CSS von 18% hatten. In der statistischen Betrachtung zeigte sich nur tendenziell ein Unterschied zwischen systemisch kontrollierten und nicht kontrollierten Patienten (p=0,06442). Die lokale Tumorkontrolle beeinflusste das tumorspezifische Überleben nicht (p=0,24231).

Parameter	p-Werte	Test
Alter > ≤ Median	0,00519	Log Rank
CTV	0,034268	MWU
PTV	0,025578	MWU

**Tabelle 12: Signifikante Einflussfaktoren des CSS der Patienten mit einem PT im frühen Stadium**

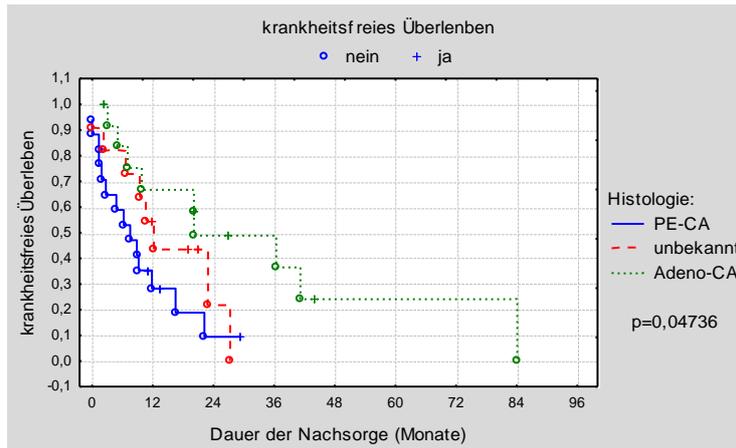
### 3.1.6. Krankheitsfreies Überleben (DFS – Disease-Free Survival)

Zehn der 40 Patienten überlebten die Zeit während der Datenaufnahme ohne einen Progress ihrer Tumorerkrankung. Von den 30 Patienten, die kein krankheitsfreies Überleben aufzeigten, verstarben 13 Patienten ohne ein Fortschreiten ihrer Tumorerkrankung, zwölf erlitten einen systemischen Progress und drei sowohl ein lokales als auch ein systemisches Rezidiv. Zwei Patienten wiesen bereits vor der Bestrahlung einen weiteren Tumorherd anderen Ursprungs neben dem stereotaktisch bestrahlten Tumor auf und schieden so direkt aus der Betrachtung für das DFS aus. Nach zwei Jahren lag das krankheitsfreie Überleben somit bei 27%.



Grafik 13: : Krankheitsfreies Überleben der Patienten mit einem PT im frühen Stadium

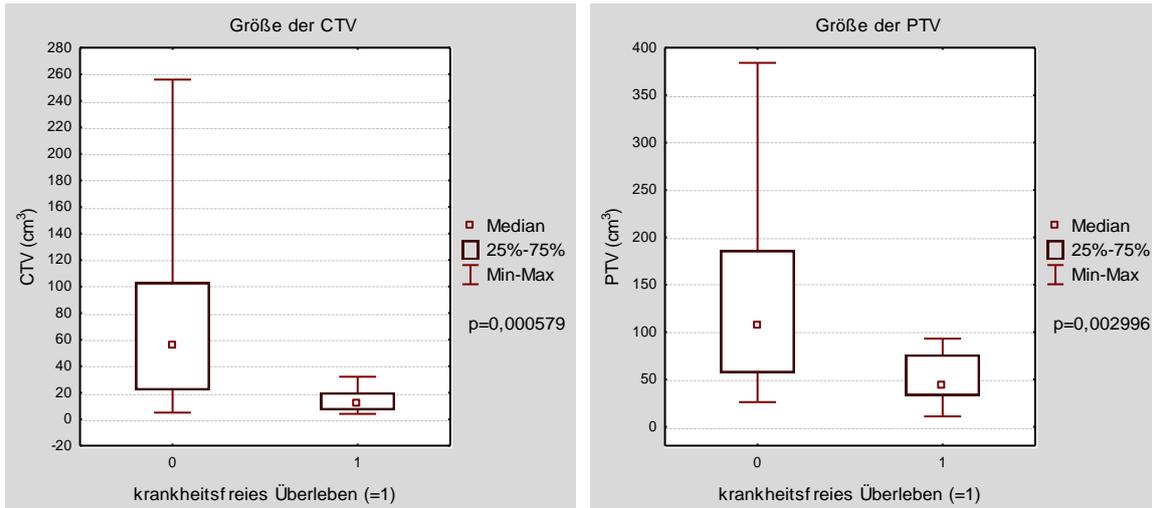
Patienten mit einem Adeno-CA zeigten nach zwei Jahren mit 49% ein besseres DFS als Patienten mit einem PE-CA, bei denen das DFS bei nur 9% lag ( $p=0,02205$ ). Patienten, deren Lungentumor nicht histologisch untersucht wurde, hatten nach zwei Jahren ein DFS von 22%.



**Grafik 14: Krankheitsfreies Überleben der Patienten mit einem PT im frühen Stadium in Abhängigkeit der Tumorhistologie**

Die beiden Patienten, die eine Strahlenvorbelastung des behandelten Lungenabschnittes hatten, überlebten die Nachsorge, ohne einen Tumorprogress zu erleiden. Sie hatten somit im Vergleich zu den nicht strahlenvorbelasteten Patienten ein signifikant besseres DFS ( $p=0,04803$ ).

Zwischen den einzelnen Tumorstadien gab es im Vergleich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich des krankheitsfreien Überlebens ( $p=0,25988$ ). Im Vergleich der Tumorgrößen zwischen den Patienten mit und ohne krankheitsfreiem Überleben manifestierte sich allerdings eine statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen. Das CTV bzw. PTV der Patienten, die ein krankheitsfreies Überleben aufwiesen, lag im Median bei  $12 \text{ cm}^3$  bzw.  $43 \text{ cm}^3$ . Das CTV bzw. PTV der Patienten, die die Nachsorge nicht überlebten oder einen Tumorprogress erlitten, war mit  $56 \text{ cm}^3$  bzw.  $106 \text{ cm}^3$  deutlich höher ( $p=0,000579$  bzw.  $p=0,002996$ ).



**Grafik 15: Größe der CTV und PTV der Patienten mit und ohne krankheitsfreiem Überleben**

Parameter	p-Werte	Test
Histologie alle	0,04736	Lok-Rank
PE-CA vs Adeno-CA	0,02205	
RT-Vorbelastung	0,04803	Lok-Rank
CTV	0,000579	MWU
PTV	0,002996	MWU

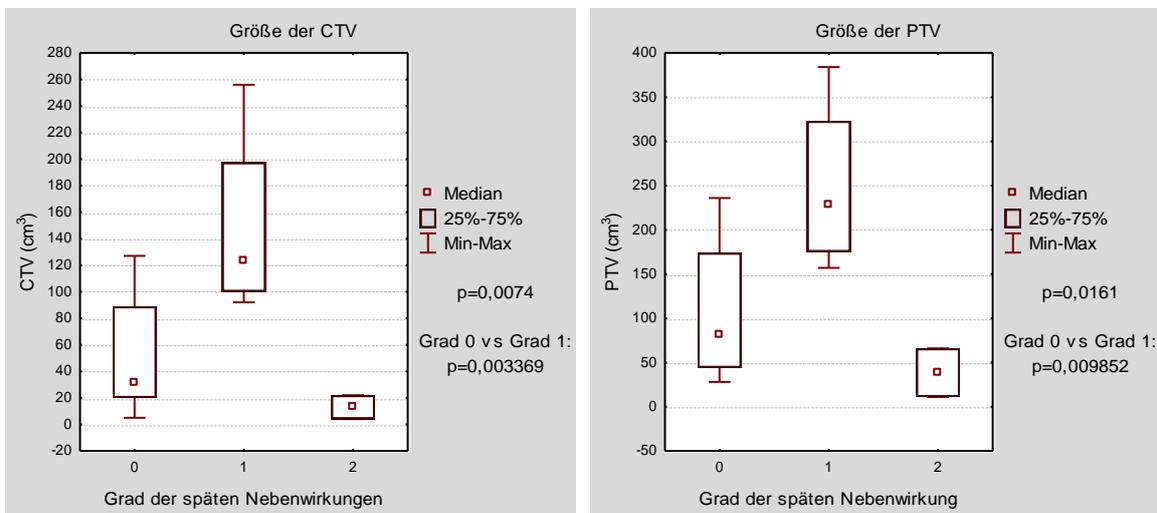
**Tabelle 13: Signifikante Einflussfaktoren des DFS der Patienten mit einem PT im frühen Stadium**

### 3.1.7. Nebenwirkungen

Innerhalb der ersten sechs Monate nach der Behandlung entwickelten elf der 40 Patienten eine akute Nebenwirkung, die auf die stereotaktische Bestrahlung zurückzuführen war. Eine Grad 1 Nebenwirkung entstand bei 7,5% (n = 3) der Patienten, die sich als Husten (n = 2) und Belastungsdyspnoe (n = 1) äußerte. Bei 20% (n = 8) der Patienten trat im Verlauf eine akute Grad 2 Nebenwirkung auf, wobei sie sich bei drei Patienten als strahleninduzierte Pneumonitis, bei zwei als Belastungsdyspnoe und bei jeweils einem Patienten als Pleuritis, Reizhusten und Pleuraerguss darstellte. Sowohl die Größe des CTV als auch die Größe des PTV standen in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten und dem Schweregrad der akuten Nebenwirkung (p=0,1785 bzw. p=0,6019). Bei drei Patienten, die eine Grad 2 Nebenwirkung entwickelten, lag das Zielvolumen nahe der Thoraxwand lokalisiert, bei den anderen fünf handelte es sich um einen intrapulmonal peripher gelegenen Tumor.

Die Tumoren der drei Patienten mit einer Grad 1 Nebenwirkung lagen einmal peripher, einmal nahe der Thoraxwand und einmal zentral.

Die Spätreaktionen auf die Bestrahlung fielen mit einem Anteil von 15% (n = 6) geringer aus. Eine radiogene Pneumonitis Grad 2 und eine Belastungsdyspnoe Grad 2 manifestierten sich jeweils einmal bei zwei intrapulmonal peripher gelegenen Tumoren. Der Patient mit der Belastungsdyspnoe entwickelte diese bereits innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn, sie persistierte allerdings länger als sechs Monate nach der Radiatio. Die anderen vier Fälle waren Grad 1 Nebenwirkungen in Form eines Pleuraergusses (n = 3) und einer Rippenfraktur (n = 1). Diese Tumoren waren zweimal peripher und je einmal nahe der Thoraxwand und zentral lokalisiert. Das PTV der Patienten mit einer Grad 1 Nebenwirkung befand sich im Median bei 228 cm<sup>3</sup>, verglichen mit einem medianen PTV von 82 cm<sup>3</sup> der Patienten ohne Spätreaktion und 39 cm<sup>3</sup> für die Patienten mit einer Grad 2 Nebenwirkung (p=0,0161; Grad 0 vs. Grad 1 p=0,009852). Die gleiche Tendenz wurde im Hinblick auf das CTV hervorgebracht (p=0,0074; Grad 0 vs. Grad 1 p=0,003369).



**Grafik 16: Größe der CTV und PTV der Patienten mit einem PT im frühen Stadium mit späten Nebenwirkungen**

## **3.2. Gruppe 2: lokal fortgeschrittenes NSCLC und Metastasen**

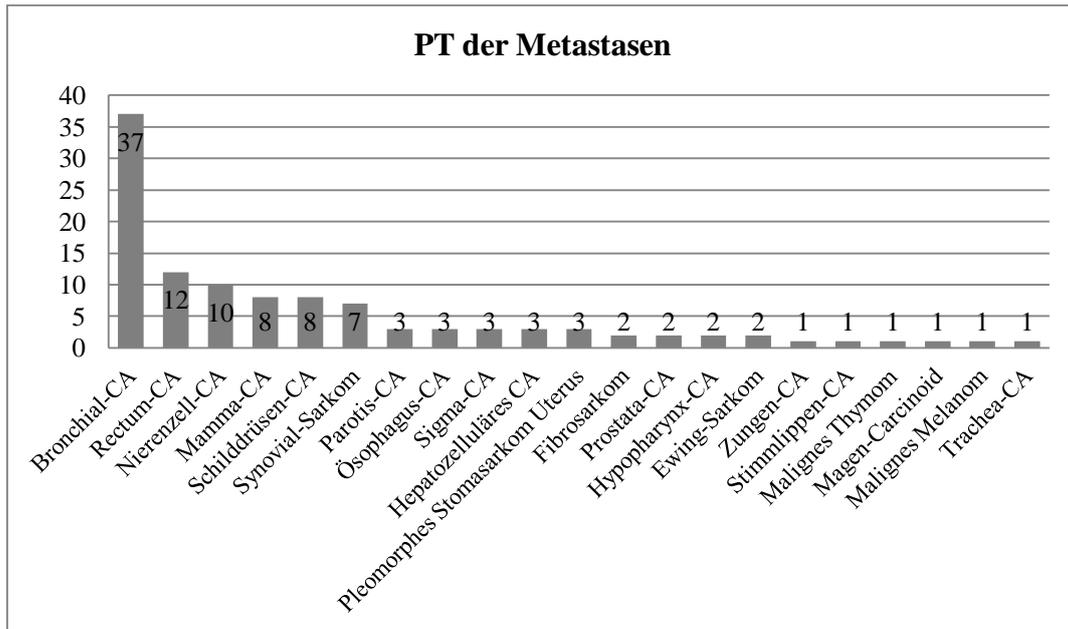
### **3.2.1. Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristik**

In der zweiten Auswertungsgruppe wurden vier Patientenkollektive mit insgesamt 108 Patienten zusammengefasst. Diese Patienten erhielten aufgrund eines PT im Stadium III (n = 7), eines PT im Stadium IV (n = 17), eines Lokalrezidives eines zuvor bereits bestrahlten Bronchialkarzinoms (n = 10) oder einer bzw. mehrerer Lungenmetastasen (n = 74) eine stereotaktische Bestrahlung. Insgesamt ergab sich in dieser Patientengruppe eine Anzahl von 146 Zielvolumina, da vor allem bei Patienten mit Metastasen teilweise mehrere Tumore gleichzeitig behandelt wurden. Ein Patient unterzog sich innerhalb von etwa zwei Jahren einer Bestrahlung an zwei unabhängig voneinander auftretenden Primärtumoren im Stadium IV.

Die Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristiken der einzelnen Untergruppen und des Gesamtkollektivs.

Der jüngste Patient dieses Patientenkollektivs war bei Behandlungsbeginn 17 Jahre alt, der älteste Patient 84 Jahre, der Median lag bei 64 Jahren. Mit einem medianen Karnofsky-Index von 90 befanden sich die Patienten vor der Bestrahlung in einem relativ guten Allgemeinzustand. 22 der Patienten erhielten vor der stereotaktischen Bestrahlung bereits eine Radiatio der Lunge, so dass 29 der Zielvolumina in einem Lungenabschnitt lagen, der zuvor schon einmal bestrahlt wurde.

In 26 Fällen der bestrahlten PT und Rezidive existieren Angaben über eine histologische Untersuchung. Bei je etwa der Hälfte handelte es sich um ein PE-CA (n = 12) bzw. ein Adeno-CA (n = 14). Eine Grading-Klassifikation lag bei 18 Tumoren vor. Etwa 1/3 der Patienten, die aufgrund einer oder mehrerer Metastasen bestrahlt wurden, hatten als Primärtumor ein Bronchialkarzinom. Einen Überblick über die genauen Primärtumor-Entitäten mit ihren jeweiligen Häufigkeiten zeigt Abbildung 2.



**Abbildung 2: Übersicht über die Primärtumorlokalisationen der Lungenmetastasen**

Bei 52 bestrahlten Metastasen, bei fünf Primärtumoren und bei acht Rezidiven handelte es sich um eine solitäre Metastase bzw. um einen solitär auftretenden Tumor bei dem betroffenen Patienten. Insgesamt zeigte sich neben 81 der 146 Tumoren ein weiterer systemischer Tumorbefall neben dem stereotaktisch bestrahlten Tumor.

Die Größe des klinischen Zielvolumens variierte zwischen einem und 277 cm<sup>3</sup>, wobei im direkten Vergleich das mediane CTV der Metastasen (= 7 cm<sup>3</sup>) signifikant kleiner war als das mediane CTV der anderen drei Patientengruppen (PT Stadium III: 30 cm<sup>3</sup>, p=0,008680; PT Stadium IV: 41 cm<sup>3</sup>, p=0,002067; Rezidive: 46 cm<sup>3</sup>, p=0,007143). Ebenso verhielt es sich mit dem PTV der vier Patientenkollektive dieser zweiten Auswertungsgruppe.

Die BED, die auf das PTV appliziert wurde, lag bei 114 Zielvolumina über 80 Gy. Nur in der Gruppe der Rezidivpatienten wurden 50% der Tumoren mit einer BED von unter 80 Gy bestrahlt. In den drei anderen Gruppen war der Anteil der Tumoren, die weniger als 80 Gy verabreicht bekamen, unter 50% (PT Stadium III: 43%; PT Stadium IV: 44%; Metastasen: 13%).

	<b>Gruppe 2 gesamt</b>	<b>PT Stadium III</b>	<b>PT Stadium IV</b>	<b>Metastasen</b>	<b>Rezidive</b>
<b>Patienten (n)</b>	108	7	17	74	10
<b>Zielvolumina (n)</b>	146	7	18	111	10
<b>Geschlecht</b>					
<b>männlich</b>	76 (70,4%)	5 (71,4%)	11 (64,7%)	51 (68,9%)	9 (90%)
<b>weiblich</b>	32 (29,6%)	2 (28,6%)	6 (35,3%)	23 (31,1%)	1 (10%)
<b>Alter (Jahre)</b>	17-84	52-78	43-84	17-84	48-76
<b>Median</b>	64	66	64	64	70
<b>Mittelwert</b>	63	65	65	62	67
<b>Karnofsky-Index</b>	60-100	70-90	60-100	60-100	70-100
<b>Median</b>	90	90	90	90	90
<b>Verlaufskontrolle (Monate)</b>	0,4-79	4-14	1-39	0,4-79	3-36
<b>Median</b>	14	10	14	15	10
<b>Mittelwert</b>	17	10	16	18	11
<b>Tumoren</b>					
<b>Histologie</b>	(n=35)				
<b>PE-CA</b>	12 (34,3%)	3 (42,9%)	5 (27,8%)	siehe Abbildung 2	4 (40%)
<b>Adeno-CA</b>	14 (40%)	3 (42,9%)	10 (55,6%)		1 (10%)
<b>unbekannt</b>	9 (25,7%)	1 (14,3%)	3 (16,7%)		5 (50%)
<b>Grading</b>	(n=35)				
<b>G1</b>	1 (2,9%)	-	1 (5,6%)		-
<b>G2</b>	8 (22,9%)	3 (42,9%)	3 (16,7%)		2 (20%)
<b>G3</b>	6 (17,1%)	2 (28,6%)	2 (11,1%)		2 (20%)
<b>G4</b>	3 (8,6%)	2 (28,6%)	1 (5,6%)		-
<b>G unbekannt</b>	17 (48,6%)	-	11 (61,1%)		6 (60%)
<b>Lokalisation</b>					
<b>zentral</b>	21 (14,4%)	1 (14,3%)	3 (16,7%)	13 (11,7%)	4 (40%)
<b>Thoraxwand</b>	30 (20,5%)	2 (28,6%)	2 (11,1%)	24 (21,6%)	2 (20%)
<b>peripher</b>	95 (65,1%)	4 (57,1%)	13 (72,2%)	74 (66,7%)	4 (40%)
<b>Bestrahlung</b>					
<b>CTV (cm<sup>3</sup>)</b>	1-277	16-277	2-162	1-155	13-196
<b>Median</b>	14	30	41	7	46
<b>Mittelwert</b>	30	82	49	20	67
<b>PTV (cm<sup>3</sup>)</b>	4-343	38-277	13-250	4-260	28-343
<b>Median</b>	38	94	84	29	83
<b>Mittelwert</b>	63	125	93	48	129
<b>BED (PTV)</b>	28-94	28-84	40-94	40-94	48-94
<b>Median</b>	84	82	84	94	81
<b>Mittelwert</b>	83	71	76	86	74
<b>Behandlungsschema</b>					
<b>4-8 * 6-7Gy auf 65%-80%</b>	7 (4,8%)	1 (14,3%)	3 (16,7%)	1 (0,9%)	2 (20%)
<b>2-3 * 10Gy auf 65%</b>	23(15,8%)	1 (14,3%)	5 (27,8%)	14 (12,6%)	3 (30%)
<b>3 * 12-12,5Gy auf 65%</b>	50 (34,2%)	3 (42,8%)	8 (44,4%)	35 (31,5%)	4 (40%)
<b>1 * 26 Gy auf 80%</b>	64 (43,8%)	-	2 (11,1%)	61 (55%)	1 (10%)
<b>1 * 24Gy auf 80%</b>	1 (0,7%)	1 (14,3%)	-	-	-
<b>1 * 12Gy auf 65%</b>	1 (0,7%)	1 (14,3%)	-	-	-

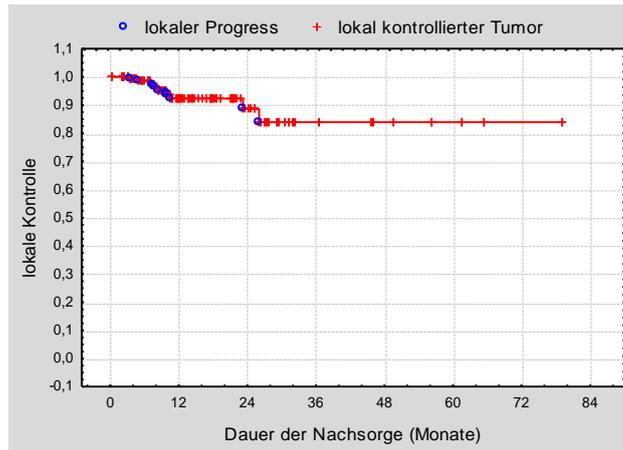
**Tabelle 14: Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristiken der Gruppe 2 und der Untergruppen**

Sechs der sieben Patienten mit einem fortgeschrittenen Primärtumor wiesen einen Lymphknotenbefall (N1-3) auf. Von diesen Patienten erhielten drei eine adjuvante Behandlung der befallenen Lymphknoten in Form einer Radiochemotherapie. Bei einem Patienten wurden die befallenen Lymphknoten konventionell bis 66 Gy und der PT stereotaktisch mit 3 x 12,5 Gy auf 65% bestrahlt. Die anderen beiden Patienten erhielten die stereotaktische Bestrahlung als Boost mit 1 x 24 Gy auf 80% bzw. 1 x 12 Gy auf 65% auf den PT, der zuvor, ebenso wie die Lymphknoten, konventionell bis 66 Gy bzw. 57 Gy bestrahlt wurde. Die begleitende Chemotherapie erfolgte bei allen drei Patienten mit Cisplatin und Vinorelbin. Bei den anderen drei Patienten wurden die befallenen Lymphknoten nicht therapiert, da sie entweder eine Therapie ablehnten (n = 2) oder der PT in palliativer Intention stereotaktisch bestrahlt wurde (n = 1). Weitere vier Patienten der Gesamtgruppe bekamen die stereotaktische Bestrahlung als Boost, wobei jeweils einmal mit 3 x 12,5 Gy auf 65%, 1 x 26 Gy auf 80% und je zweimal mit 2 x 10 Gy auf 65% bestrahlt wurde.

### **3.2.2. Lokale Kontrolle**

Im Verlauf der Nachsorge zeigte sich bei zehn der 146 bestrahlten Tumoren (6,8%) ein lokales Rezidiv. Ein lokaler Progress trat jeweils einmal in der Untergruppe der PT im Stadium III und im Stadium IV auf, sowie achtmal in der Gruppe der Metastasen. Alle Rezidive, die stereotaktisch bestrahlt wurden, blieben nach der Behandlung lokal kontrolliert. Ein Vergleich der vier Untergruppen bezüglich der lokalrezidivfreien Zeit ergab keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,73871$ ).

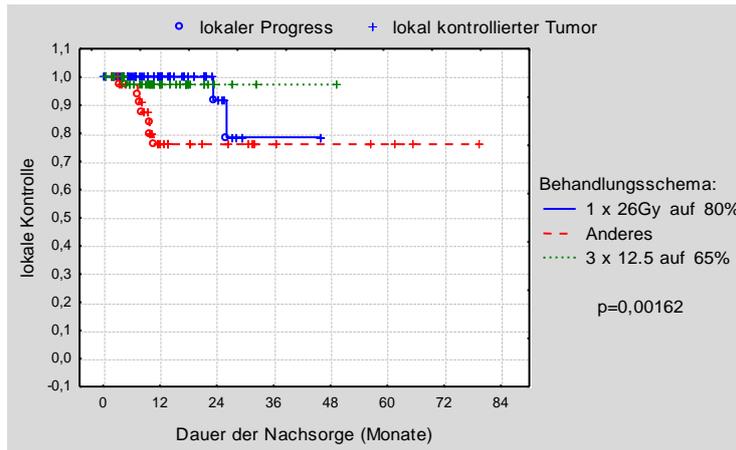
Bis auf ein lokales Rezidiv, das nach 26 Monaten auftrat, manifestierten sich die lokalen Progresse innerhalb der ersten 24 Monate nach Bestrahlung. Die mediane Dauer von Behandlungsbeginn bis zum Eintreten eines lokalen Progresses betrug neun Monate. Nach zwei bzw. drei Jahren ergab sich somit eine lokale Kontrollrate von 88,6% bzw. 83,9% für die Gesamtgruppe, sowie von 67%, 93%, 100% und 88% nach zwei Jahren für PT im Stadium III, PT im Stadium IV, Rezidive und Metastasen.



**Grafik 17: Lokale Kontrolle der Tumoren der Gruppe 2**

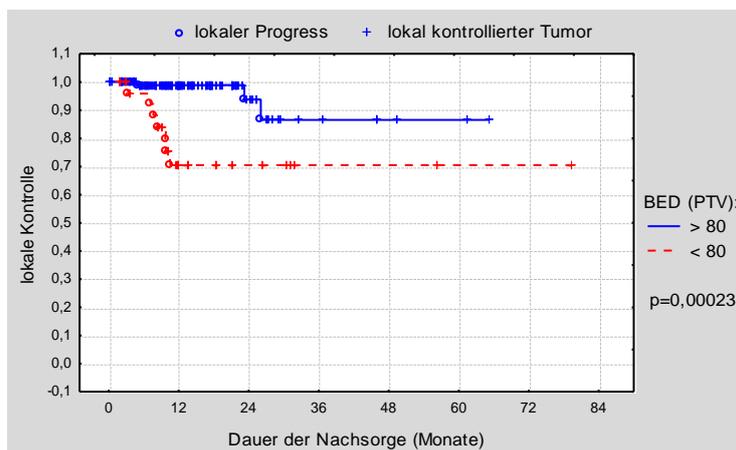
Ein Größenvergleich der Zielvolumina der Gesamtgruppe ergab, dass bei den Patienten, die lokal kontrolliert blieben, das mediane CTV mit  $12 \text{ cm}^3$  kleiner war als das mediane CTV der Patienten mit einem Tumorprogress mit  $20 \text{ cm}^3$  ( $p=0,102755$ ). Allerdings war nur in der Untergruppe der Metastasenpatienten das mediane CTV der lokal kontrollierten Tumoren signifikant kleiner als das der lokal rezidierten Tumoren ( $6,5 \text{ cm}^3$  vs.  $20 \text{ cm}^3$ ;  $p=0,045671$ ).

Zwei der zehn Tumoren, die einen lokalen Progress aufzeigten, wurden mit  $1 \times 26 \text{ Gy}$  auf 80%, einer mit  $3 \times 12,5 \text{ Gy}$  auf 65%, fünf mit  $3 \times 10 \text{ Gy}$  auf 65%, einer mit  $4 \times 7 \text{ Gy}$  auf 65% und ein Tumor mit  $8 \times 6 \text{ Gy}$  auf 65% bestrahlt. Betrachtet man die ersten beiden Behandlungsschemata jeweils als getrennte Gruppe, ergab sich ein signifikanter Unterschied der lokalrezidivfreien Zeit zwischen den Patienten, die mit  $1 \times 26 \text{ Gy}$  auf 80%,  $3 \times 12,5 \text{ Gy}$  auf 65% und einem anderen Behandlungsschema behandelt wurden. Nach zwei Jahren lag die lokale Kontrollrate entsprechend bei 91,7%, 97,1% und 76% ( $p=0,00162$ ).



**Grafik 18: Lokale Kontrolle der Tumoren der Gruppe 2 in Abhängigkeit der Behandlungsschemata**

Im Verlauf der Nachsorge rezidierten 2,6% ( $n = 3$ ) der 114 Zielvolumina, die mit einer BED > 80 Gy bestrahlt wurden, im Vergleich zu 21,9% ( $n = 7$ ) der Zielvolumina, die eine BED < 80 Gy erhielten. Die lokale Kontrollrate der beiden Gruppen betrug nach zwei Jahren 93,7% bzw. 70,3% ( $p=0,00023$ ). Außerdem war die Zeitspanne zwischen Behandlung und Eintreten eines lokalen Rezidives in der Patientengruppe mit einer höheren BED deutlich länger (Median = 18 Monate) als in der Gruppe mit einer niedrigeren BED (Median = 8 Monate).



**Grafik 19: Lokale Kontrolle der Tumoren der Gruppe 2 in Abhängigkeit der BED (> 80 Gy)**

Alle Zielvolumina, die in einem Lungenabschnitt lokalisiert waren, der zuvor bestrahlt wurde, blieben im Verlauf der Nachsorge lokal kontrolliert.

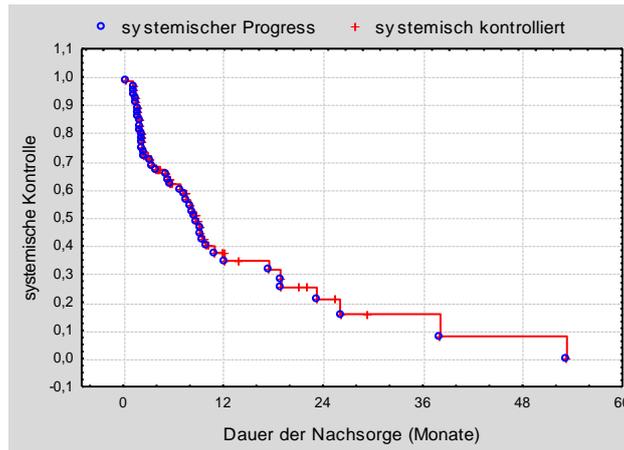
Parameter	p-Wert		Test
	Gruppe 2	Metastasen	
weitere systemische Erkrankungen	0,12282	<b>0,03863</b>	Lok-Rank
CTV	0,102755	<b>0,045671</b>	MWU
Behandlungsschema gesamt	<b>0,00162</b>	<b>0,00112</b>	Lok-Rank
1 x 26 Gy auf 80% vs Anderes	<b>0,01867</b>	<b>0,01225</b>	
3 x 12,5 Gy auf 65% vs Anderes	<b>0,02608</b>		
BED > < 80 Gy	<b>0,00023</b>	<b>0,00016</b>	Lok-Rank

Tabelle 15: Signifikante Einflussfaktoren der lokalen Kontrolle der Gruppe 2

### 3.2.3. Systemische Kontrolle

Um eine Analyse der systemischen Kontrolle dieser Patientengruppe durchzuführen, mussten die Patienten ausgeschlossen werden, die bereits zu Behandlungsbeginn einen weiteren systemischen Tumorbefall neben dem Tumor zeigten, der stereotaktisch bestrahlt werden sollte. So blieben in der Gruppe der PT im Stadium III fünf Patienten, in der Gruppe der PT im Stadium IV kein Patient, in der Gruppe der Rezidive acht Patienten und in der Gruppe der Metastasen 52 Zielvolumina übrig. Von diesen 65 Zielvolumina blieben 20 (30,8%) im Verlauf der Nachsorge systemisch kontrolliert.

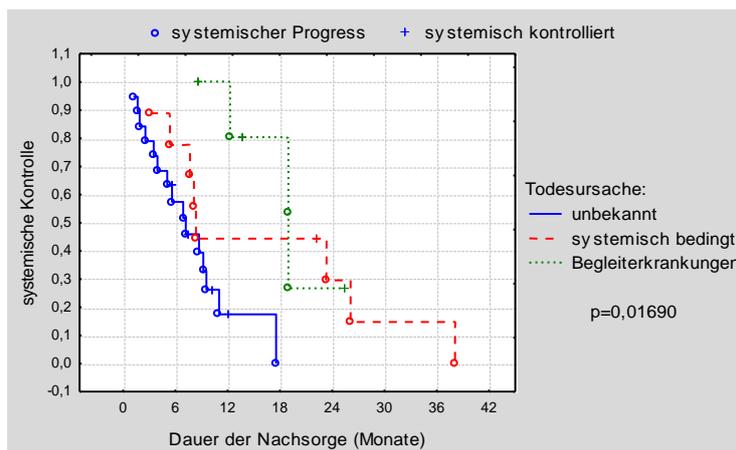
Im Median trat der systemische Progress etwa 5,2 Monaten (0,4-53,3 Monate) nach der Bestrahlung ein. Alle fünf Patienten mit einem fortgeschrittenen PT im Stadium III, vier der Rezidivpatienten und 36 der Metastasenpatienten zeigten im Verlauf der Nachsorge einen Progress ihrer Erkrankung. 39 Patienten zeigten nur eine Fernmetastasierung, einer hatte einen isolierten regionalen Progress und fünf Patienten erlitten sowohl eine Fernmetastasierung als auch ein regionales Fortschreiten ihrer Erkrankung. Nach einem, zwei bzw. drei Jahren ergab sich eine systemische Kontrollrate von 37,6%, 21% bzw. 15,8%.



**Grafik 20: Systemische Kontrolle der Gruppe 2**

In der Gesamtgruppe und in der Gruppe der Metastasen manifestierte sich nur in den Einzeltestungen der Karnofsky-Index als bedeutsamer Einflussfaktor für die systemische Kontrolle. Unter den Patienten der Gesamtgruppe, die einen Leistungsindex von 100 aufwiesen, blieb nur einer (7,1%) systemisch kontrolliert, während 45,7% der Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90 und 56,7% der Patienten mit 80 eine systemische Kontrolle zeigten ( $p=0,04095$ ;  $p=0,02488$ ).

Wie in Grafik 21 ersichtlich ist, unterschieden sich die systemischen Kontrollraten deutlich unter den Patienten, die im Laufe der Nachsorge an unterschiedlichen Todesursachen verstarben. Patienten, die an einer Begleiterkrankung verstarben, hatten nach einem Jahr noch eine Kontrollrate von 100%. Der erste systemische Progress trat hier erst nach 12,2 Monaten auf. Die Kontrollrate der an einer unbekanntem Todesursache Verstorbenen lag bei 17,5% und die der Patienten, die am Tumor verstarben, bei 44,4% nach jeweils einem Jahr ( $p=0,01690$ ).



**Grafik 21: Systemische Kontrolle der Gruppe 2 in Abhängigkeit der Todesursache**

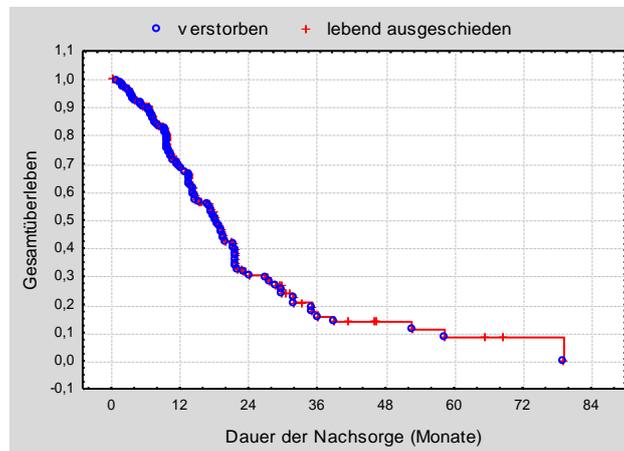
In der Gesamtgruppe zeigte sich kein weiterer Einflussfaktor als statistisch signifikant. In der Untergruppe der Metastasen stellte sich allerdings noch ein Faktor als wichtige Einflussgröße dar. Die Größe der bestrahlten Metastase erwies sich als signifikant, wobei die kleineren Tumoren, mit einem CTV  $\leq$  Median (= 7 cm<sup>3</sup>), eine schlechtere systemische Kontrollrate mit 25,4% bzw. 12,7% nach einem bzw. zwei Jahren zeigten, als die Gruppe der Patienten mit einem größeren CTV mit 57,1% bzw. 38,1% (p=0,00751).

Parameter	p-Wert				Test
	Gruppe 2	Metastasen	PT Stadium III	Rezidive	
Karnofsky-Index gesamt	0,10013	0,06364	0,76880	-	Lok-Rank
Karnofsky-Index 80 vs 100	<b>0,02488</b>	<b>0,01979</b>			
Karnofsky-Index 90 vs 100	<b>0,04095</b>	<b>0,01148</b>			
Todesursache gesamt	<b>0,01690</b>	<b>0,02058</b>	0,40425	0,60518	Lok-Rank
unbekannt vs Begleiterkrankungen	<b>0,00107</b>	<b>0,00226</b>			
unbekannt vs systemisch bedingt		<b>0,03506</b>			
CTV > $\leq$ Median	0,16085	<b>0,00751</b>	0,94113	0,41834	Lok-Rank

**Tabelle 16: Signifikante Einflussfaktoren der systemischen Kontrolle der Gruppe 2**

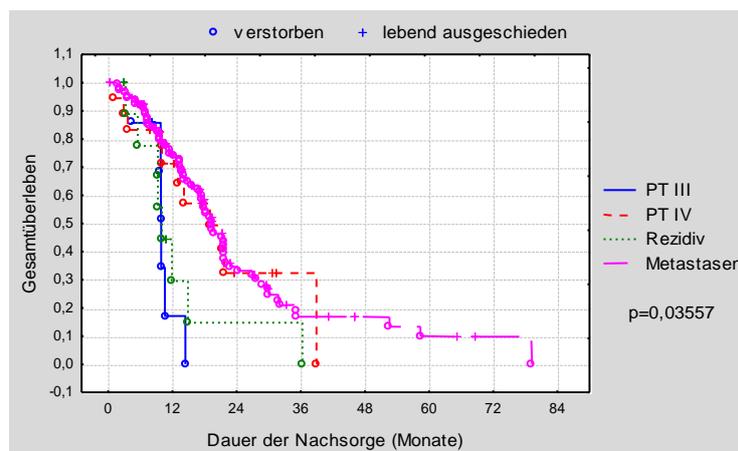
### 3.2.4. Gesamtüberleben

Nach einem Jahr betrug die Gesamtüberlebensrate 68,9% und sank nach drei Jahren auf 17,3%.



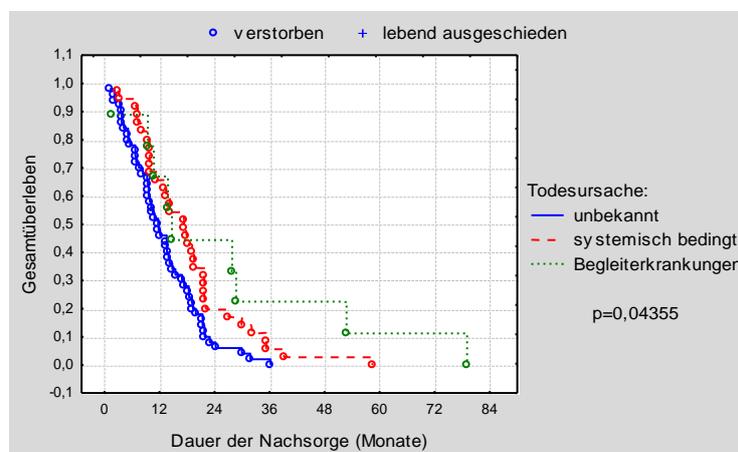
Grafik 22: Gesamtüberleben der Gruppe 2

Betrachtete man die vier Patientengruppen getrennt voneinander, ergaben sich bedeutsame Unterschiede in den Überlebensraten. Während die Überlebensrate der Patienten mit einem PT im Stadium IV und der Patienten mit Metastasen nach einem Jahr noch bei 71% bzw. 75% lag, waren nur noch 17,1% der Patienten mit einem PT im Stadium III und 29,6% der Patienten mit einem Rezidiv am Leben ( $p=0,03557$ ).



Grafik 23: Gesamtüberleben der Gruppe 2 in Abhängigkeit der Untergruppen

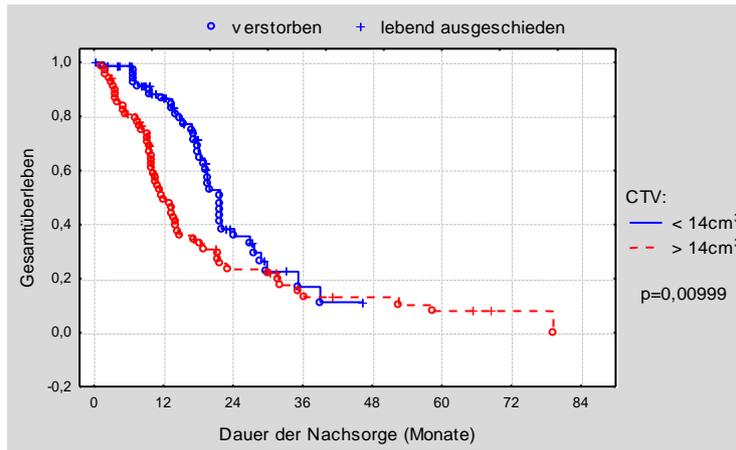
Im Verlauf der Nachsorge verstarben 72 der 108 Patienten dieses Kollektivs, wobei bei mehr als der Hälfte die Todesursache unbekannt ( $n = 41$ ) blieb. 23 Patienten verstarben am Lungentumor und acht an Begleiterkrankungen. Im Vergleich der Überlebenszeiten dieser drei Patientengruppen zeigte sich, dass Patienten, deren Todesursache unbekannt war, eine deutlich kürzere Überlebensdauer nach Therapiebeginn hatten als die beiden anderen Gruppen ( $p=0,04355$ ). Im Median überlebten Patienten, die an einer unbekanntem Todesursache verstarben, 11,8 Monate, Patienten, die an einer Begleiterkrankung verstarben, 14,8 Monate und Patienten, die am Tumor verstarben, 17,4 Monate.



**Grafik 24: Gesamtüberleben der verstorbenen Patienten der Gruppe 2 in Abhängigkeit der Todesursache**

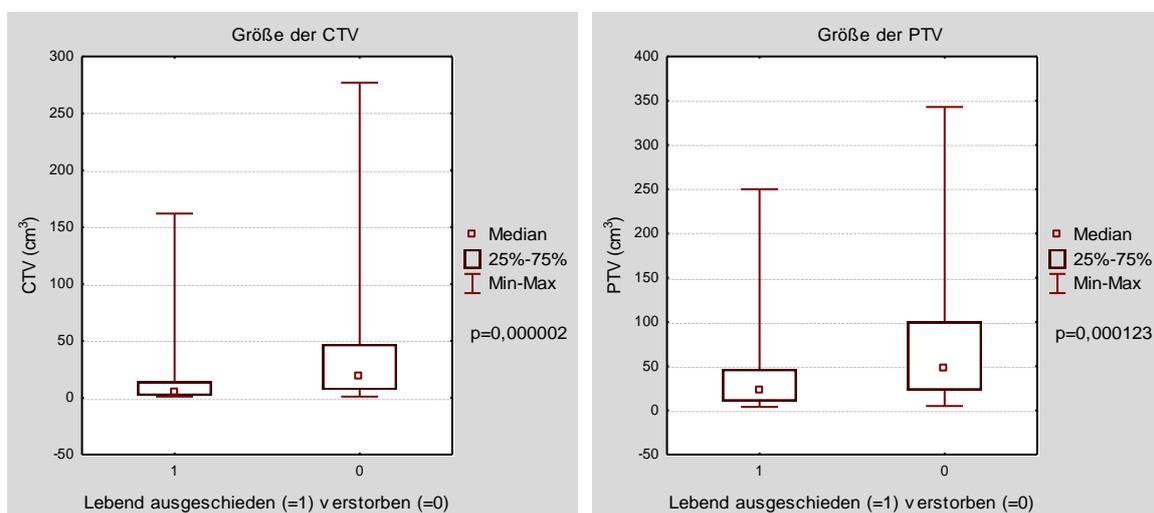
Im Bezug auf das Alter bei Behandlungsbeginn und dem Karnofsky-Index stellte sich nur in den Einzelgruppentestungen ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen 60-69 Jahre und 70-79 Jahre bzw. den Indices 70 und 80 sowie 70 und 100 dar ( $p=0,03831$ ;  $p=0,04071$ ;  $p=0,02940$ ).

Die Größe des CTV und des PTV hatten signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Betrachtet man die Patienten, deren CTV  $>$  bzw.  $\leq 14 \text{ cm}^3$  (= Median) war, stellt sich heraus, dass nur 18,8% der Patienten mit dem größeren CTV lebend aus der Nachsorge ausschieden gegenüber 50,7% der Patienten mit einem CTV  $\leq 14 \text{ cm}^3$ . Dies führte zu Zwei-Jahres-Überlebensraten von 23,7% bzw. 38,4% für die Patienten mit einem größeren bzw. kleineren CTV ( $p=0,00999$ ).



**Grafik 25: Gesamtüberleben der Gruppe 2 in Abhängigkeit des CTV**

Ähnlich verhielt es sich mit der Größe des PTV. Es ergab sich ein Überlebensvorteil für die Patienten mit einem PTV  $\leq 38 \text{ cm}^3$  (= Median) ( $p=0,01861$ ). Die gleiche Tendenz zeigte sich, wenn man sich das mediane CTV bzw. PTV von  $4 \text{ cm}^3$  ( $1\text{-}162 \text{ cm}^3$ ) bzw.  $22 \text{ cm}^3$  ( $4\text{-}250 \text{ cm}^3$ ) der Patienten ansah, die lebend aus der Nachsorge ausschieden, verglichen mit dem medianen CTV bzw. PTV von  $19 \text{ cm}^3$  ( $1\text{-}277 \text{ cm}^3$ ) bzw.  $47 \text{ cm}^3$  ( $5\text{-}343 \text{ cm}^3$ ) der Patienten, die im Laufe der Nachsorge verstarben ( $p=0,000002$ ).

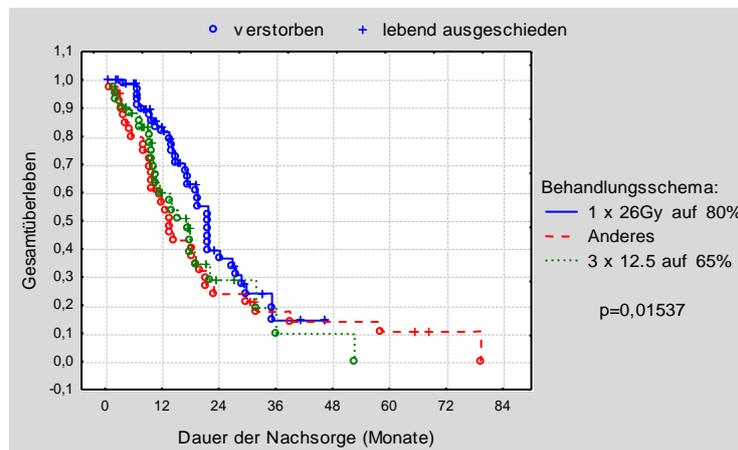


**Grafik 26: Größe der CTV und PTV der Patienten der Gruppe 2 in Abhängigkeit des Überlebens**

22 Patienten mit 29 Tumoren wiesen ein Strahlenvorbelastung des Lungenabschnittes, der stereotaktisch bestrahlt wurde, auf. Sie hatten insgesamt eine schlechtere Gesamtüberlebensrate als Patienten ohne Strahlenvorbelastung ( $p=0,04605$ ). Die Zwei-

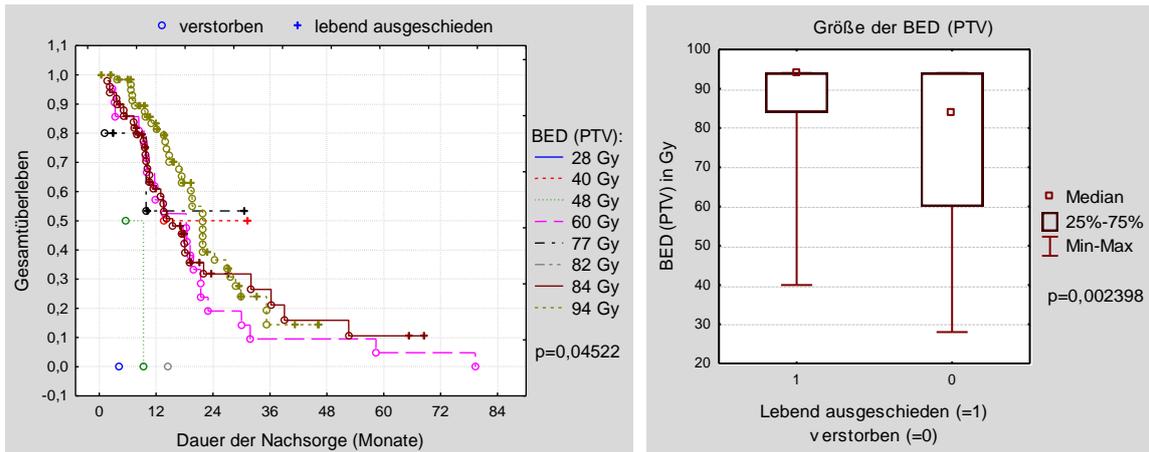
Jahres-Überlebensrate lag mit bzw. ohne Vorbelastung bei 15,5% bzw. 35,2% für das gesamte Patientenkollektiv. Während der gesamten Nachsorgedauer schieden 24,1% bzw. 38,5% der Patienten mit bzw. ohne eine vorausgehende Bestrahlung lebend aus der Nachsorge aus.

Bezüglich des Behandlungsschemas ergab sich ein Vorteil für das Patientenkollektiv, das mit 1 x 26 Gy auf 80% behandelt wurde. In dieser Gruppe wurde im Vergleich die höchste Zwei-Jahres-Überlebensrate mit 39,3% erreicht ( $p=0,01537$ ). 47% dieser Patienten schieden lebend aus der Nachsorge aus. Patienten, deren Tumor mit einer Dosis von 3 x 12,5 Gy auf 65% bestrahlt wurde, überlebten die Nachsorge zu 38,1% verglichen mit 15% der Patienten, die mit einem anderen Behandlungsschema therapiert wurden.



**Grafik 27: Gesamtüberleben der Gruppe 2 in Abhängigkeit des Behandlungsschemas**

Wie in Grafik 28 ersichtlich, zeigte sich auch die BED appliziert auf das PTV im Vergleich mit einem Gesamttestwert von  $p=0,04522$  als statistisch signifikanter Einflussfaktor. Ein Vergleich der Patienten, die mit einer hochdosierten BED ( $> 80$  Gy) bestrahlt wurden, mit denen, die mit einer niedrigdosierten BED ( $< 80$  Gy) bestrahlt wurden, ergab zwar eine höhere Zwei-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit der hochdosierten BED (35,6% vs. 20,5%), aber im statistischen Vergleich keine Signifikanz ( $p=0,10787$ ). Betrachtete man hingegen die BED der Patienten, die im Verlauf der Nachsorge verstarben, wurde erkennbar, dass die mediane BED dieser Patienten deutlich kleiner war, als die mediane BED der Patienten, die die Nachsorge überlebten ( $p=0,002398$ ).



**Grafik 28: Gesamtüberleben der Gruppe 2 in Abhängigkeit der BED und Größe der BED in Abhängigkeit des Überlebens**

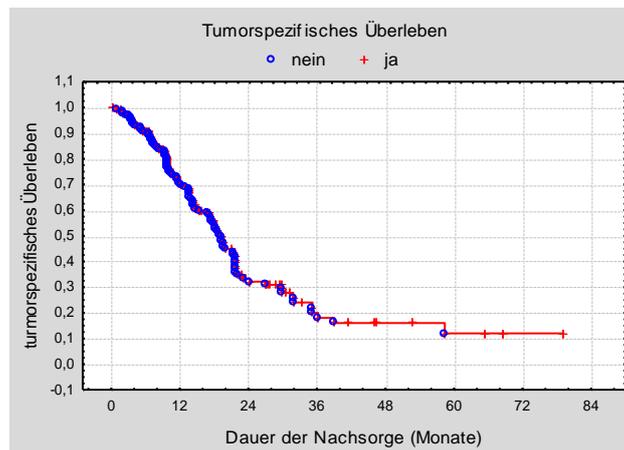
Weder die lokale noch die systemische Kontrolle der Erkrankung erwiesen sich als signifikante Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben ( $p=0,45452$  bzw.  $p=0,61328$ ).

Parameter	p-Wert					Test
	Gruppe 2	Metastasen	PT Stadium III	PT Stadium IV	Rezidive	
PT III vs PT IV vs Rezidiv vs Metastasen	0,03557					Lok-Rank
Altersgruppen alle	0,34697	0,64449	0,77880	<b>0,03984</b>	0,24016	Lok-Rank
60-69 vs 70-79 Jahre	<b>0,03831</b>			<b>0,01740</b>		
Karnofsky-Index gesamt	0,11741	0,74409	0,98353	0,64201	0,65734	Lok-Rank
Karnofsky-Index 70 vs 80	<b>0,04071</b>					
Karnofsky-Index 70 vs 100	<b>0,02940</b>					
T-Stadium alle	0,57876		0,94225	0,22120		Lok-Rank
T1 vs T2				<b>0,04606</b>		
Todesursache gesamt	<b>0,04355</b>	<b>0,02104</b>	0,53846	0,96233	0,48568	Lok-Rank
unbekannt vs systemisch bedingt	<b>0,01678</b>	<b>0,00376</b>				
unbekannt vs Begleiterkrankungen	<b>0,01066</b>	<b>0,00602</b>				
RT Vorbelastung	<b>0,04605</b>	0,18060	<b>0,04593</b>	0,82389		Lok-Rank
CTV	<b>0,000002</b>	<b>0,000003</b>	1,0	0,791415	0,266667	MWU
CTV >= Median	<b>0,00999</b>	0,19115	0,95678	0,47582	0,52367	Lok-Rank
PTV	<b>0,000123</b>	<b>0,000132</b>	1,0	1,0	0,533333	MWU
PTV >= Median	<b>0,01861</b>	0,18459	0,95678	0,47582	0,52367	Lok-Rank
Behandlungsschema	<b>0,01537</b>	0,15340	0,93053	0,71063	0,22849	Lok-Rank
BED alle	<b>0,04522</b>	0,17895	0,32696	0,57229	0,45044	Lok-Rank
BED	<b>0,002398</b>					MWU

Tabelle 17: Signifikante Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens der Gruppe 2

### 3.2.5. Tumorspezifisches Überleben (CSS – Cancer Specific Survival)

43 Patienten (39,8%) aus der Gesamtgruppe überlebten die Nachsorge oder verstarben an vom Lungentumor unabhängigen Begleiterkrankungen. So ergab sich ein CSS von 70,9%, 33,4% und 12,2% nach einem, zwei und fünf Jahren.

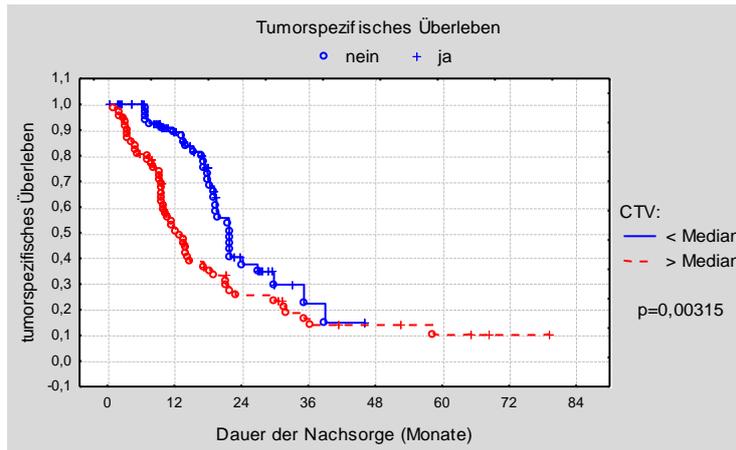


Grafik 29: Tumorspezifisches Überleben der Gruppe 2

In den Untergruppen betrug der Gesamtanteil der Patienten mit einem tumorspezifischen Überleben 28,6% bei PT im Stadium III, 35,3% bei PT im Stadium IV, 42,9% bei den Rezidivpatienten und 43,3% bei den Patienten mit Lungenmetastasen. Ein Vergleich des CSS der Untergruppen konnte aber keine statistisch auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen ( $p=0,07816$ ).

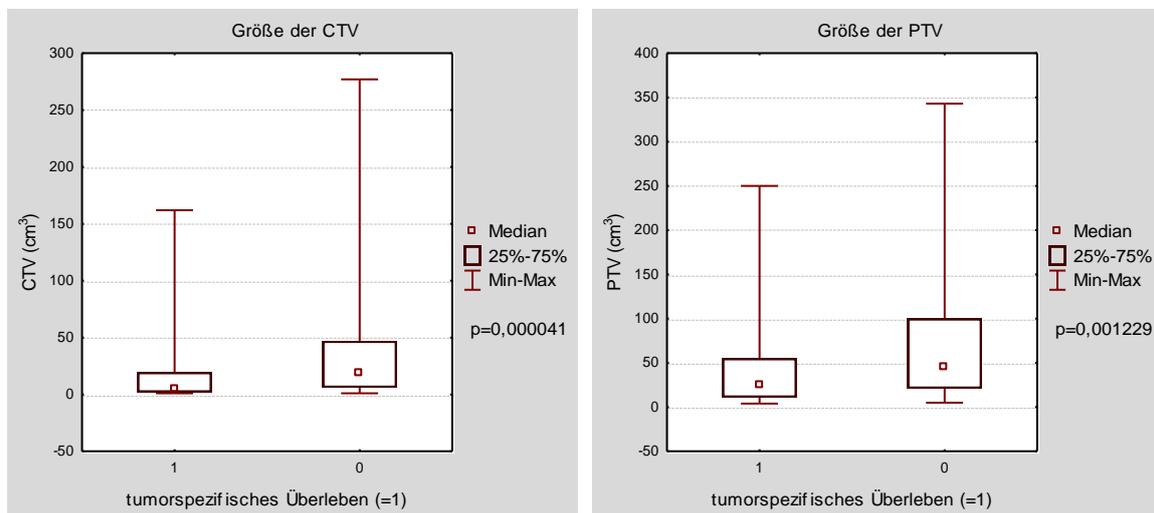
Untersuchte man das CSS bezüglich des Alters, lässt sich weder bei Patienten, die älter bzw. jünger als 64 Jahre (= Median) waren, noch im Vergleich der verschiedenen Altersgruppen ein Unterschied erkennen.

Wie auch beim Gesamtüberleben spielte beim tumorspezifischen Überleben die Größe des Tumors eine bedeutende Rolle. Dies zeigte sich mit sehr ähnlichen Ergebnissen bei der Auswertung der Größen des CTV und PTV. Patienten, deren CTV  $>$  bzw.  $\leq$  dem medianen CTV (=  $14 \text{ cm}^3$ ) war, zeigten nach zwei Jahren ein CSS von 25,3% bzw. 40,5% ( $p=0,00315$ ).



**Grafik 30: Tumorspezifisches Überleben der Gruppe 2 in Abhängigkeit des CTV**

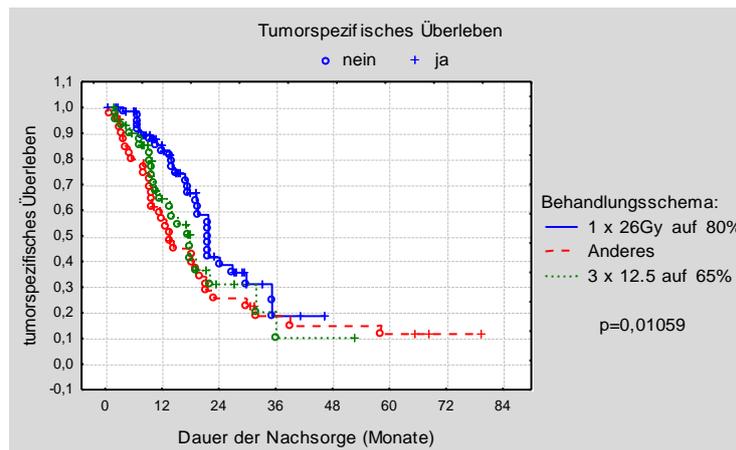
Teilte man die Gruppe in Patienten, die tumorspezifisch überlebten, und Patienten, die nicht tumorspezifisch überlebten, und betrachtete deren CTV und PTV getrennt, zeigte sich, dass das mediane CTV bzw. PTV mit 5 bzw. 25 cm<sup>3</sup> der Patienten, die tumorspezifisch überlebten, deutlich kleiner war als das mediane CTV bzw. PTV mit 19 bzw. 44 cm<sup>3</sup> der Patienten, die tumorbedingt verstarben (p=0,000041 bzw. p=0,001229).



**Grafik 31: Größe der CTV und PTV der Gruppe 2 in Abhängigkeit des tumorspezifischen Überlebens**

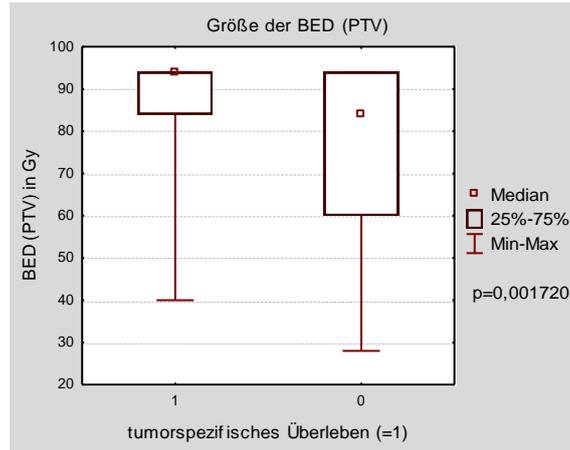
Zwischen den drei Behandlungsschemata ließen sich deutliche Unterschiede im tumorspezifischen Überleben erkennen. Die Nachsorge tumorspezifisch überlebten im

Patientenkollektiv, das mit 1 x 26 Gy auf 80% bestrahlt wurde 53,1%, in der Gruppe, die mit 3 x 12,5 Gy auf 65% behandelt wurde 45% und in der Gruppe, die mit einem anderen Behandlungsschema therapiert wurde nur 20%. Dies führt zu einem tumorspezifischen Überleben nach zwei Jahren von 41,5%, 30,7% und 25,5% ( $p=0,01059$ ).



**Grafik 32: Tumorspezifisches Überleben der Gruppe 2 in Abhängigkeit des Behandlungsschemas**

Den Einfluss der BED auf das CSS konnte man aus verschiedenen Sichtweisen betrachten. Teilte man das Patientenkollektiv einmal entsprechend der  $BED > 80$  Gy (hochdosiert) bzw.  $BED < 80$  Gy (niedrigdosiert) in zwei Gruppen ein, zeigte sich ein tendenzieller Einfluss auf das CSS, mit einem Vorteil auf Seiten der hochdosiert bestrahlten Gruppe ( $p=0,05245$ ). Testete man alle applizierten BED im Gruppenvergleich gegeneinander, ergab sich ein bedeutsamer Unterschied des CSS zwischen den acht Gruppen ( $p=0,03383$ ). In den Einzeltestungen der verschiedenen BED gegeneinander erwies sich aber kein Faktor als auffällig überlegen. Untersuchte man die BED der Patienten mit tumorspezifischem Überleben gegen die BED der Patienten, die tumorbedingt verstarben, zeigte sich eine wesentlich größere mediane BED von 94 Gy bei den überlebenden Patienten verglichen mit der medianen BED von 84 Gy der tumorbedingt verstorbenen Patienten ( $p=0,001720$ ).



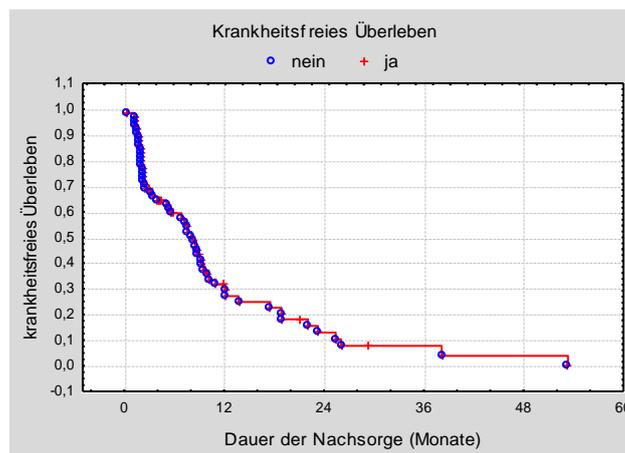
Grafik 33: Größe der BED in Abhängigkeit des tumorspezifischen Überlebens

Parameter	p-Wert					Test
	Gruppe 2	Metastasen	PT Stadium III	PT Stadium IV	Rezidive	
PT III vs PT IV vs Rezidiv vs Metastasen	0,07816					Lok-Rank
Altersgruppen alle	0,40906	0,67133	0,89920	<b>0,03984</b>	0,23646	Lok-Rank
<b>60-69 vs 70-79 Jahre</b>	<b>0,03113</b>			<b>0,01740</b>		
T-Stadium alle	0,63760		0,97555	0,22120		Lok-Rank
<b>T1 vs T2</b>				<b>0,04606</b>		
CTV	<b>0,000041</b>	<b>0,000061</b>	0,857143	0,791415	0,066667	MWU
CTV >= Median	<b>0,00315</b>	0,24015	0,63471	0,47582	0,27266	Lok-Rank
PTV	<b>0,001229</b>	<b>0,002019</b>	0,857143	1,0	0,183333	MWU
PTV >= Median	<b>0,01227</b>	0,15236	0,63471	0,47582	0,27266	Lok-Rank
Behandlungsschema gesamt	<b>0,01059</b>	0,18281	0,66027	0,71063	0,19521	Lok-Rank
<b>1 x 26 auf 80% vs Anderes</b>	<b>0,04088</b>					
BED alle	<b>0,03383</b>	0,17359	0,38610	0,57229	0,40527	Lok-Rank
BED >> 80Gy	<b>0,05245</b>	0,49352	0,15334	0,71299	0,08279	Lok-Rank
<b>BED</b>	<b>0,001720</b>					MWU

Tabelle 18: Signifikante Einflussfaktoren des CSS der Gruppe 2 und der Untergruppen

### 3.2.6. Krankheitsfreies Überleben (DFS – Disease-Free Survival)

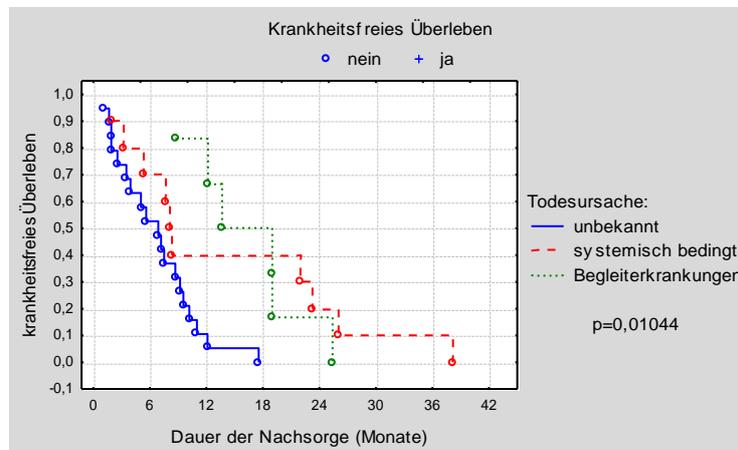
Bei der Analyse des krankheitsfreien Überlebens in dieser zweiten Gruppe mussten zunächst alle Patienten ausgeschlossen werden, die bereits bei Behandlungsbeginn einen weiteren systemischen Tumorbefall neben dem zu bestrahlenden Tumor aufwiesen. Von den 65 Fällen, die somit in die Betrachtung eingeschlossen wurden, überlebten zwölf (18,5%) die Nachsorge ohne einen Krankheitsprogress. Neun Patienten verstarben ohne einen Krankheitsprogress, 42 zeigten im Verlauf der Nachsorge einen systemischen Tumorprogress und zwei erlitten sowohl ein lokales Rezidiv als auch ein systemisches Fortschreiten ihrer Erkrankung, wobei das Ereignis, welches früher nach Therapiebeginn eintrat, als ausschlaggebend für ein Ausscheiden aus der krankheitsfreien Gruppe betrachtet wurde. Das krankheitsfreie Überleben betrug nach einem bzw. zwei Jahren 31,6% bzw. 12,9%.



**Grafik 34: Krankheitsfreies Überleben der Gruppe 2**

Betrachtete man die gesamte Auswertungsgruppe im Hinblick auf die Einflussfaktoren des krankheitsfreien Überlebens, zeigte sich kein Einflussfaktor als signifikant für das DFS. Fasste man nur die Patienten zusammen, die im Verlauf der Nachsorge verstarben, erwies sich die Todesursache als ausschlaggebend für die Dauer des krankheitsfreien Überlebens eines Patienten. Nur 10,5% der Patienten, deren Todesursache unbekannt war, überlebten ein Jahr krankheitsfrei im Vergleich zu 40% der systemisch bedingt verstorbenen Patienten und 83% der Patienten, die an einer Begleiterkrankung

verstarben ( $p=0,01044$ ). Das mediane DFS lag entsprechend bei 6,9 Monaten, 8,2 Monaten und 16,3 Monaten ( $p=0,0104$ ).



**Grafik 35: Krankheitsfreies Überleben der Gruppe 2 in Abhängigkeit der Todesursache**

In der Untergruppe der Metastasen erwiesen sich noch weitere Einflussfaktoren als signifikant für das DFS. Die Patienten, die krankheitsfrei überlebten, waren bei Behandlungsbeginn im Median um fünf Jahre älter (71 vs. 66 Jahre) als die ohne ein DFS ( $p=0,004288$ ).

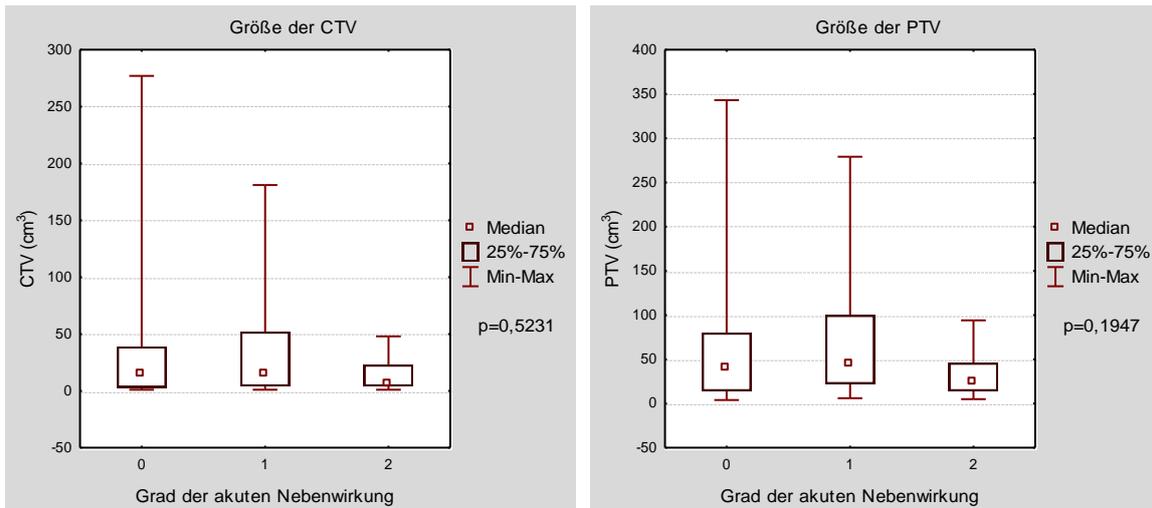
Betrachtete man die behandlungsbezogenen Faktoren, ergab sich ein Vorteil für die Gruppe der Patienten mit einem CTV  $>$  Median (= 7 cm<sup>3</sup>) mit einer DFS-Rate von 23,9% nach zwei Jahren gegenüber den Patienten mit einem CTV  $\leq$  Median mit einer DFS-Rate von 10% nach zwei Jahren ( $p=0,01292$ ). Im Einzelvergleich zwischen dem Behandlungsschema 1 x 26 Gy auf 80% und den anderen Schemata zeigte sich ein Nachteil für ein krankheitsfreies Überleben auf Seiten der Patienten, die mit 1 x 26 Gy auf 80% bestrahlt wurden. Sie hatten nach zwei Jahren eine DFS-Rate von 14,3% im Vergleich zu 40% in der Gruppe, die mit einem anderen Schema behandelt wurden ( $p=0,04025$ ).

Parameter	p-Wert		Test
	Gruppe 2	Metastasen	
Alter	0,058753	<b>0,004288</b>	MWU
Karnofsky-Index gesamt	0,26601	0,12360	Lok-Rank
Karnofsky-Index 90 vs 100		<b>0,03099</b>	
Todesursache gesamt	<b>0,01044</b>	<b>0,04580</b>	Lok-Rank
Unbekannt vs Begleiterkrankungen	<b>0,00049</b>	<b>0,00403</b>	
Unbekannt vs systemisch bedingt	<b>0,03842</b>	<b>0,03564</b>	
CTV > ≤ Median	0,39392	<b>0,01292</b>	Lok-Rank
Behandlungsschema gesamt	0,64267	0,16146	Lok-Rank
1 x 26 Gy auf 80% vs Anderes		<b>0,04025</b>	

Tabelle 19: Signifikante Einflussfaktoren des DFS der Gruppe 2

### 3.2.7. Nebenwirkungen

In den ersten sechs Monaten traten bei 31 (28,7%) der 108 Patienten nach der Bestrahlung akute Nebenwirkungen auf. 15,7% (n = 17) der Patienten zeigten eine Grad 1 Nebenwirkung in Form eines radiogenen Infiltrates, Husten oder eines Erythems. 2/3 der Zielvolumina lagen peripher in der Lunge, 22% lagen nahe der Thoraxwand und 11% waren zentral lokalisiert. 13% der Patienten (n = 14) hatten eine Grad 2 Nebenwirkung, wobei am häufigsten eine Strahlenpneumonitis (n = 8) diagnostiziert wurde, gefolgt von einer Belastungsdyspnoe (n = 3), einem Pneumothorax (n = 2) und einer radiogenen Ösophagitis (n = 1). 52% der Zielvolumina mit Grad 2 Nebenwirkungen lagen peripher, 29% lagen nahe der Thoraxwand und 19% zentral. Über 80% der Tumoren, die eine akute Nebenwirkung auf die Therapie zeigten, wurden mit 1 x 26 Gy auf 80% bzw. 3 x 12,5 Gy auf 65% bestrahlt. Verglich man die Größe der BED, mit der die Zielvolumina bestrahlt wurden, stellte man keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten ohne Nebenwirkungen und denen mit einer Grad 1 bzw. Grad 2 Nebenwirkung fest (p=0,5198). Betrachtete man das CTV und das PTV zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne akute Nebenwirkungen. Das mediane CTV und PTV der Patienten, die eine Grad 2 Nebenwirkung hatten, war mit 7 cm<sup>3</sup> bzw. 25 cm<sup>3</sup> sogar kleiner als das mediane CTV und PTV der Patienten ohne Nebenwirkung bzw. mit einer Grad 1 Nebenwirkung mit 14,5 cm<sup>3</sup> bzw. 15,5 cm<sup>3</sup> und 41,5 cm<sup>3</sup> bzw. 45 cm<sup>3</sup> (p=0,5231; p=0,1947).



**Grafik 36: Größe der CTV und PTV in Abhängigkeit des Nebenwirkungsgrades**

Eine späte Nebenwirkung, nach mehr als sechs Monaten post radiationem, trat bei 13% der Patienten (n = 14) auf. Zwölf Patienten (11%) entwickelten eine Nebenwirkung Grad 1-2, wobei sich diese als Pleuraerguss, Pneumonitis, Husten, Dyspnoe, Pneumothorax, sowie eine Grad 1 Blutung und eine Rippenfraktur zeigten. Sieben dieser Tumoren waren peripher lokalisiert, drei nahe der Thoraxwand und zwei zentral. Eine chronische Ösophagus-Ulzeration Grad 3 trat nach der Bestrahlung mit 4 x 7 Gy auf 65% eines zentral gelegenen Tumors auf, dessen PTV 144 cm<sup>3</sup> groß war. Ein Patient verstarb an den Folgen der Bestrahlung eines zentral gelegenen Tumors, als es zu einer tödlichen Blutung aus einer Pulmonalarterie kam (Grad 5 Nebenwirkung). Dieser Patient hatte bereits eine Strahlenvorbelastung der Lungenregion, die mit 3 x 10 Gy auf 65% stereotaktisch bestrahlt wurde. Sechs der Patienten mit einer Grad 1 bzw. 2 Nebenwirkung wurden mit einer Dosis von 1 x 26 Gy auf 80%, vier mit 3 x 12,5 Gy auf 65%, und je einer mit 3 x 10 Gy auf 65% bzw. 8 x 6 Gy auf 80% bestrahlt. Wie auch bei den akuten Nebenwirkungen zeigten sich im statistischen Test weder die BED noch das CTV bzw. PTV als signifikante Einflussfaktoren bezüglich des Auftretens einer Nebenwirkung (p=0,1508; p=0,1624; p=0,1092). Weder eine Bestrahlung als Boost noch eine Strahlenvorbelastung der behandelten Lungenregion löste vermehrte akute oder späte Nebenwirkungen aus.

## **4. Diskussion**

### **4.1. NSCLC im Stadium I / II**

#### **4.1.1. Lokale Kontrolle**

Die stereotaktische Bestrahlung von Patienten mit einem NSCLC im frühen Stadium erzielte hinsichtlich der lokalen Kontrolle sehr gute Resultate. Die lokalen Kontrollraten von 97% bzw. 84% nach einem bzw. drei Jahren sind durchaus mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar, deren lokale Kontrollraten zwischen 80% und 98% liegen [54-55, 57-59, 61, 69-81].

Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen der Bestrahlungsdosis und der lokalen Kontrolle. Patienten, die mit einer BED auf das PTV von mehr als 80 Gy therapiert wurden, erlitten keinen lokalen Tumorprogress. Patienten, die hingegen mit einer BED < 80 Gy bestrahlt wurden, erreichten nach einem bzw. drei Jahren lokale Kontrollraten von 92% bzw. 59%. Ähnliche Dosis-Wirkungsbeziehungen wurden bereits belegt [56, 73, 82-84]: In einer Studie von Onishi et al. [56] wurden 257 Patienten mit einem NSCLC im Stadium I (T1-2N0M0) stereotaktisch bestrahlt, wobei 215 Patienten mit einer BED appliziert auf das Isozentrum > 100 Gy und 42 Patienten mit einer BED < 100 Gy therapiert wurden. Die Patientengruppe mit einer BED > 100 Gy erreichte nach fünf Jahren mit 84,2% eine signifikant bessere lokale Kontrollrate, als die Patientengruppe, deren BED unter 100 Gy lag. Sie erzielten nach fünf Jahren lediglich eine lokale Kontrolle von 36,5% ( $p < 0,001$ ). Casamassima et al. [84] unterschieden in ihrer Studie, in der NSCLC im frühen Stadium (T1-3N0M0) und Lungenmetastasen stereotaktisch bestrahlt wurden, zwischen Patienten, die mit einer hohen BED auf das Isozentrum von 70-98 Gy bestrahlt wurden und Patienten, die mit einer mittleren BED von 50-70 Gy bzw. mit einer niedrigen BED von 30-50 Gy therapiert wurden. Es zeigte sich, dass eine hohe BED ein signifikant besseres Tumoransprechen (> 50%) von 73% ergab, als eine mittlere bzw. eine niedrige BED von 47% bzw. 54% ( $p < 0,05$ ). Zwar lassen sich diese Ergebnisse nicht direkt mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichen, da Casamassima keine lokalen Kontrollraten, sondern nur das lokale Tumoransprechen (> 50%) angibt, aber eine Dosis-Wirkungsbeziehung ist dennoch eindeutig belegt.

In einer Studie von Onimaru et al. [82] wurden 25 Patienten mit einem NSCLC im Stadium IA und 16 im Stadium IB mit einer Gesamtdosis von 40 Gy bzw. 48 Gy in vier Fraktionen therapiert. Auch hier konnte in der Gesamtgruppe hinsichtlich der lokalen Kontrolle ein Vorteil für die höher dosierte Bestrahlung mit 48 Gy gezeigt werden ( $p=0,0042$ ). Wurden die Stadien IA und IB einzeln betrachtet, konnte ein Einfluss der verabreichten Dosis auf die lokale Kontrolle nur bei den Patienten im Stadium IB beobachtet werden. Im Stadium IA gab es keinen signifikanten Unterschied in der lokalen Kontrollrate zwischen den Bestrahlungsdosen von 40 Gy bzw. 48 Gy. Weiterhin zeigten Onimaru et al., dass die lokale Kontrolle signifikant von der Tumorgroße beeinflusst wurde. Unabhängig vom Bestrahlungsschema lag die lokale Kontrollrate der T1 Tumoren deutlich über der Kontrollrate der T2 Tumoren ( $p=0,0373$ ). Einen ähnlichen Einfluss der Tumorgroße sieht man auch bei den Ergebnissen dieser retrospektiven Analyse. Zwar ist hier nicht das Tumorstadium ein signifikanter Faktor, der die lokale Kontrollrate beeinflusst ( $p=0,68449$ ), aber es besteht ein signifikanter Größenunterschied der klinischen Zielvolumina und der Planungszielvolumina der Tumoren, die lokal kontrolliert blieben und lokal rezidierten ( $p=0,027580$  bzw.  $p=0,023077$ ). Die lokale Rezidivrate erwies sich auch bei verschiedenen anderen Studien abhängig von der Tumorgroße, wobei jeweils der Vorteil auf Seiten der kleineren Tumoren lag. T1 Tumoren rezidierten lokal deutlich seltener als T2 Tumoren [69, 71, 82, 85-87].

Diese Tendenzen zeigen sich aber nicht nur bei Patienten, deren NSCLC im frühen Stadium mit einer stereotaktischen Strahlentherapie behandelt wurde, sondern auch bei Patienten, die sich einer konventionellen Radiotherapie bzw. einer chirurgischen Therapie unterzogen. Zwar sind die Ergebnisse der konventionellen Strahlentherapie der stereotaktischen Bestrahlung mit lokalen Kontrollraten von 30%-60% [88-94] klar unterlegen, aber auch bei der konventionellen Radiotherapie belegen Studien die Tatsache, dass die Höhe der Bestrahlungsdosis [45, 48, 95-98] und das Tumolvolumen [45, 88, 91, 95-96, 98-99] signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle des Tumors haben. Willner et al. [47] zeigten, dass Patienten, die mit einer Dosis über 60 Gy konventionell bestrahlt wurden, besser lokal kontrolliert blieben als Patienten, die nur eine Dosis von 60 Gy oder weniger erhielten ( $p<0,001$ ). Außerdem erreichte man bei kleinen Tumoren  $< 50 \text{ cm}^3$  eine signifikant höhere lokale Kontrolle als bei größeren Tumoren mit  $50\text{-}200 \text{ cm}^3$  bzw.  $> 200 \text{ cm}^3$ .

Die lokalen Kontrollraten der Chirurgie sind mit ca. 90 % [28, 44, 100] mit denen der stereotaktischen Bestrahlung vergleichbar. Auch bei der chirurgischen Therapie der NSCLC im frühen Stadium wurden immer wieder Zusammenhänge zwischen Tumorgröße und lokalem Tumorprogress deutlich [101].

In manchen Studien zur konventionellen RT [35, 47] wurde die Tumorhistologie und das Grading der Tumoren als beeinflussender Faktor für die lokale Kontrolle herausgestellt. Dies konnte allerdings in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. Es spielte auch keine entscheidende Rolle für die lokale Tumorkontrolle, ob die Tumoren histologisch untersucht wurden, oder ob die Diagnose allein über bildgebende Verfahren gestellt wurde ( $p=0,64888$ ).

#### **4.1.2. Systemische Kontrolle**

Von den insgesamt 16 systemischen Progressen dieser Patientengruppe traten zwei (5%) isoliert regional auf, zwölf (30%) als isolierte Fernmetastasen und bei zwei Fällen (5%) erlitten die Patienten sowohl ein regionales Rezidiv als auch eine Fernmetastasierung ihrer Tumorerkrankung. Diese Resultate liegen etwa im Bereich der Ergebnisse anderer Studien zur stereotaktischen Bestrahlung von NSCLC im Stadium T1-3N0M0: isolierte regionale Progresse traten mit einer Häufigkeit von etwa 4% - 6% auf [55-57, 71-72, 76-77, 81, 87]. Fernmetastasen isoliert stellte man bei ca. 9% - 20% fest [55-57, 69, 71-72, 76-77, 80-81, 87] und eine Kombination von regionalem Rezidiv und einer Fernmetastasierung fand man bei 2% - 15% aller Fälle [55, 57, 69, 72, 77, 80, 87].

Dennoch werden Unterschiede zwischen einzelnen Studien deutlich, wenn man beispielsweise die aktuellen Ergebnisse der regionalen Metastasierungsrate von 10% bzw. der Fernmetastasierungsrate von 35% mit denen von Fakiris [72], Lagerwaard [57], Zimmermann [81] und Bral [71] vergleicht, die jeweils bei 8% bzw. 12%, 9% bzw. 15%, 6% bzw. 16% und 5% bzw. 15% liegen. In diesen erwähnten Untersuchungen erhielten alle Patienten vor Behandlungsbeginn ein FDG-PET. Dies führte dazu, dass Patienten aus der Gruppe im frühen Tumorstadium T1-3N0M0 ausgeschlossen wurden, bei denen vor Behandlungsbeginn im FDG-PET bereits ein Lymphknotenbefall oder eine Fernmetastasierung zu erkennen war. Da ein FDG-PET

bei dem aktuellen Patientenkollektiv nicht routinemäßig zum Einsatz kam, könnte das eine Erklärung für die etwa doppelt so hohe Fernmetastasenrate dieser Gruppe sein.

Viney et al. [102] zeigten, dass 24% der untersuchten Patienten, die nach einem klinischen Staging ohne FDG-PET in ein Tumorstadium I oder II eingeteilt wurden, nach einem FDG-PET einem höheren Tumorstadium zugeordnet werden mussten. 22% wurden von einem Stadium II in ein Stadium III und 2% von einem Stadium II in ein Stadium IV hochgestuft. Auch in einer Studie von Kozower et al. [103] wurden 7,4% der klinisch untersuchten Patienten im Stadium IA nach einem FDG-PET in ein Stadium III oder IV eingeteilt.

Derselbe Trend wurde auch in chirurgischen Serien beobachtet [32, 100]. Eine histologische Aufarbeitung resezierter Lymphknoten von 181 Patienten mit einem NSCLC im Stadium I zeigte, dass 24% der Patienten (n = 44) zum Zeitpunkt der Operation bereits eine Mikrometastasierung in den ableitenden Lymphknotenregionen hatten. Tendenziell trat in dieser Studie eine Mikrometastasierung häufiger bei T2 als bei T1 Tumoren auf (p=0,0552). Bei den Patienten mit einem PE-CA erwies sich das T-Stadium sogar als signifikanter Einflussfaktor (p=0,0344) [104]. Auch Ishida et al. [105] belegten, dass mit zunehmender Tumorgöße die Wahrscheinlichkeit eines zusätzlichen Lymphknotenbefalls zunimmt. Tumoren, deren Durchmesser  $\leq 1$  cm betrug, hatten keinen Befall der ableitenden Lymphwege. 38% der untersuchten Tumoren mit einer Größe zwischen 2,1 cm und 3 cm zeigten hingegen einen Lymphknotenbefall.

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit ließ sich ebenfalls der bedeutende Einfluss des Tumolvolumens auf die systemische Tumorkontrolle darstellen. Das CTV und PTV der Tumoren, die systemisch fortschritten, lag im Median  $46 \text{ cm}^3$  und  $88 \text{ cm}^3$  über dem der Tumoren, die systemisch kontrolliert blieben. Auch bei Baumann et al. [69] traten systemische Progresse vermehrt bei größeren Tumoren, mit einer Rate von 41% bzw. 18% bei T2 bzw. T1, auf (p=0,027).

Auch bei der operativen Behandlung des NSCLC im Stadium I beeinflusste die Tumorgöße signifikant die Entstehung systemischer Progresse [44, 104]. In einer Studie von Martini et al. [44] wurden 598 Patienten mit NSCLC T1-2N0M0 operativ versorgt. Sowohl das T-Stadium als auch die Größe der Tumoren in Zentimetern wirkten sich prägnant auf den systemischen Progress der Tumoren aus.

In der statistischen Analyse erwies sich das Behandlungsschema 3 x 12,5 Gy auf 65% als weiterer signifikanter Faktor, der die systemische Kontrollrate positiv beeinflusst. Dies könnte aber dadurch bedingt sein, dass die Patienten, die mit diesem Schema behandelt wurden, ein signifikant kleineres CTV ( $p=0,0001$ ) aufwiesen als Patienten, die mit einem anderen Behandlungsschema therapiert wurden.

Obwohl in diesem Patientenkollektiv kein FDG-PET zum Einsatz kam, war die Rate isolierter regionaler Progression gering. Dies bestätigt die Annahme, dass auf eine elektive Lymphknotenbestrahlung bei der Bestrahlung NSCLC im Stadium I verzichtet werden kann [94, 106-108]. Aufgrund der hohen Bestrahlungsdosen, die bei der stereotaktischen Bestrahlung Anwendung finden, wäre ein Einschluss der ableitenden Lymphknotenregionen in das Bestrahlungsfeld im Hinblick auf die zu erwartenden Nebenwirkungen ohnehin schwer möglich.

#### **4.1.3. Gesamtüberleben**

Die Behandlung eines NSCLC im frühen Stadium mit stereotaktischen Bestrahlungen liefert Drei- bzw. Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 32-91% bzw. 17-47% [55-56, 58, 69-70, 72-73, 76-77, 79-82, 84]. Die chirurgische Therapie vergleichbarer Tumoren zeigt Fünf-Jahres-Überlebensraten von 41-75% [12, 44, 104] und eine konventionelle Bestrahlung 6-42% [43]. In dieser retrospektiven Analyse liegt das Gesamtüberleben nach drei und fünf Jahren bei 32% und 13% und ist sowohl vom Ausgangszustand der Patienten als auch von der Größe des Tumors abhängig.

Die Tumorausdehnung bzw. das Tumorstadium wurden bereits in chirurgischen Serien als wichtige prognostische Faktoren für die Überlebenszeit herausgearbeitet [30, 44, 104]. Nesbitt et al. [12] berichteten für das Stadium I von bis zu 20% höheren Fünf-Jahres-Überlebensraten für T1 Tumoren im Vergleich zu T2 Tumoren. Außerdem lebten Patienten mit kleineren Tumoren, unabhängig des jeweiligen T-Stadiums, bedeutend länger als Patienten mit größeren Tumoren. Naruke et al. [29] werteten die Daten von 3043 operativ versorgten Patienten hinsichtlich der Überlebenszeit entsprechend den klinischen und pathologisch verifizierten Stadien gemäß der UICC-Klassifikation von 1997 aus. Patienten im Stadium cIA bzw. pIA kamen auf ein Fünf-Jahres-Überleben von 71% bzw. 79% und Patienten im Stadium cIB bzw. pIB auf 44%

bzw. 60%, wobei sich in der statistischen Analyse jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Stadien IA und IB bestätigte.

Verschiedene Studien zur konventionellen Bestrahlung des NSCLC im frühen Stadium zeigten, dass auch bei dieser Therapiemethode die Tumorgröße bzw. das T-Stadium deutlich mit der Überlebenszeit korrelieren [90-92, 94, 96, 109-111].

Mit der stereotaktischen Bestrahlung von 75 Patienten zeigten Beitler et al. [70] ein Fünf-Jahres-Überleben von 24% für Patienten mit einem GTV  $< 65 \text{ cm}^3$ . In der Gruppe der Patienten mit einem GTV  $> 65 \text{ cm}^3$  überlebte hingegen kein Patient die ersten fünf Jahre nach Bestrahlung ( $p < 0,003$ ). Auch Nyman et al. [76] und Ricardi et al. [77] bestätigten den Zusammenhang eines kleineren Tumolvolumens mit einem längeren Gesamtüberleben. Wobei auch hier die Einteilung entsprechend der Tumolvolumina im statistischen Test signifikante Werte hervorbrachte und nicht eine Zuordnung entsprechend den T-Stadien.

Prognostische Relevanz für das Tumorstadium belegten andere Studien zur stereotaktischen Strahlentherapie [56, 58, 82]: Xia et al. [58] stellten einen Unterschied zwischen den Stadien I und II dar. In den Arbeiten von Onimaru et al. [82] und Onishi et al. [56] wurde jeweils der Unterschied zwischen den Tumorstadien IA und IB herausgestellt. Bei Onishi et al. [56] wurde allerdings nur in der Gruppe der Patienten, die medizinisch operabel waren, aber eine Operation verweigerten, dieser Überlebensvorteil für Tumore im Stadium IA gezeigt. Weiterhin bestätigten sie für Patienten, die mit einer höheren Bestrahlungsdosis behandelt wurden, signifikant höhere Fünf-Jahres-Überlebensraten. Lag die BED bei 100 Gy oder darüber, wurde eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 53,9% erreicht, für eine BED unter 100 Gy lag sie nur bei 19,7%. Patienten, deren allgemeiner Gesundheitszustand stabil war, die aber eine Operation verweigerten, erzielten nach fünf Jahren eine Überlebensrate von 64,8%, inoperable Patienten von 35% ( $p < 0,001$ ). Das beste Fünf-Jahres-Überleben von 72,3% erreichten operable Patienten im Stadium IA, die mit einer BED  $\geq 100 \text{ Gy}$  therapiert wurden.

Zwar konnten in dieser aktuellen Arbeit weder die Bestrahlungsdosis noch das Bestrahlungsschema als wichtige Einflussfaktoren für das Überleben bestätigt werden ( $p = 0,47590$ ;  $p = 0,09118$ ), aber der Gesundheitszustand der Patienten erwies sich, wie auch bei Onishi [56], als bedeutend für das Gesamtüberleben. Patienten mit einem Karnofsky-Index von 100, d.h. mit einem sehr guten Leistungszustand vor

Therapiebeginn, wiesen nach drei Jahren ein signifikant besseres Gesamtüberleben mit 100% auf als Patienten mit einem Karnofsky-Index von 70 oder 80, deren Drei-Jahres-Überleben bei 34% und 13% lag. Auch Takeda et al. [79] und Uematsu et al. [80] deuteten in ihren Studien darauf hin, dass sich die medizinische Operabilität eines Patienten positiv auf dessen Überlebenszeit auswirkt, auch wenn sie keine statistische Signifikanz nachweisen konnten.

Auch bei der Chirurgie und der konventionellen Bestrahlung gibt es Studien, die auf den Einfluss des Leistungszustandes eines Patienten auf seine Überlebenszeit hinweisen. In einer Studie von Ginsberg et al. [100] zeigte sich der Karnofsky-Index der chirurgisch therapierten Patienten im klinischen Stadium T1N0M0 neben dem Alter als einziger prognostisch signifikanter Faktor für das Überleben. Jeremic et al. [93] wiesen in einer multivariaten Analyse für konventionell bestrahlte Patienten ein wesentlich besseres Überleben der Patienten mit einem höheren Karnofsky-Index nach. Dies zeigt, dass die Patientenselektion an sich bereits Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse hat. Wählt man ein Patientenkollektiv aus, das zu Behandlungsbeginn schon eine reduzierte Lebenserwartung aufgrund hohen Alters oder multipler Begleiterkrankungen hat, fällt das Gesamtüberleben bei gleicher Behandlung sicherlich schlechter aus, verglichen mit einem jüngeren und medizinisch fitteren Patientenkollektiv.

Das aktuelle Patientenkollektiv hatte zu Behandlungsbeginn einen medianen Karnofsky-Index von 70. Im Verlauf der Nachsorge verstarben zwölf der 40 Patienten nachweislich an ihren Begleiterkrankungen, was einem Anteil von 30% aller Patienten dieser Gruppe entspricht. In Studien, in denen das Drei-Jahres-Überleben mit 57% [77] und 75% [58] deutlich höher als das dieser Analyse mit 32% war, starben entsprechend nur 13% bzw. 5% aller Patienten an ihren Begleiterkrankungen.

#### **4.1.4. Tumorspezifisches Überleben**

Im Verlauf der Nachsorge verstarben 26 der 40 Patienten. Die Todesursache war bei sieben Patienten das NSCLC, bei zwölf Begleiterkrankungen und bei sieben war die Todesursache nicht bekannt. Sowohl die Patienten, die an ihren Begleiterkrankungen verstarben als auch die Patienten, die lebend aus der Nachsorge ausschieden, wurden für die Berechnungen des CSS zensiert. Da alle unbekanntes Todesursachen dem Tod

durch das NSCLC zugeschrieben wurden, wurde somit das ungünstigste Ergebnis berechnet. Dies schlägt sich in den erreichten CSS-Raten nieder. Nach einem, drei und fünf Jahren betrug das CSS 84%, 51% und 21%. Andere Studien zur stereotaktischen Bestrahlung berichten von höheren CSS-Raten nach einem Jahr zwischen 88% und 96% [69, 76, 81], nach drei Jahren von 53% - 88% [54, 69, 72, 76-77, 80-82] und nach fünf Jahren zwischen 41% und 73% [56, 76].

Takeda et al. [79] zeigten in ihrer Studie, dass das CSS der Patienten in einem operablen Zustand, d.h. ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen, gleich dem Gesamtüberleben der Patientengruppe ist. Sie hatten nach drei Jahren eine CSS-Rate und Gesamtüberlebensrate von jeweils 91%. Inoperable Patienten dieser Studie hingegen erreichten nach drei Jahren ein CSS und Gesamtüberleben von 94% und 77%. Auch Grills et al. [112] bestätigten für ihr Patientenkollektiv, dass das Gesamtüberleben nach 30 Monaten nach einer chirurgischen Therapie zwar signifikant höher war als nach einer stereotaktischen Bestrahlung, aber das CSS der inoperablen und stereotaktisch bestrahlten Patienten war mit 93% nur um einen Prozentpunkt geringer als das CSS operabler Patienten.

Dies zeigt, dass inoperable Patienten nicht häufiger an ihrer Tumorerkrankung versterben als operable Patienten, sondern an den Begleiterkrankungen, durch die sie für eine Operation nicht in Frage kommen. Damit bestätigt sich, dass man Studien zur stereotaktischen Bestrahlung, bei denen zum größten Teil inoperable Patienten behandelt werden, hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht mit Studien zur chirurgischen Therapie der entsprechenden Tumorstadien vergleichen kann. Das Gesamtüberleben inoperabler Patienten wird immer schlechter ausfallen als das operabler, da sie aufgrund ihrer Begleiterkrankungen von vornherein eine schlechtere Lebenserwartung haben als Patienten, die keine gesundheitlichen Nebenerkrankungen aufweisen. Beispielsweise haben Patienten, die an einer schweren COPD leiden, durch die sie, im Falle einer zusätzlichen Erkrankung an einem Bronchialkarzinom, als inoperabel eingestuft werden würden, eine drastisch schlechtere Zehn-Jahres-Überlebensrate als ein gesundes Vergleichskollektiv [113].

#### 4.1.5. Krankheitsfreies Überleben

Vier der 14 Patienten, die die Nachsorge überlebten, hatten einen lokalen bzw. systemischen Progress ihrer Tumorerkrankung. Somit zeigten insgesamt zehn Patienten ein krankheitsfreies Überleben, was zu einer DFS-Rate nach einem, zwei, drei bzw. fünf Jahren von 48%, 27%, 23% bzw. 11% führte. Im Median schieden die Patienten lebend und krankheitsfrei 20 Monate (2,4 – 43,9 Monate) nach Behandlungsbeginn aus der Nachsorge aus. In der gesamten Gruppe war die mediane Nachbeobachtungszeit 13 Monate. In anderen Studien zur stereotaktischen Bestrahlung wurden DFS-Raten zwischen 63-72% nach zwei Jahren und 48-77% nach drei Jahren für NSCLC im Stadium T1-3N0M0 erzielt [55, 57, 69, 71, 75, 77, 79]. Dieser doch deutliche Unterschied der DFS-Raten könnte dadurch bedingt sein, dass in diesen erwähnten Studien ein FDG-PET für das genaue Staging zum Einsatz kam. Der Vorteil dieser Untersuchungsmethode wurde bereits im Abschnitt über die systemische Kontrolle dargelegt. Wie auch bei der systemischen Kontrolle beeinflusst ein ungenaues Staging das Ergebnis für das krankheitsfreie Überleben negativ.

Patienten mit einem Adeno-CA hatten hinsichtlich des DFS Vorteile gegenüber den anderen Tumorhistologien ( $p=0,04736$ ). Sie wiesen nach zwei Jahren ein DFS von 49% auf, verglichen mit einer DFS-Rate von 9% und 22% für PE-CA und Tumoren mit unbekannter Histologie. Die Strahlenvorbelastung des stereotaktisch bestrahlten Lungenabschnittes erlangte in der statistischen Analyse ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,04803$ ). Die zwei betroffenen Patienten mit vorbelasteter Lungenregion schieden beide lebend ohne Tumorprogress aus der Nachsorge aus.

Patienten, die krankheitsfrei und lebend aus der Nachsorge ausschieden, hatten im Median ein wesentlich kleineres Bestrahlungsvolumen als Patienten, die während der Nachsorge verstarben bzw. ein Fortschreiten der Erkrankung aufzeigten. Das CTV war im Median um  $44 \text{ cm}^3$  und das PTV um  $63 \text{ cm}^3$  kleiner ( $p=0,000579$ ;  $p=0,002996$ ). Das T-Stadium hob sich in der Analyse nicht als einflussreich hervor. In einer Studie von Lagerwaard et al. [57], bei der ein FDG-PET bei allen 206 Patienten Anwendung fand, betrug das krankheitsfreie Überleben nach einem bzw. zwei Jahren für T1 Tumoren 88% bzw. 81% und für T2 Tumoren entsprechend 76% bzw. 54% ( $p=0,002$ ).

#### 4.1.6. Nebenwirkungen

In der Patientengruppe traten akute und späte Nebenwirkungen sehr selten auf. Es wurde kein Fall mit einer Nebenwirkung Grad 3 oder höher, entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0, beobachtet. Innerhalb der ersten sechs Monate nach Bestrahlung traten Grad 2 Nebenwirkungen bei acht der 40 Patienten (20%) auf und eine Grad 1 Nebenwirkung bei drei Patienten (7,5%). Alle drei Patienten, die eine akute Nebenwirkung Grad 1 zeigten, erholten sich innerhalb der ersten sechs Monate wieder. Ein Patient mit einer Belastungsdyspnoe Grad 2 zeigte auch noch nach sechs Monaten Symptome dieser strahleninduzierten Nebenwirkung. Fünf Patienten entwickelten erst nach sechs Monaten eine Nebenwirkung Grad 1 (n=4) bzw. Grad 2 (n=1). Diese geringe Anzahl an schweren Nebenwirkungen wird in vielen Studien zur stereotaktischen Strahlentherapie bestätigt. Meist liegt der Anteil der Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 bei unter 5% [57-58, 75-77, 79, 114-117].

Abweichend davon berichteten Timmerman et al. in einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2006 [59] über schwere Nebenwirkungen nach stereotaktischer Bestrahlung inoperabler Patienten mit einem NSCLC im Stadium I. Patienten mit T1 Tumoren erhielten eine Dosis von 3 x 20 Gy, Patienten mit T2 Tumoren 3 x 22 Gy. Acht der insgesamt 70 Patienten (11,4%) bildeten nach einem bis 25 Monaten nach der Therapie eine strahleninduzierte Nebenwirkung Grad 3-4 aus. Sechs Patienten (8,6%) entwickelten im Verlauf der Nachsorge eine tödliche Nebenwirkung, die sich auf die Bestrahlung zurückführen ließ. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse war die Tumorlokalisierung ein bedeutsamer Faktor hinsichtlich des Auftretens schwerer Nebenwirkungen ( $p=0,004$ ). 83% der Patienten mit peripher gelegenen Tumoren waren nach zwei Jahren nebenwirkungsfrei, verglichen mit nur 54% der Patienten mit zentraler Tumorlokalisierung. Für die 53 Patienten, deren Daten von Timmerman et al. vollständig erfasst werden konnten, zeigte sich auch das GTV als Faktor mit Einfluss auf die auftretenden Nebenwirkungen. Patienten mit einem GTV  $> 10$  mL hatten ein achtfach erhöhtes Risiko, an schweren Nebenwirkungen (Grad 3-5) zu erkranken als Patienten mit einem kleineren GTV ( $p=0,017$ ). In dieser Arbeit waren weder die akuten noch die späten Nebenwirkungen von der Tumorlage abhängig. Einzig bei den Nebenwirkungen, die nach mehr als sechs Monaten nach Bestrahlung auftraten, zeigte sich, dass die Größe des PTV und CTV bei Patienten mit Grad 1

Nebenwirkungen deutlich größer waren als die der Patienten ohne oder mit einer Grad 2 Nebenwirkung.

Fakiris et al. [72] berichteten über 70 Patienten mit einem NSCLC im Stadium I, die mit den gleichen Bestrahlungsschemata behandelt wurden, die auch bei Timmerman [59] für die jeweiligen T-Stadien zum Einsatz kamen. Auch hier traten schwere Nebenwirkungen relativ häufig auf. Fünf der 48 Patienten (10,4%), deren Tumor peripher lokalisiert war und sechs der 22 Patienten (27,3%) mit zentraler Tumorlokalisation zeigten eine Nebenwirkung  $\geq$  Grad 3. Allerdings konnte hier kein signifikanter Unterschied zwischen zentralen und peripheren Tumoren nachgewiesen werden ( $p=0,088$ ).

McGarry et al. [87] definierten in ihrer Dosisfindungsstudie für NSCLC im frühen Stadium eine maximal tolerable Dosis. Im Stadium IA wurde diese für eine Bestrahlung mit 3 x 20 Gy nicht erreicht. Im Stadium IB hingegen zeigten drei der fünf Patienten, die mit 3 x 24 Gy therapiert wurden eine Nebenwirkung  $\geq$  Grad 3. Somit wurde für dieses Stadium eine Dosis von 3 x 22 Gy als maximal tolerable Dosis festgelegt. Es wurden keine Angaben zur Tumorlokalisation in dieser Studie gemacht. In den drei erwähnten Studien wurden die Tumoren, unabhängig ihrer Lokalisation, mit den gleichen Schemata bestrahlt.

Lagerwaard et al. [57] hingegen passten für NSCLC im Stadium I das Bestrahlungsschema entsprechend der Tumorposition an. Zentrale Tumoren erhielten eine Dosis von 8 x 7,5 Gy auf 80%, periphere Tumoren wurden mit 3 x 20 Gy bzw. 5 x 12 Gy bestrahlt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten traten bei nur 3% aller Patienten schwere Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 auf. Drei Jahre später berichtete Haasbeek et al. [118] über weiterhin geringe Nebenwirkungen für 63 Patienten, deren zentral gelegene Tumoren mit 8 x 7,5 Gy bestrahlt wurden. Es traten vier Grad 3 Nebenwirkungen (6%) auf und keine Toxizität Grad 4 oder 5. Ein Vergleich dieser 63 Patienten mit einem Patientenkollektiv, deren Tumoren peripher lagen und die eine Bestrahlung mit einer geringeren Fraktionierung und höheren Einzeldosis erhielten, brachte weder für die lokale Tumorkontrolle noch für das Gesamtüberleben signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hervor. Das Überleben der Patienten mit zentraler Tumorposition war sogar tendenziell besser als das der Gruppe mit peripheren Tumoren ( $p=0,09$ ). Ein höher fraktioniertes Bestrahlungsschema mit geringeren

Einzel Dosen scheint demnach für zentral gelegene Tumoren vorteilhafter bezüglich auftretender Nebenwirkungen.

Ein Aspekt, der in die Therapieentscheidung mit einfließt, ist die Lungenfunktion eines Patienten. Viele Patienten, die als inoperabel eingestuft werden, werden dies aufgrund ihrer schlechten Lungenfunktion zu Behandlungsbeginn. Nach einer chirurgischen Therapie ist mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion zu rechnen [119-120]. Verschiedene Studien zur stereotaktischen Bestrahlung befassten sich mit dem Einfluss der Bestrahlung auf die Lungenfunktion. Sie fanden heraus, dass eine stereotaktische Bestrahlung keinen negativen Einfluss auf die Lungenfunktion der Patienten hat [121-122]. In der Arbeit von Ohashi et al. [123] zeigte sich sogar ein signifikanter Anstieg der CO-Diffusionskapazität und der Sauerstoffsättigung der Patienten nach Bestrahlung.

## **4.2. Lokal fortgeschrittenes NSCLC und Metastasen**

### **4.2.1. Lokale Kontrolle**

Die lokale Kontrollrate der fortgeschrittenen Stadien des NSCLC, der Rezidive und der Lungenmetastasen stellte sich ähnlich gut dar wie in der Gruppe der frühen Stadien des NSCLC. Nach einem bzw. drei Jahren betrug die lokale Kontrollrate 92% bzw. 84%. Insgesamt rezidierten zehn der 146 stereotaktisch bestrahlten Tumoren, was einer Rate von 6,8% entspricht. Acht der 111 Metastasen (7%), einer der PT im Stadium III (14%) und ein Primärtumor im Stadium IV (6%) zeigten im Verlauf der Nachsorge einen lokalen Progress. In der Literatur, die sich mit den fortgeschrittenen Stadien der NSCLC und den Lungenmetastasen befasst, wird von Anteilen rezidivierter Tumoren zwischen 2% und 17% berichtet [74, 78, 83, 124-128].

Onimaru et al. [129] bestrahlten ihre Patientengruppe, die sowohl Patienten mit einem NSCLC (n = 20) als auch mit Lungenmetastasen (n = 26) umfasste, entweder mit 48 Gy oder 60 Gy. Die lokale Kontrollrate nach drei Jahren betrug in der Gesamtgruppe 80,4%. Die Rezidive traten allerdings nur in der Gruppe der Patienten auf, die mit der niedrigeren Dosis bestrahlt wurden (p=0,0435). Ebenfalls einen positiven Effekt einer höheren Bestrahlungsdosis beschrieben Hara et al. [124] mit der stereotaktischen Einzeitbestrahlung von fünf NSCLC und 18 Metastasen mit 20-30 Gy. Tumoren, die mit einer Dosis unter 30 Gy therapiert wurden, hatten nach einem Jahr eine lokale

Kontrollrate von 63%. Eine Dosis von 30 Gy lieferte hingegen eine lokale Kontrollrate von 88%.

Auch für diese Patientengruppe konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich der lokalen Kontrolle nachgewiesen werden. Die lokale Kontrollrate der Gesamtgruppe wurde zum einen von der Höhe der BED und zum anderen vom Behandlungsschema beeinflusst. Betrug die BED über 80 Gy, lag die lokale Kontrollrate nach zwei Jahren bei 94%, bei einer BED unter 80 Gy dagegen betrug sie nur 70% ( $p=0,00023$ ). Auch die beiden hochdosierten Bestrahlungsschemata von 1 x 26 Gy bzw. 3 x 12,5 Gy waren den anderen Bestrahlungsschemata im lokalen Ansprechen der Zielvolumina überlegen ( $p=0,00162$ ). Eine Abhängigkeit der lokalen Kontrolle von der Höhe der Bestrahlungsdosis bei der stereotaktischen Strahlentherapie wurde im Laufe der letzten Jahre nicht nur für primäre Lungentumoren und Metastasen, sondern auch für Tumoren anderer Lokalisationen nachgewiesen [52, 130].

In der Untergruppe der Metastasen war noch zusätzlich die Größe des CTV ein wesentlicher Einflussfaktor für das Auftreten eines lokalen Progresses ( $p=0,045671$ ). In der Gesamtgruppe wurde im statistischen Test keine Signifikanz für die Größe des CTV erreicht ( $p=0,102775$ ), wobei das mediane CTV der rezidierten Tumoren mit 20 cm<sup>3</sup> doch tendenziell größer war als das CTV der kontrollierten Zielvolumina mit 12 cm<sup>3</sup>.

Eine Tendenz hinsichtlich einer besseren lokalen Kontrolle kleinerer Lungenmetastasen zeigten Hof et al. [131]. Milano et al. [132] berichteten in ihrer Studie über die stereotaktische Bestrahlung von Metastasen verschiedenen Ursprungs und Lokalisation sogar von einer signifikant besseren lokalen Kontrolle kleinerer Tumolvolumina ( $p=0,007$ ).

Eine lokale Kontrolle metastasierter Primärtumoren bzw. eine lokale Kontrolle von Lungenmetastasen sollte nicht nur im Hinblick auf eine längere Überlebenszeit [50, 133], sondern auch in palliativer Intention angestrebt werden. Durch eine Kontrolle des lokalen Tumorwachstums kann eine daraus resultierende Symptomatik begrenzt werden. Nakagawa et al. [126] erreichten beispielsweise bei 15 Patienten mit 21 Lungenmetastasen und einem NSCLC nach einer Einzeitbestrahlung mit 15 bis 25 Gy eine lokale Kontrolle von 95%. In elf Fällen wurde die Behandlung in palliativer Intention durchgeführt und erreichte bei allen Patienten nach einer bis zwei Wochen eine deutliche Linderung der bestehenden Beschwerden.

#### **4.2.2. Systemische Kontrolle**

In dieser Patientengruppe wurden in die Betrachtung der systemischen Kontrollrate nur 65 der insgesamt 146 Zielvolumina eingeschlossen, da die anderen Tumoren neben dem zu behandelnden Zielvolumen einen nicht kontrollierten Primärtumor oder noch weitere nicht behandelte Metastasen aufzeigten. Sie waren somit bereits zu Behandlungsbeginn nicht systemisch kontrolliert. 45 Patienten (69,2%) entwickelten im Verlauf der Nachsorge ein systemisches Fortschreiten ihrer Erkrankung. Im Median trat ein systemischer Progress nach 5,2 Monaten (0,4-53,3 Monate) auf. Es zeigten sich ein isoliert regionaler Progress (1,5%), 39 isolierte Fernmetastasen (60%) und fünf Patienten (7,7%) hatten sowohl ein regionales Rezidiv als auch eine Fernmetastasierung. Insgesamt fällt die systemische Kontrollrate der Patienten der Gruppe 2 schlechter aus als die der Gruppe 1. Mit Ausnahme von drei Patienten der Gruppe 2 hatte bei allen die Tumorerkrankung bereits zu Behandlungsbeginn begonnen, lymphogen oder hämatogen zu metastasieren. Dies stellt von vornherein eine schlechte Ausgangssituation für eine systemische Kontrolle dar.

Rusthoven et al. [78] berichteten von 38 Patienten mit 63 stereotaktisch bestrahlten Lungenmetastasen, von denen 63% im Verlauf der Nachsorge eine Fernmetastasierung ihrer Erkrankung entwickelten. Okunieff et al. [128] zeigten eine regionale Progressrate mit und ohne Fernmetastasen von 40% ihrer in kurativer Intention behandelten Patienten und einer isolierten Fernmetastasierung von 23%.

#### **4.2.3. Gesamtüberleben**

In verschiedenen Studien zur stereotaktischen Bestrahlung werden für Patienten mit Lungenmetastasen Gesamtüberlebensraten nach einem, zwei bzw. drei Jahren von 70-85%, 33-65% bzw. 25-48% erreicht [61, 74, 84, 128, 131, 134]. Die Überlebensraten der Patienten dieser Arbeit liegen entsprechend bei 69%, 32% bzw. 17%.

Die Gruppe 2 setzte sich aus vier verschiedenen Patientenkollektiven zusammen. Den größten Anteil von 69% machten Patienten mit Lungenmetastasen aus. Ihr Ein-, Zwei- und Drei-Jahresüberleben lag bei 75%, 35% und 17%. Die Patienten mit einem metastasierten Primärtumor stellten die zweitgrößte Untergruppe mit 16% dar. Sie hatten Überlebensraten nach ein, zwei und drei Jahren von 71%, 33% und 33%. Die

Untergruppen der Rezidivpatienten (9%) und der Patienten mit einem NSCLC im Stadium III (6%) schnitten in der statistischen Analyse der Überlebenszeiten signifikant schlechter ab ( $p=0,03557$ ). Ihr Ein- und Zwei-Jahresüberleben lag bei 30% und 15% bzw. bei 17% und 0%.

Die Studien von Casamassima et al. [84] und Lee et al. [74] befassten sich ebenfalls mit Patienten mit Lungenmetastasen und NSCLC, sie konnten aber keine statistisch prägnanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Überlebensraten feststellen.

Weitere einflussreiche Faktoren waren in der statistischen Analyse das Alter, der Karnofsky-Index, die Todesursache, die Größe des CTV und PTV, die Strahlenvorbelastung, das Behandlungsschema sowie die BED. Drei dieser Einflussfaktoren unterschieden sich signifikant innerhalb der vier Untergruppen, wobei der Vorteil für das Überleben immer auf Seiten der Patienten mit Lungenmetastasen und metastasierten Primärtumoren lag. So war zum einen die mediane BED der metastasierten Primärtumoren und der Metastasen mit 84 Gy und 94 Gy höher als die der fortgeschrittenen PT und der Rezidive mit 82 Gy und 80,5 Gy ( $p<0,001$ ) und zum anderen war das CTV und das PTV der Patienten mit Lungenmetastasen mit  $7\text{ cm}^3$  und  $29\text{ cm}^3$  deutlich kleiner als das der anderen Patienten (jeweils  $p<0,001$ ).

Die Altersgruppen und der Karnofsky-Index zeigten sich nur in den Einzeltestungen der Untergruppen gegeneinander als statistisch signifikante Werte. Während in den Altersgruppen der Überlebensvorteil auf Seiten der jüngeren Patienten im Alter zwischen 60 und 69 Jahren gegenüber dem älteren Patientenkollektiv zwischen 70 und 79 Jahren lag ( $p=0,03831$ ), waren die Patienten mit einem Karnofsky-Index von 70 den Patienten mit einem Karnofsky-Index von 80 und 100 klar unterlegen ( $p=0,04071$  bzw.  $p=0,02940$ ). Der Einfluss des Alters auf das Überleben fand zuvor bereits in Studien zur Chirurgie der Lungenmetastasen Erwähnung [135]. In einer Übersichtsarbeit von Davidson et al. [49] wird das Alter allerdings nur in der univariaten Analyse als signifikant für das Überleben beschrieben.

Bei der Testung der Todesursachen wurden sowohl in der Gesamtanalyse als auch in der Einzelanalyse der Gruppen gegeneinander signifikante Werte erreicht. Patienten, deren Todesursache nicht bekannt war, hatten die kürzesten Überlebenszeiten im Vergleich zu den Patienten, die am Tumor bzw. an Begleiterkrankungen verstarben. Nach zwei Jahren lagen die Überlebensraten entsprechend bei 8%, 20% bzw. 44%. Zwischen den drei Gruppen war kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters der

Patienten, des Karnofsky-Index, der Größe der Tumoren oder der Höhe der BED festzustellen.

Patienten mit einer Strahlenvorbelastung der betroffenen Lungenregion verstarben deutlich früher als nicht vorbelastete Patienten ( $p=0,04605$ ). Nach einem Jahr betrug die Überlebensraten entsprechend 50% und 73%. Hier ist auffällig, dass sowohl das CTV als auch das PTV bei den Patienten mit Vorbestrahlung größer waren als bei den Patienten ohne Vorbelastung. Die entsprechenden Medianwerte der vorbelasteten Patienten lagen mit 23 und 68 cm<sup>3</sup> wesentlich über denen der nicht vorbelasteten Patienten mit 11 und 34,5 cm<sup>3</sup> ( $p=0,012285$  bzw.  $p=0,035839$ ). Außerdem ist zumindest für frühe Stadien des NSCLC nachgewiesen, dass ein Tumorrezidiv nach einer Bestrahlung signifikant mit einem kürzeren Überleben korreliert [97]. Dieser Fall trifft für zehn der 22 vorbestrahlten Patienten zu.

Sowohl die Größe des CTV als auch des PTV erwiesen sich in den Analysen als Einflussfaktoren für das Überleben, wobei der Vorteil auf Seiten der kleineren Tumoren lag. Auch Milano et al. [132] gingen in ihrer Arbeit über Patienten mit bis zu fünf Metastasen verschiedener Primärtumoren und Tumorlokalisationen auf den Einfluss des GTV auf das Überleben ein. Ein kleineres GTV korrelierte in der multivariaten Analyse hochgradig mit einem besseren Überleben ( $p=0,006$ ).

Auch die beiden hochdosierten Behandlungsschemata 1 x 26 Gy und 3 x 12,5 Gy lieferten bessere Überlebensraten als die anderen Bestrahlungsschemata ( $p=0,01537$ ). Entsprechend zeigte sich auch, dass Patienten, die die Nachsorge überlebten, mit einer höheren BED bestrahlt wurden. Auch Casamassima et al. [84] wiesen ein signifikant besseres Überleben ihrer Patienten nach, die mit einer höheren BED bestrahlt wurden.

Hof et al. [131] stellten in ihrer Studie über Patienten mit Lungenmetastasen ein besseres Gesamtüberleben für Patienten heraus, die keinen systemischen Progress entwickelten. In einer Studie der International Registry of Lung Metastases [136] wurde ebenfalls nachgewiesen, dass Patienten nach Metastasektomie ein längeres Überleben aufzeigten, je länger nach Therapiebeginn die Erkrankung systemisch kontrolliert blieb. Dies konnte in dieser Arbeit nicht gezeigt werden ( $p=0,61328$ ). Auch die lokale Kontrolle beeinflusste das Überleben der Patienten nicht signifikant ( $p=0,45452$ ).

#### 4.2.4. Tumorspezifisches Überleben

Von 108 Patienten verstarben acht an Begleiterkrankungen, 23 an ihrer Tumorerkrankung und bei 41 blieb die Todesursache unbekannt. Die unbekanntes Todesursachen wurden für die Berechnungen des tumorspezifischen Überlebens dem Tod durch Tumorerkrankung zugeordnet. Somit wiesen insgesamt 43 Patienten ein tumorspezifisches Überleben auf. Nach zwei Jahren ergab sich eine CSS-Rate von 33,4%.

Anders als beim Gesamtüberleben unterschieden sich die vier Untergruppen nicht signifikant in ihren tumorspezifischen Überlebensraten. Signifikante Einflussfaktoren waren das Alter, das CTV und PTV, das Behandlungsschema und die Höhe der BED. Jüngere Patienten der Altersgruppe 60-69 Jahre hatten ein besseres CSS als ältere Patienten der Altersgruppe 70-79 Jahre. Außerdem lag der Vorteil auf Seiten der Patienten mit einem kleineren CTV und PTV, sowie auf Seiten der Patienten, die mit einem der beiden hochdosierten Bestrahlungsschemata 3 x 12,5 Gy bzw. 1 x 26 Gy behandelt wurden. Patienten, die tumorspezifisch überlebten, wurden im Median mit einer signifikant höheren BED bestrahlt.

Onimaru et al. [129] berichteten über ein tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben ihrer stereotaktisch bestrahlten Patienten mit Lungenmetastasen nach zwei Jahren von jeweils 49%. Patienten mit einem NSCLC im Stadium I hatten entsprechend eine CSS-Rate und Gesamtüberlebensrate nach zwei Jahren von 54% und 42%.

In der zweiten Gruppe dieser Arbeit besteht ebenso ein gewisse Ähnlichkeit des tumorspezifischen Überlebens mit dem Gesamtüberleben der Patienten. Nach einem und zwei Jahren lag das CSS bei 71% und 33% und das Gesamtüberleben bei 69% und 32%. Außerdem sind alle Faktoren, die das tumorspezifische Überleben signifikant beeinflussen, auch signifikante Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens. Insgesamt sind nur 11% aller Todesfälle der Gruppe 2 auf Begleiterkrankungen zurückzuführen. Bei den Patienten der ersten Gruppe mit einem NSCLC im frühen Stadium lag die CSS-Rate nach einem Jahr mit 84% deutlich über der Gesamtüberlebensrate mit 67%. Dieser Unterschied zwischen Gesamtüberlebensrate und CSS-Rate in der ersten Gruppe lässt sich darauf zurückführen, dass 46% der Todesfälle durch Begleiterkrankungen bedingt waren. Sie wurden somit für die Berechnungen des CSS zensiert.

#### 4.2.5. Krankheitsfreies Überleben

Alle 20 Tumoren, die im Verlauf der Nachsorge systemisch kontrolliert blieben, blieben auch lokal kontrolliert. Acht dieser systemisch und lokal kontrollierten Patienten verstarben während der Nachsorge. Somit überlebten 11% der insgesamt 108 Patienten die Nachsorge krankheitsfrei. Patienten, deren Todesursache unbekannt war, schieden am schnellsten nach Behandlungsbeginn aus der Gruppe der krankheitsfrei überlebenden Patienten aus. Am längsten befanden sich die Patienten in der Gruppe der krankheitsfrei Überlebenden, die an einer Begleiterkrankung verstarben. Dies spiegelt etwa das Bild der systemischen Kontrolle und des Gesamtüberlebens der Patienten wider. Patienten, die an einer unbekanntem Todesursache verstarben, hatten nach einem Jahr eine wesentlich schlechtere systemische Kontrollrate und Gesamtüberlebensrate als Patienten, die an einer Begleiterkrankung oder am Tumor verstarben.

In der Untergruppe der Metastasen erreichten noch weitere Faktoren statistische Signifikanz. Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90 hatten ein besseres DFS als Patienten mit einem Karnofsky-Index von 100. Auch hier stimmt das Bild mit dem der systemischen Kontrolle überein. Metastasenpatienten mit einem Karnofsky-Index von 100 hatten eine schlechtere systemische Kontrollrate als Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90. Außerdem schieden Patienten mit einem kleineren CTV schneller aus der Gruppe der krankheitsfrei Überlebenden aus als Patienten mit einem größeren CTV. Das Behandlungsschema erlangte ebenfalls einen signifikanten Testwert, wobei das Behandlungsschema 1 x 26 Gy auf 80% schlechter abschnitt als die anderen Behandlungsschemata. Auch bei diesen beiden Faktoren verhält es sich gleich mit der systemischen Kontrolle der Patienten. Kleinere CTV und das Behandlungsschema 1 x 26 Gy auf 80% schnitten bei der systemischen Kontrolle schlechter ab als ihre entsprechenden Vergleichswerte. Diese Kongruenz lässt sich damit begründen, dass die Mehrzahl der Patienten (42 von 53), die aus der Gruppe der krankheitsfrei überlebenden Patienten ausschieden, dies aufgrund eines systemischen Progresses taten. Somit überschneiden sich deren systemische Kontrollwerte mit ihren DFS-Werten.

#### 4.2.6. Nebenwirkungen

Die Literatur, die sich mit stereotaktisch bestrahlten fortgeschrittenen NSCLC und Lungenmetastasen befasst, berichtet von strahleninduzierten Grad 1 Nebenwirkungen in 12,5% - 100%, Grad 2 Nebenwirkungen in 2%-10,5%, Grad 3 Nebenwirkungen in 2%-8% und Grad 5 Nebenwirkungen in 2% der Fälle [74, 84, 116, 124-125, 128-129, 131, 134]. Es wurde keine Unterteilung in akute und späte Nebenwirkungen vorgenommen. Die Nebenwirkungsraten der Gruppe 2 liegen für akute Nebenwirkungen Grad 1 bei 15,7% und für Grad 2 bei 13%. Späte Nebenwirkungen Grad 1 traten zu 8% auf, Grad 2 zu 3%, Grad 3 zu 1% und Grad 5 ebenfalls zu 1%. Fasst man die akuten und späten Nebenwirkungen zusammen, stimmen die Werte in etwa mit den Werten überein, die in der Gruppe 1 erreicht wurden. Hier kamen akute und späte Grad 1 Nebenwirkungen bei 17,5% und Grad 2 Nebenwirkungen bei 25% der Patienten mit einem frühen NSCLC vor. Die statistische Analyse ergab, dass weder akute noch späte Nebenwirkungen durch Faktoren wie die Höhe der BED, die Größe des CTV oder PTV, das Bestrahlungsschema oder der Tumorage beeinflusst wurden. Dennoch sollte die Tatsache Erwähnung finden, dass die beiden Grad 3 und 5 Nebenwirkungen bei Patienten auftraten, deren Tumor zentral lokalisiert lag. Der Patient, der an einer Blutung aus der Pulmonalarterie verstarb, wurde aufgrund eines Rezidivs im rechten Lungenoberlappen stereotaktisch mit 3 x 10 Gy auf 65% bestrahlt. Das PTV war mit 91 cm<sup>3</sup> deutlich größer als das mediane PTV der Gruppe und die Lungenregion war bereits durch vorausgegangene Therapien einer Strahlenbelastung ausgesetzt. Die Blutung trat nach 9,4 Monaten nach Bestrahlung auf. Ebenfalls im rechten Oberlappen befand sich die Lungenmetastase des Patienten, der eine chronische Ösophagus-Ulzeration Grad 3 erlitt. Dieser Patient hatte keine Strahlenvorbelastung der Lungenregion, aber mit 144 cm<sup>3</sup> ein PTV, das ebenfalls merklich größer war als das mediane PTV der Gruppe.

Onimaru et al. [129] berichteten in einer Studie aus dem Jahr 2003 ebenfalls von einer strahleninduzierten Nebenwirkung Grad 5. Die zentral gelegene Lungenmetastase des Patienten wurde mit 8 x 6 Gy bestrahlt. Mit 3,5 cm war der Tumor um 0,9 cm größer als der mediane Wert aller Patienten. Fünf Monate nach Bestrahlung kam es zur tödlichen Blutung eines strahleninduzierten Ösophagus-Ulkus. Dies zeigt, dass gerade bei zentraler Tumorposition und großem Tumolvolumen genaues Augenmerk auf die Wahl des richtigen Bestrahlungsschemas gelegt werden sollte.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die Daten von Patienten, die stereotaktisch aufgrund eines Lungentumors bestrahlt wurden, hinsichtlich des Therapieerfolges auszuwerten. Hierfür wurden die Unterlagen von 148 Patienten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg bezüglich der lokalen und systemischen Kontrolle, des Überlebens und der strahlenbedingten Nebenwirkungen untersucht. Für die Analyse wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe bestand aus 40 Patienten mit 41 NSCLC im frühen Stadium (Stadium I und T3N0M0). In der zweiten Gruppe wurden 108 Patienten mit 25 NSCLC im fortgeschrittenen (Stadium III) und metastasierten Stadium sowie Patienten mit 111 Lungenmetastasen und zehn Rezidiven zusammengefasst. Die Bestrahlung erfolgte je nach Lage und Größe des Tumors mit Bestrahlungsdosen zwischen 6 und 26 Gy in einer bis acht Fraktionen, wobei die biologisch effektive Dosis appliziert auf das PTV zwischen 24 und 94 Gy lag. Die mediane Nachsorgedauer betrug 14 Monate.

Bei der Betrachtung des lokalen Tumoransprechens zeigten sich in beiden Gruppen gute Ergebnisse mit lokalen Kontrollraten nach drei Jahren von jeweils 84%. In der statistischen Analyse wurde deutlich, dass eine lokale Tumorkontrolle sehr stark mit der Höhe der verabreichten Bestrahlungsdosis korreliert. So wurden mit  $BED > 80$  Gy signifikant bessere Ergebnisse erzielt als mit  $BED < 80$  Gy. Dementsprechend konnte auch mit den hochdosierte Bestrahlungsschemata (1 x 26 Gy auf 80% und 3 x 12,5 Gy auf 65%) eine bessere Kontrolle erreicht werden. In der ersten Gruppe der NSCLC im frühen Stadium waren die CTV und PTV der Tumoren, die lokal kontrolliert blieben signifikant kleiner, als die CTV und PTV der Tumoren, die lokal rezidierten.

Die systemische Kontrollrate fiel in der ersten Gruppe besser aus als in der zweiten Gruppe. Nach drei Jahren lagen die Werte entsprechend bei 36% und 16%. In der Gruppe der NSCLC im frühen Stadium erwies sich die Größe des bestrahlten Volumens als Faktor, der die systemische Kontrolle beeinflusst, wobei systemisch kontrollierte Patienten ein signifikant kleineres CTV und PTV hatten.

Die Überlebensraten der Patienten lagen in der Gruppe 1 und 2 nach drei Jahren bei 32% und 17%. Sowohl der Leistungszustand vor Behandlungsbeginn als auch die Größe des bestrahlten Volumen beeinflussten das Überleben der Patienten. In der

Gruppe 2 zeigte sich außerdem, dass ein hochdosiertes Bestrahlungsschema vorteilhaft für die Überlebensdauer eines Patienten ist.

Da 46% der Todesursachen in der Gruppe 1 auf Begleiterkrankungen zurückzuführen waren, fiel folglich auch das tumorspezifische Überleben mit 51% nach drei Jahren deutlich besser aus als das Gesamtüberleben. Die Faktoren, die ein tumorspezifisches Überleben begünstigten, waren in Gruppe 1 das Alter und die Größe des bestrahlten Volumens. In der Gruppe 2 wirkte sich noch zusätzlich die Höhe der Bestrahlungsdosis signifikant auf das CSS aus.

Das krankheitsfreie Überleben in der Gruppe 1 lag nach drei Jahren bei 23% und unterschied sich signifikant zwischen den einzelnen Tumorhistologien, wobei Patienten mit einem Adeno-CA am längsten krankheitsfrei überlebten. Außerdem hatten Patienten mit einem krankheitsfreien Überleben im Median kleinere CTV und PTV als Patienten, die während der Nachsorge verstarben oder nicht kontrolliert blieben. Die Gruppe 2 erreichte nach drei Jahren eine DFS-Rate von 8%.

Die Rate an strahleninduzierten Nebenwirkungen fiel insgesamt gering aus. Schwere Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 traten in der Gesamtgruppe zu einem Anteil von 1,4% auf. Es zeigten sich jeweils eine Grad 3 und eine Grad 5 Nebenwirkung in der Gruppe 2 nach mehr als sechs Monaten nach Bestrahlung. Leichte akute und späte Nebenwirkungen  $\leq$  Grad 2 konnten bei 42,5% der Patienten in der Gruppe 1 und bei 39,7% der Patienten der Gruppe 2 beobachtet werden. Weder die Höhe der BED noch die Größe des bestrahlten Volumens konnten mit dem Auftreten einer Nebenwirkung und deren Schweregrad in Verbindung gebracht werden.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die stereotaktische Bestrahlung eine effektive und sichere Therapiemethode zur Bestrahlung von Lungenherden darstellt. Wird die stereotaktische Bestrahlung in kurativer Intention eingesetzt, sollte darauf geachtet werden, dass eine ausreichend hohe Bestrahlungsdosis Anwendung findet, um eine lokale Tumorkontrolle zu erzielen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2008. 2008.
2. Levi, F., et al., Cancer mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960. *Int J Cancer*, 2004. 110(2): p. 155-69.
3. Böcker, W., H. Denk, and P.U. Heitz, Pathologie. Vol. 3., völlig überarb. Aufl. . 2004, München, Jena: Urban und Fischer
4. Crispo, A., et al., The cumulative risk of lung cancer among current, ex- and never-smokers in European men. *Br J Cancer*, 2004. 91(7): p. 1280-6.
5. Bruske-Hohlfeld, I., Environmental and occupational risk factors for lung cancer. *Methods Mol Biol*, 2009. 472: p. 3-23.
6. Asomaning, K., et al., Second hand smoke, age of exposure and lung cancer risk. *Lung Cancer*, 2008. 61(1): p. 13-20.
7. M. Bamberg, M.M., H. Sack, Radioonkologie - Band 2: Klinik, ed. Z. Verlag. 2004.
8. Wu, A.H., et al., Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol*, 1996. 143(6): p. 535-42.
9. Ooi, W.L., et al., Increased familial risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1986. 76(2): p. 217-22.
10. Broman, K., et al., Aggregation of lung cancer in families: results from a population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol*, 2000. 152(6): p. 497-505.
11. Brambilla, E., et al., The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*, 2001. 18(6): p. 1059-68.
12. Nesbitt, J.C., et al., Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1995. 60(2): p. 466-72.
13. Mountain, C.F., et al., Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol*, 1987. 35(3): p. 147-56.

14. Goldstraw, P., et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2007. 2(8): p. 706-14.
15. Rami-Porta, R., V. Bolejack, and P. Goldstraw, The new tumor, node, and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011. 32(1): p. 44-51.
16. Mountain, C.F., Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*, 1997. 111(6): p. 1710-7.
17. P. Drings, J.H., P. Hermanek, G. Wagner, Klassifikation maligner Thoraxtumoren: Lunge, Pleura, Mediastinum. 2002: Springer; 1 edition (December 9, 2002).
18. Stahel, R., R. Ginsberg, and K. Havemann, Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer*, 1989. 5: p. 119-136.
19. Shepherd, F.A., et al., The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2007. 2(12): p. 1067-77.
20. Thomas, M., et al., Recommendations on the diagnosis of bronchial carcinoma. German Pneumology Society. *Pneumologie*, 2000. 54(8): p. 361-71.
21. Pignon, J.P., et al., A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 1992. 327(23): p. 1618-24.
22. Arriagada, R., et al., Effect of thoracic radiotherapy on mortality in limited small cell lung cancer. A meta-analysis of 13 randomized trials among 2140 patients. *Anticancer Res*, 1994. 14(1B): p. 333-5.
23. Turrisi, A.T., 3rd, et al., Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*, 1999. 340(4): p. 265-71.
24. Auperin, A., et al., Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*, 1999. 341(7): p. 476-84.
25. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. C1a Kleinzelliges Lungenkarzinom. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008 - Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen 2008, W. Zuckschwerdt Verlag München Wien New York.
26. Smythe, W.R., Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 181S-187S.

27. Spira, A. and D.S. Ettinger, Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(4): p. 379-92.
28. Scott, W.J., et al., Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007. 132(3 Suppl): p. 234S-242S.
29. Naruke, T., et al., Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg*, 2001. 71(6): p. 1759-64.
30. Inoue, K., et al., Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. 116(3): p. 407-11.
31. Martini, N., et al., Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1992. 54(3): p. 460-5; discussion p. 466.
32. Naruke, T., et al., Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988. 96(3): p. 440-7.
33. Dominiononi, L., et al., Stage I nonsmall cell lung carcinoma: analysis of survival and implications for screening. *Cancer*, 2000. 89(11 Suppl): p. 2334-44.
34. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. C1b Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008 - Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen 2008: W. Zuckschwerdt Verlag München Wien New York.
35. Wisnivesky, J.P., et al., Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest*, 2005. 128(3): p. 1461-7.
36. Sawyer, T.E., et al., The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer*, 1997. 80(8): p. 1399-408.
37. Sause, W., et al., Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*, 2000. 117(2): p. 358-64.
38. Dillman, R.O., et al., A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 1990. 323(14): p. 940-5.
39. Le Chevalier, T., et al., Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst*, 1991. 83(6): p. 417-23.

40. Arriagada, R., Optimizing chemotherapy and radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1997. 11(3): p. 461-72.
41. Furuse, K., et al., Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1999. 17(9): p. 2692-9.
42. Eberhardt, W., et al., Preoperative treatment strategies in stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2001. 33 Suppl 1: p. S51-9.
43. Jeremic, B., J. Classen, and M. Bamberg, Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 54(1): p. 119-130.
44. Martini, N., et al., Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995. 109(1): p. 120-9.
45. Sibley, G.S., et al., Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 40(1): p. 149-54.
46. Sibley, G.S., Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses-a review. *Cancer*, 1998. 82(3): p. 433-8.
47. Willner, J., et al., Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52(2): p. 382-9.
48. Martel, M.K., et al., Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 1999. 24(1): p. 31-7.
49. Davidson, R.S., et al., The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol*, 2001. 10(1-2): p. 35-42.
50. Pastorino, U., M. Buyse, and G. Friedel, Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *The International Registry of Lung Metastases. J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. 113(1): p. 37-49.
51. Hof, H., K. Herfarth, and J. Debus, Stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiologe*, 2004. 44(5): p. 484-90.
52. Timmerman, R.D., et al., Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol*, 2007. 25(8): p. 947-52.

53. Negoro, Y., et al., The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 50(4): p. 889-98.
54. Onishi, H., et al., Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer*, 2004. 45(1): p. 45-55.
55. Timmerman, R., et al., Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*, 2010. 303(11): p. 1070-6.
56. Onishi, H., et al., Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*, 2007. 2(7 Suppl 3): p. 94-100.
57. Lagerwaard, F.J., et al., Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(3): p. 685-92.
58. Xia, T., et al., Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66(1): p. 117-25.
59. Timmerman, R., et al., Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(30): p. 4833-9.
60. Lax, I., et al., Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol*, 1994. 33(6): p. 677-83.
61. Wulf, J., et al., 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(1): p. 186-96.
62. Guckenberger, M., et al., Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study. *Radiother Oncol*, 2007. 85(3): p. 435-42.
63. Lax, I., Target dose versus extratarget dose in stereotactic radiosurgery. *Acta Oncol*, 1993. 32(4): p. 453-7.
64. Lax, I., H. Blomgren, and D. Larson, Extracranial stereotactic radiosurgery of localized targets. *J Radiosurg*, 1998. 1: p. 135-148.
65. Blomgren, H., et al., Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol*, 1995. 34(6): p. 861-70.

66. Blomgren, H., I. Lax, and H. Göranson, Radiosurgery for tumors in the body; Clinical experience using a new method. *J Radiosurg*, 1998. 1: p. 63-74.
67. Guckenberger, M., et al., Intra-fractional uncertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors. *Radiother Oncol*, 2007. 83(1): p. 57-64.
68. Guckenberger, M., et al., Cone-beam CT based image-guidance for extracranial stereotactic radiotherapy of intrapulmonary tumors. *Acta Oncol*, 2006. 45(7): p. 897-906.
69. Baumann, P., et al., Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27(20): p. 3290-6.
70. Beitler, J.J., et al., Stereotactic body radiation therapy for nonmetastatic lung cancer: an analysis of 75 patients treated over 5 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65(1): p. 100-6.
71. Bral, S., et al., Prospective, Risk-Adapted Strategy of Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 80(5): p. 1343-9.
72. Fakiris, A.J., et al., Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 75(3): p. 677-82.
73. Hof, H., et al., Stereotactic single-dose radiotherapy (radiosurgery) of early stage nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). *Cancer*, 2007. 110(1): p. 148-55.
74. Lee, S.W., et al., Stereotactic body frame based fractionated radiosurgery on consecutive days for primary or metastatic tumors in the lung. *Lung Cancer*, 2003. 40(3): p. 309-15.
75. Nagata, Y., et al., Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(5): p. 1427-31.
76. Nyman, J., K.A. Johansson, and U. Hulten, Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer-mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer*, 2006. 51(1): p. 97-103.
77. Ricardi, U., et al., Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer*, 2010. 68(1): p. 72-7.
78. Rusthoven, K.E., et al., Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*, 2009. 27(10): p. 1572-8.

79. Takeda, A., et al., Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 73(2): p. 442-8.
80. Uematsu, M., et al., Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 51(3): p. 666-70.
81. Zimmermann, F.B., et al., Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol*, 2006. 45(7): p. 796-801.
82. Onimaru, R., et al., Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(2): p. 374-81.
83. Wulf, J., et al., Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol*, 2005. 77(1): p. 83-7.
84. Casamassima, F., et al., Relevance of biologically equivalent dose values in outcome evaluation of stereotactic radiotherapy for lung nodules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 71(1): p. 145-51.
85. Baumann, P., et al., Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol*, 2006. 45(7): p. 787-95.
86. Koto, M., et al., A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 2007. 85(3): p. 429-34.
87. McGarry, R.C., et al., Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(4): p. 1010-5.
88. Dosoretz, D.E., et al., Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. 24(1): p. 3-9.
89. Haffty, B.G., et al., Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. 15(1): p. 69-73.
90. Kaskowitz, L., et al., Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. 27(3): p. 517-23.

91. Sandler, H.M., W.J. Curran, Jr., and A.T. Turrisi, 3rd, The influence of tumor size and pre-treatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990. 19(1): p. 9-13.
92. Noordijk, E.M., et al., Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiother Oncol*, 1988. 13(2): p. 83-9.
93. Jeremic, B., et al., Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 38(3): p. 521-5.
94. Krol, A.D., et al., Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 34(2): p. 297-302.
95. Kupelian, P.A., R. Komaki, and P. Allen, Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 36(3): p. 607-13.
96. Morita, K., et al., Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. *Radiother Oncol*, 1997. 42(1): p. 31-6.
97. Dosoretz, D.E., et al., Local control in medically inoperable lung cancer: an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. 27(3): p. 507-16.
98. Rowell, N.P. and C.J. Williams, Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax*, 2001. 56(8): p. 628-38.
99. Onishi, H., et al., Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Operable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Can SBRT Be Comparable to Surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010.
100. Ginsberg, R.J. and L.V. Rubinstein, Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*, 1995. 60(3): p. 615-22; discussion p. 622-3.
101. Harpole, D.H., Jr., et al., Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer*, 1995. 76(5): p. 787-96.
102. Viney, R.C., et al., Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004. 22(12): p. 2357-62.

103. Kozower, B.D., et al., Does positron emission tomography prevent nontherapeutic pulmonary resections for clinical stage IA lung cancer? *Ann Thorac Surg*, 2008. 85(4): p. 1166-9; discussion p. 1169-70.
104. Ohta, Y., et al., Can tumor size be a guide for limited surgical intervention in patients with peripheral non-small cell lung cancer? Assessment from the point of view of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001. 122(5): p. 900-6.
105. Ishida, T., et al., Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg*, 1990. 50(5): p. 708-13.
106. Bradley, J.D., et al., Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with Stage I non-small-cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 56(2): p. 342-7.
107. Hayakawa, K., et al., Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 1999. 26(3): p. 137-42.
108. Slotman, B.J., I.E. Antonisse, and K.H. Njo, Limited field irradiation in early stage (T1-2N0) non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 1996. 41(1): p. 41-4.
109. Coy, P. and G.M. Kennelly, The role of curative radiotherapy in the treatment of lung cancer. *Cancer*, 1980. 45(4): p. 698-702.
110. Gauden, S., J. Ramsay, and L. Tripcony, The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest*, 1995. 108(5): p. 1278-82.
111. Graham, P.H., V.J. Gebiski, and A.O. Langlands, Radical radiotherapy for early nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 31(2): p. 261-6.
112. Grills, I.S., et al., Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 928-35.
113. Sahn, S.A., L.M. Nett, and T.L. Petty, Ten year follow-up of a comprehensive rehabilitation program for severe COPD. *Chest*, 1980. 77(2 Suppl): p. 311-4.
114. Aoki, T., et al., Evaluation of lung injury after three-dimensional conformal stereotactic radiation therapy for solitary lung tumors: CT appearance. *Radiology*, 2004. 230(1): p. 101-8.
115. Miyamoto, T., et al., Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 67(3): p. 750-8.

116. Hara, R., et al., Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer*, 2006. 106(6): p. 1347-52.
117. Hof, H., et al., Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 56(2): p. 335-41.
118. Haasbeek, C.J., et al., Outcomes of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Centrally Located Early-Stage Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2011.
119. Takizawa, T., et al., Pulmonary function after segmentectomy for small peripheral carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. 118(3): p. 536-41.
120. Bolliger, C.T., et al., Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J*, 1996. 9(3): p. 415-21.
121. Henderson, M., et al., Baseline pulmonary function as a predictor for survival and decline in pulmonary function over time in patients undergoing stereotactic body radiotherapy for the treatment of stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 72(2): p. 404-9.
122. Stephans, K.L., et al., Comprehensive analysis of pulmonary function Test (PFT) changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer in medically inoperable patients. *J Thorac Oncol*, 2009. 4(7): p. 838-44.
123. Ohashi, T., et al., 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(4): p. 1003-8.
124. Hara, R., et al., Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating. *Radiother Oncol*, 2002. 63(2): p. 159-63.
125. Nagata, Y., et al., Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52(4): p. 1041-6.
126. Nakagawa, K., et al., Megavoltage CT-assisted stereotactic radiosurgery for thoracic tumors: original research in the treatment of thoracic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48(2): p. 449-57.
127. Uematsu, M., et al., Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer*, 1998. 82(6): p. 1062-70.
128. Okunieff, P., et al., Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol*, 2006. 45(7): p. 808-17.

129. Onimaru, R., et al., Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 56(1): p. 126-35.
130. McCammon, R., et al., Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 73(1): p. 112-8.
131. Hof, H., et al., Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlenther Onkol*, 2007. 183(12): p. 673-8.
132. Milano, M.T., et al., A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer*, 2008. 112(3): p. 650-8.
133. van Geel, A.N., et al., Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer*, 1996. 77(4): p. 675-82.
134. Rusthoven, K.E., et al., Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol*, 2009. 27(10): p. 1579-84.
135. Billingsley, K.G., et al., Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg*, 1999. 229(5): p. 602-10; discussion 610-2.
136. Friedel, G., et al., [Resection of lung metastases: long-term results and prognostic analysis based on 5206 cases-the International Registry of Lung Metastases]. *Zentralbl Chir*, 1999. 124(2): p. 96-103.

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. M. Flentje, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg, danke ich sehr herzlich für die Ermöglichung der Dissertation und die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Guckenberger für die exzellente und engagierte Betreuung dieser Arbeit sowie für seine stets rasche Beratung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir sowohl für das Zahnmedizinstudium als auch für diese Arbeit den nötigen Rückhalt gaben. Insbesondere danke ich meiner Schwester für ihre stetige Motivation und Unterstützung.

# Lebenslauf

## ■ Persönliche Daten

Name: Manuela Gabor  
Geburtstag: 16.02.1984  
Geburtsort: Würzburg

## ■ Schulbildung

1990 – 1994 Grundschule Zellingen  
1994 – 2003 Johann-Schöner-Gymnasium, Karlstadt  
27.06.2003 Abitur

## ■ Hochschulausbildung

April 2004 Beginn des Zahnmedizinstudiums an der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
08.04.2005 Naturwissenschaftliche Vorprüfung, Würzburg  
28.09.2006 Zahnärztliche Vorprüfung, Würzburg  
08.06.2009 Zahnärztliche Prüfung, Würzburg  
29.06.2009 Verleihung des Adolf-und-Inka-Lübeck Preises