

# Aus der Klinik für Strahlentherapie

der Philipps-Universität Marburg

Direktorin: Prof. Dr. med. R. Engenhardt-Cabillic

des Fachbereichs Medizin der

Phillips-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum

Gießen und Marburg GmbH,

Standort Marburg

Titel der Dissertation:

Genauigkeit und lokale Kontrolle der kontinuierlichen

extrakraniellen Radiochirurgie am Beispiel

intrapulmonaler Tumore

Inaugural – Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich der Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von:

Birgit E. Vogel aus Friedberg / Hess.

Marburg, 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg

am

16.06.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Frau Prof. Dr. med. R. Engenhardt-Cabillic

Korreferent: Herr Prof. Dr. med. J. Werner

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Fragestellung und Hypothese</b>	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>Material und Methode</b>	<b>8</b>
3.1	Konventionelle extrakranielle Radiochirurgie	8
3.2	Kontinuierliche extrakranielle Radiochirurgie	10
3.3	Behandlungszeiträume bei der extrakraniellen kontinuierlichen Radiochirurgie	12
3.4	Positionierungsgenauigkeit	12
3.5	Set up-Vektor und intrafraktionäre Lagevarianz	15
3.6	Phase I/II Studie	17
3.6.1	Ermittlung der prätherapeutischen Positionierungsgenauigkeit	18
3.6.2	Ermittlung der lokalen Kontrolle, des Gesamtüberlebens sowie der Nebenwirkungen	18
3.7	Patientencharakteristik	21
3.8	Dosis-Wirkungs-Beziehung	24
3.8.1	Biophysikalische Modelle	24
3.8.2	Radiobiologische Äquivalentdosis	27
3.9	Statistik	29
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>30</b>
4.1	Behandlungszeiträume bei der extrakraniellen kontinuierlichen Radiochirurgie	30
4.2	Patientenorientierte Auswertung	30
4.3	Prätherapeutische Positionierungsgenauigkeit der kontinuierlichen extrakraniellen Radiochirurgie	31
4.4	Positionierungsgenauigkeit in Abhängigkeit der intrapulmonalen Tumorlokalisation	33
4.5	Intrafraktionäre Positionierungsgenauigkeit der kontinuierlichen extrakraniellen Radiochirurgie	35
4.6	Ergebnis der Phase I/II Studie zur Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeit und Nebenwirkungen im Rahmen der kontinuierlichen extrakraniellen Radiochirurgie als Nebenzielkriterium	37
4.7	Nebenwirkungen	39
4.8	Bestimmung der Einzeitdosen für Tumore und Risikoorgane	41
4.8.1	Dosierung	41
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>46</b>
<b>6.</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>58</b>

<b>9.</b>	<b>Anhang</b>	<b>60</b>
<b>10.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>72</b>

## 1. EINLEITUNG

Die chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl für das NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) im Stadium  $cT_1 - T_3$   $cN_{0-1}$   $cM_0$  und für solitäre Lungenmetastasen bestimmter Primärtumoren. Eine großzügige Resektion des ganzen befallenen Lungenlappens ermöglicht lokale Kontrollraten von mehr als 80 % [Smythe WR, 2003] und 5 Jahres-Überlebensraten bei pathologisch gesicherten Tumorstadien pT1 und pT2 von 55 – 72 % [Mountain et al. 2000, Zorn et al. 2000]. Diese Daten sind bezogen auf eine Lobektomie beziehungsweise Pneumonektomie. Bei atypischer Keilresektionen wurden schlechtere Überlebensdaten aufgrund der hohen perioperativen Mortalität erreicht [Sugarbaker DJ, Strauss et al. 2000]. Im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC ist die Radiochemotherapie die Therapie der Wahl [ESCO 2001, Schiller JH, 2001]. Da häufig Komorbiditäten der Patienten zu einer Inoperabilität führen, werden auch Patienten in frühen Tumorstadien primär bestrahlt [Qiao X et al. 2003].

Die Ergebnisse der alleinigen primären konventionellen Radiotherapie / Radiochemotherapie sind jedoch im Vergleich zur primären Resektion erheblich schlechter. Es werden lokale Kontrollraten von 40 – 70 % und 5 Jahres-Überlebensraten von lediglich 5 – 30 % [Harpole et al. 1995, Martini M et al. 1995, Graham PH et al. 1995] erreicht. Trotzdem gilt die alleinige Radiotherapie als Therapie der Wahl des inoperablen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms im Frühstadium [McGarry et al. 2002]. Ziel der Radiotherapie ist die komplette Remission, die auch als prognostischer Faktor für Tumoren  $\leq 5$  cm [Krol AD et al. 1996, Sibley GS 1998] zu werten ist. Die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission kann durch eine Dosisescalation erhöht werden [Willner et al. 2002, Belderbos et al. 2003, Dosoretz et al. 1996]. Allerdings ist bei der konventionellen Radiotherapie mit einer größeren Inzidenz von Nebenwirkungen auszugehen [Curran WJ et al. 1990].

Als exzellente Methode zur Dosisescalation hat sich die stereotaktische Hochpräzisionsbestrahlung (Fractionated Stereotactic Radiotherapy FSRT) sowie die stereotaktisch geführte Einzeitbestrahlung (Stereotactic-Radio-Surgery SRS) von NSCLC der Stadien I/II bewährt. Hierbei handelt es sich um eine Weiterentwicklung der konventionellen 3D-konformalen Bestrahlung, bei der nur der makroskopische Tumor hypofraktioniert bzw. mit einer hohen Einzeitdosis bestrahlt wird [Cheung PC et al. 2000, Hayakawa K et al. 1999]. Im Rahmen der stereotaktischen Hoch-

präzisionsbestrahlung FSRT bzw. SRS an der Lunge wird eine konformale Dosisverteilung mittels moderner 3D-Planungstechniken berechnet, um eine maximale Zielvolumendosis bei maximaler Schonung der Risikoorgane zu erzielen. Die exakte Patientenpositionierung wird durch die Anwendung eines speziellen Lagerungssystems zur stereotaktischen Bestrahlung im Körperstammbereich gewährleistet.

## 2. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESE

Vorläufige Literaturdaten belegen, dass mittels stereotaktischen Standardmethoden hohe lokale Kontrollraten mit geringem Nebenwirkungsrisiko ermöglicht werden können. Die sehr guten Ergebnisse erfordern in erster Linie eine extrem hohe Präzision der Patientenlagerung und der Dosisapplikation. Des Weiteren haben Dosis-Wirkungs-Beziehungen gezeigt, dass durch höhere Einzeldosen höhere Tumorvernichtungsraten erreicht werden.

Voraussetzung dieser stereotaktischen Standardmethoden ist eine komplexe zeit-aufwendige hochkonformale 3D-Bestrahlungsplanung sowie die sich daraus ergebende Notwendigkeit eines Planungs- und Repositionierungs-CT. Letzteres dient der Bestimmung des Setup-Vektors, welcher in der Literatur mit 6,0 – 6,8 mm angegeben wird. Zu klären ist, ob eine Verbesserung der Zielgenauigkeit möglich ist, wenn der Patient nicht repositioniert wird, sondern auch während der Planungs-dauer bis zur Bestrahlung im stereotaktischen Rahmen verbleibt. Hierzu muss die Planungs-dauer jedoch zeitlich optimiert werden.

Im Rahmen dieser Dissertation entwickelten wir eine zeitlich optimierte Methode, die kontinuierliche extrakranielle Radiochirurgie mit der Möglichkeit der unmittelbaren Dosisapplikation im Anschluss an das Bestrahlungsplanungs-CT. Hierfür war die Implementierung einer zeitlich optimierten 3D-Bestrahlungsplanung notwendig.

Zur Validierung dieser extrakraniellen kontinuierlichen Radiochirurgie wurde eine Phase I/II Studie im Rahmen der Dissertation aufgelegt und folgende Fragestellungen untersucht:

1. Welche Positionierungsgenauigkeit kann mit dem neuen Verfahren, der kontinuierlichen extrakraniellen Radiochirurgie, erreicht werden?
2. Wie groß ist die intrafraktionäre Verschieblichkeit des Patienten?
3. Wie sind die biologische Dosisverschreibung und die Toleranzdosenabschätzung?
4. Welche Nebenwirkungen treten – auch nach Dosisescalation – durch die Therapie auf?
5. Wie ist die lokale Kontrolle nach Kaplan Meier?

### **3. MATERIAL UND METHODE**

#### **3.1. Konventionelle extrakranielle Radiochirurgie**

Im Rahmen des bisher in der Literatur beschriebenen stereotaktischen Standardverfahrens unter der Verwendung eines Stereotaxierahmens wird folgender Ablauf eingehalten:

In einen stereotaktischen Rahmen wird eine Vakuummatratze eingebracht, in die der Patient in der zukünftigen Bestrahlungsposition fixiert wird. Im Anschluss hieran kann die Vakuummatratze evakuiert werden.

Derart gelagert erhält der Patient ein kontrastmittelunterstütztes Bestrahlungsplanungs-CT und verlässt die Vakuummatratze. Das Planungs-CT dient nun als Grundlage für die Planung der Bestrahlungsfelder, der Dosisverteilung und die Anfertigung der individuellen Absorberblöcke.

Im Anschluss an die 3D-computergestützte Planung wird der Patient erneut in die Vakuummatratze gelagert. Über ein Repositionierungs-CT wird die Lagedifferenz des Tumors zwischen den beiden CT vor und nach Planung ermittelt und bei der Zielpunkteinstellung berücksichtigt. Zur Verifikation der geplanten Bestrahlungsfelder am Beschleuniger wird vor der Radiatio eine Bildkontrolle durchgeführt. Stimmen alle Parameter überein, kann die Bestrahlung erfolgen.

Wie aus dem Ablauf hervorgeht, muss für die konventionelle Durchführung der Radiochirurgie mit einem Therapiezeitraum von 2 – 3 Tagen sowie zwei HR-CT-Untersuchungen zur exakten Repositionierung des Patienten gerechnet werden. Die erste HR-CT-Untersuchung erfolgt unmittelbar nach der Anpassung der Vakuummatratze als Bestrahlungsplanungs-CT, die zweite HR-CT-Untersuchung am Behandlungstag als Repositionierungs-CT zur Berechnung des Set up-Vektors.

Die Repositionierung des Patienten nach erneutem Einpassen in die stereotaktische Matratze ist mit einem Positionierungsfehler behaftet. Dieser Fehler ergibt sich aus der Hautelastizität, der Variabilität der Körperachsen sowie der unterschiedlichen Organfüllung von z.B. Magen oder Darm.



Autor	Fraktionierung	Technische Ausstattung	3D-Bestrahlungsplanung	ZV-Reproduzierbarkeit [mm]	Sicherheitsabstand [mm]	Behandlungszeit [h]
Wulf et al. 2000	Hypofraktionierung, Einzeitbestrahlung, 5-9 irreguläre Steh- oder Rotationsfelder	SFB (1), LINAC, Multileafkollimator (10mm), seit 2001 Inroom-CT-Verifikation	Helax TMS (Nucletron B.V.) Pencil beam-Algorithmus seit 2002 Collapsed cone-Algorithmus	6.1 ± 4.6 (Vektor) vor Korrektur	5 (AP) 5 (LAT) 5-10 (LO)	1
Hof et al. 2003	Einzeitbestrahlung, 5-6 irreguläre koplanare Felder, mit und ohne jet ventilation	SFB (2), LINAC, multileaf (10 mm), CT-Simulation vor Bestrahlung, Portal imaging	VOXELPLAN (DKFZ, Heidelberg, Deutschland)	6.8 ± 2.3 (Vektor) vor Korrektur	6 (AP) 6 (LAT) 10 (LO)	0,45 – 1 (Mittel)
Schweikard et al. 2000 Whyte et al. 2003	Einzeitbestrahlung, breath-holding technique oder respiratory-gating, perkutane Goldmarker-Implantation	Cyberknife, Alpha cradle Atemtriggerung	Bestrahlungsplanungssystem (Accuracy, Inc, Sunnyvale, CA) Nichtisozentrischer, Inverse-Planungs-Algorithmus	-	-	4 (2 – 6)
Hara et al. 2002 Hara et al. 2002	Einzeitbestrahlung, LINAC mit Atemtriggerungsfunktion, >10 irreguläre Stehfelder, Zielvolumenvergrößerung am Ende der Expirationsphase +25%	Nicht invasive Patientenfixation, LINAC, lasergestützte Kontrolle der respirativen Abweichung Inroom-Verifikations-CT	FOCUS (FOCUS Computed medical systems, Inc. St, Louis, MO)	< 2 (pro Einstrahlwinkel)	5 (AP) 5 (LAT) 5 (LO)	0,5 (ohne gating)  1-2 (mit gating)
Timmerman et al. 2003	Hypofraktionierung – Dosiseskalationsstudie, 7 nonkoplanare nicht opponierende Felder	SFB(1), LINAC, Repositionierung in einer SFB mit zwei Tattoo-markierungen	RENDERPLAN (ELEKTA Oncology), IMRT	-	5 (AP) 5 (LAT) 10 (LO)	45 (Mittel)
Nagata et al. 2002 Negoro et al. 2001	Hypofraktionierung, 6-10 irreguläre Stehfelder oder 7 Teilrotationen	SFB(1), LINAC, CT-Verifikation im Bestrahlungsraum, Portal Imaging,	CADPLAN (Varian Assoc., Palo Alto, CA)	3,2 (Durchschnitt)	5 (AP) 5 (LAT) 5-10 (LO)	45 – 90
Uematsu et al. 1999 Uematsu et al. 2000 Uematsu et al. 2001	Hypofraktionierung, multiple koplanare Teilrotationen	Fixationsfrei, LINAC, Inroom-Verifikations-CT, Inroom-Röntgen-Simulator, CT-messung der Tumorbewegung	-	< 5 (je Einstrahlwinkel)	-	20 – 30
Current study	Einzeitbestrahlung, 6 irreguläre Steh- und / oder Rotationsfelder	SFB (2), LINAC, Multileaf – Kollimator (10 mm), Virtuelles Planungssystem [ProSoma], Portal Imaging	Helax TMS (Nucletron B.V.) Pencil beam-Algorithmus	2,4 ± 0,7 nach Korrektur	5-10 (AP) 5-10 (LAT) 10-12 (LO)	109 ± 11

**Tabelle 1: Reproduzierbarkeit des Zielvolumens unter Anwendung unterschiedlicher Techniken bei stereotaktischer Radiotherapie**

- SFB(1)** – stereotactic body frame (ELEKTA Instruments Inc.)
- SFB(2)** – stereotactic body frame (Leibinger Instruments Inc.)
- Cyberknife** – LINAC on a robotic arm (Accuracy, Inc, Sunnyvale, CA)
- Alpha cradle** – non invasive body fixation device  
(Alpha cradle; Smithers Medical Products, North Canton, OH)
- ProSoma** – Virtual planning software (Fraunhofer Inst., Darmstadt, Germany)

Beim konventionellen Verfahren werden diese Differenzen im dann folgenden Repositionierungs-CT erkannt, berechnet und als Raumvektor korrigiert. Hierzu stehen dreidimensionale CT-Datensätze zur Verfügung, in denen sich der Tumor in Bezug auf die knöcherne Anatomie abbildet.

Zwischenzeitlich kann der Patient im Bestrahlungsraum positioniert und nach Korrektur der Lageabweichung bestrahlt werden.

Wird das Repositionierungs-CT direkt am Bestrahlungsgerät in Form eines In-Room-CT durchgeführt, wäre theoretisch eine etwas höhere Präzision möglich, da die Lagerungsungenauigkeit reduziert wird. Nachteile sind jedoch die hohen Investitionskosten und die Blockade des Bestrahlungsgerätes über einen längeren Zeitraum, da sich der Patient während des Repositionierungs-CT, der Korrekturberechnung und der Bestrahlungszeit am Beschleuniger befindet.

Ziel meiner Arbeit war das stereotaktische Standardverfahren derart zu optimieren, dass das Repositionierungs-CT umgangen werden kann.

Im Folgenden wird diese Methode als kontinuierliche extrakranielle Radiochirurgie bezeichnet.

### **3.2 Kontinuierliche extrakranielle Radiochirurgie**

Zur Ablaufoptimierung der von uns im Folgenden als ‚kontinuierliche extrakranielle Radiochirurgie‘ genannten Maßnahme war es notwendig, eine schnelle Bestrahlungsplanung einzuführen, um die bei der konventionellen Therapie erforderliche Simulation und Repositionierung zu umgehen.

Hierfür habe ich erstmals eine neue Software (ProSoma Version 3.0 b109, Fa. Medcom) implementiert, welche bisher lediglich zur virtuellen Simulation eingesetzt wurde. Diese Software erlaubt ein schnelles „Preplanning“, da hiermit die Bestrahlungsfeldgeometrie mit den notwendigen individuellen Abschirmungen visualisiert und die Einstrahlfelder virtuell simuliert werden können.

Die Anwendung des beam's eye view ermöglicht die individuelle hochkonformale Feldanpassung, welche am Beschleuniger durch Einsatz von Multilamellenblenden (automatische Blenden im Strahlerkopf) umgesetzt werden kann.

Die Dosisdokumentation erfolgt durch den Transfer des Datensatzes in das klinikinterne Bestrahlungsplanungssystem Helax TMS 6 (Nucletron B.V.).

Im Unterschied zur konventionellen extrakraniellen Radiochirurgie verbleibt der Patient bei der ‚kontinuierlichen‘ extrakraniellen Radiochirurgie nach dem Bestrahlungsplanungs-CT und während der Bestrahlungsplanung im stereotaktischen Rahmen, um dann direkt im Anschluss bestrahlt zu werden.

Voraussetzung hierfür ist eine für mehrere Stunden bequeme aber bewegungsfreie Positionierung des Patienten. Diese kann durch eine exakte Ganzkörperfixierung in einer Vakuummatratze gewährleistet werden, die im stereotaktischen Rahmen arretiert ist.

Um eventuelle Patientenbewegungen und -rotationen zu vermeiden, wird diese Vakuummatte extrem fest an den Körper des Patienten angepasst. Eine zusätzliche Immobilisierung wird durch den Einsatz eines thorakalen Haltebandes und einer Bauchpresse möglich, die eine Veratmung in den Oberbauch deutlich erschweren.



**Abbildung 1:** Darstellung der Patientenlagerung im stereotaktischen Rahmen. Die Lagerungshilfe wird dabei so weit wie möglich nach ventral angepasst, um eine Rotation um die Längsachse zu vermeiden. Zu erkennen ist die Abdomenpresse sowie das Halteband, die die Veratmung in den Abdominalraum unterbinden.

Zur Bestrahlung werden die im Planungs-CT ermittelten Koordinaten des Tumorzentrums über das externe Koordinatensystem in den Zentralstrahl des Beschleunigers navigiert.

Der gesamte Behandlungsablauf erfolgt in einer Sitzung und der Patient verlässt erst nach Abschluss der Dosisapplikation die Immobilisationshilfe.

### **3.3 Behandlungszeiträume bei der extrakraniellen kontinuierlichen Radiochirurgie**

Zur Beurteilung der Belastung des Patienten während der extrakraniellen kontinuierlichen Radiochirurgie wurden die Liegezeiten der Patienten ermittelt.

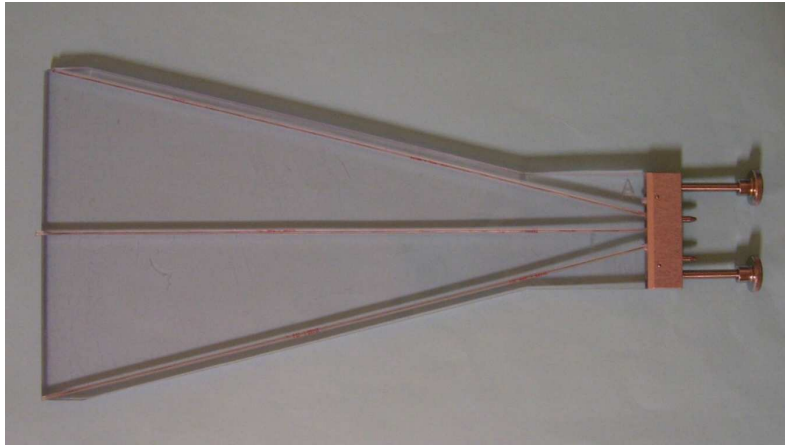
Es wurde eine Zeitmessung für die Prozeduren CT-Aufnahme, 3-D-Planung und Positionierung am Beschleuniger sowie Bestrahlungsdauer durchgeführt. Alle Patienten erhielten einen Fragebogen zur Toleranz der kontinuierlichen extrakraniellen Radiochirurgie. Folgende Komfortstufen wurden unterschieden: komfortabel und tolerabel, wenig komfortabel aber nicht intolerabel, unkomfortabel und intolerabel.

Die primäre Patientenpositionierung am Beschleuniger erfolgt durch ein externes Koordinatensystem, das am stereotaktischen Rahmen angebracht ist. Mit diesem System wird das Isozentrum des Tumors submillimetergenau in das Isozentrum des Linearbeschleunigers navigiert (siehe Abbildung 2).

### **3.4 Positionierungsgenauigkeit**

Ein Positionierungssystem, das bereits während des Bestrahlungsplanungs-CT an der Grundplatte befestigt ist, dient zur Koordinatenbestimmung des Tumors.

Das Positionierungssystem besteht aus zwei zueinander orthogonal angeordneten Paaren röntgendurchlässiger Kunststoffschwerter, die mit jeweils drei röntgendichten Drähten in der Form zweier rechtwinkliger Dreiecke markiert sind. Aufgrund dieser geometrischen Vorgabe können die Tumorkoordinaten über die Bestrahlungsplanung bestimmt werden. Diese werden vor der Bestrahlung als Raumkoordinaten (x, y, z) mit dem Beschleunigerisozentrum zur Deckung gebracht.



**Abbildung 2: Plastikschwert mit drei röntgendichten Drähten.**

Nach Anfertigung eines Verifikationsbildes am Beschleuniger vor der endgültigen Radiatio wurde das Isozentrum des Tumors mittels der entsprechenden Einstellparameter (z.B.  $x$  = lateral,  $y$  = ventrodorsal,  $z$  = craniocaudal) in das Isozentrum des Linearbeschleunigers navigiert. Hierdurch konnte die exakte Positionierung des Patienten gewährleistet werden.



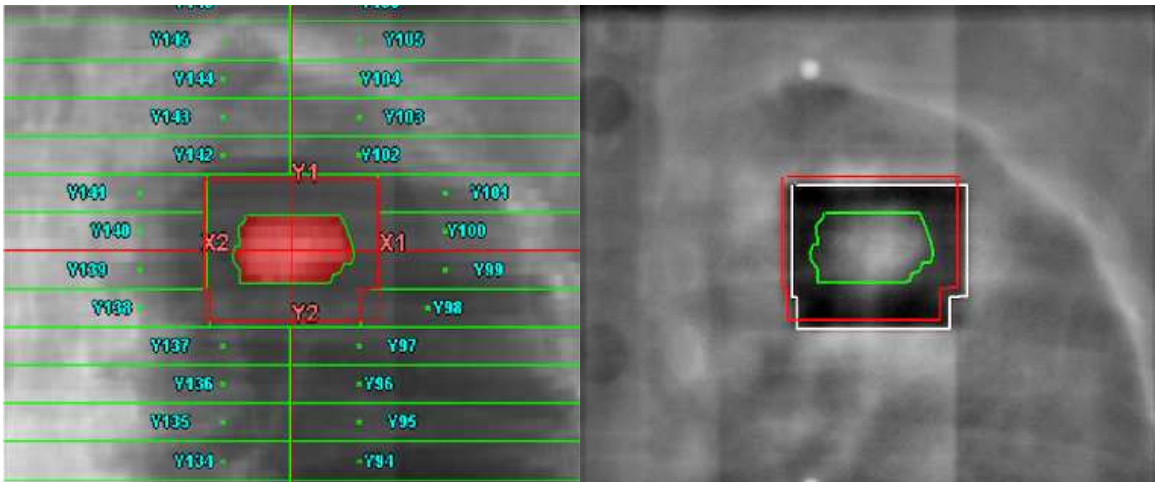
**Abbildung 3: Aufbau des stereotaktischen Rahmens mit externem Koordinatensystem zur Gewährleistung der Übereinstimmung des berechneten und realen Isozentrums.**

Die Positionierungsgenauigkeit wurde vor jeder Dosisapplikation routinemäßig mittels Verifikationsaufnahmen am Beschleuniger bestimmt.

Hierfür wurden die Verifikationsaufnahmen (durch ultraharte Strahlung erzeugte Röntgenbildaufnahmen) mit einem Bruchteil der Behandlungsdosis (3 %) erzeugt, und mit dem entsprechenden DRRs (Digital Reconstructed Radiography) aus der Bestrahlungsplanung verglichen. Die DRR-Aufnahme (Sollwert-Aufnahme) ist eine aus den Daten des Bestrahlungsplanungs-CT berechnete Aufnahme, die den Tumor und das ihn umgebende Bestrahlungsfeld in Bezug auf die umgebende Anatomie des Patienten darstellt. Diese stimmt im optimalen Falle mit der aktuellen Verifikationsaufnahme (Istwert-Aufnahme) überein (siehe Abbildung 3).

Für den Vergleich der Tumoranatomie kam eine spezielle Software (iView-GT™, Fa. Elekta) zur Anwendung, die es ermöglicht, Abweichungen der realen Tumorposition von der geplanten Tumorposition anhand des Tumorschattens und des Zentralstrahls in Bezug zur anatomischen Struktur zu berechnen. Insgesamt wurden pro Therapiesitzung vor jeder Dosisapplikation mindestens 6 Verifikationsaufnahmen entsprechend der 6 eingestrahlten Felder angefertigt und mit den 6 DRRs verifiziert. Insgesamt wurden zur Ermittlung der Positionierungsgenauigkeit alle in orthogonaler Strahlrichtung erhobenen Datensätze und zusätzlich mindestens ein Datensatz, der aus einem Zwischenwinkel erhoben wurde, ausgewertet.

Zur Bestimmung des Set up-Vektors wurde zunächst die Feldgeometrie eines beam's eye view mit der in der Verifikationsaufnahme überlagert. Im Anschluss hieran wurden die Tumorschatten beider Bilder fusioniert. Aus der Differenz der Feldgrenzen wurden zwei planare Koordinaten (z.B. x und y) bestimmt. Die dritte Raumkoordinate bestimmten wir aus einem orthogonal zum ersten beam's eye view gelegenen Feld.



**Abbildung 4:** DRR vor Radiotherapie. Darstellung eines Bestrahlungsfeldes mit Multi-leafkollimation. Ausgangsdarstellung zur Positionierungskorrektur (linkes Bild = Sollwert); (rechtes Bild = Istwert).

Der Set up-Vektor ( $V$ ) wurde aus folgender Formel berechnet:

$$V = \sqrt{(x^2 + y^2 + z^2)}$$

Nach erfolgreicher Durchführung der Verifikation der Patientenposition und eventuell notwendiger Korrekturen wurde der Patient bestrahlt.

Während der Radiatio besteht bei unserer Software (iViewGT) die Option einen Verifikationsfilm des Bestrahlungsfeldes durchzuführen. Diese Verifikationssequenz ermöglicht die Kontrolle von atembedingten Tumorbewegungen und Patientenbewegungen. Sollte der Tumor während der Bestrahlung aus dem Bestrahlungsfeld wandern, kann die Bestrahlung sofort unterbrochen werden.

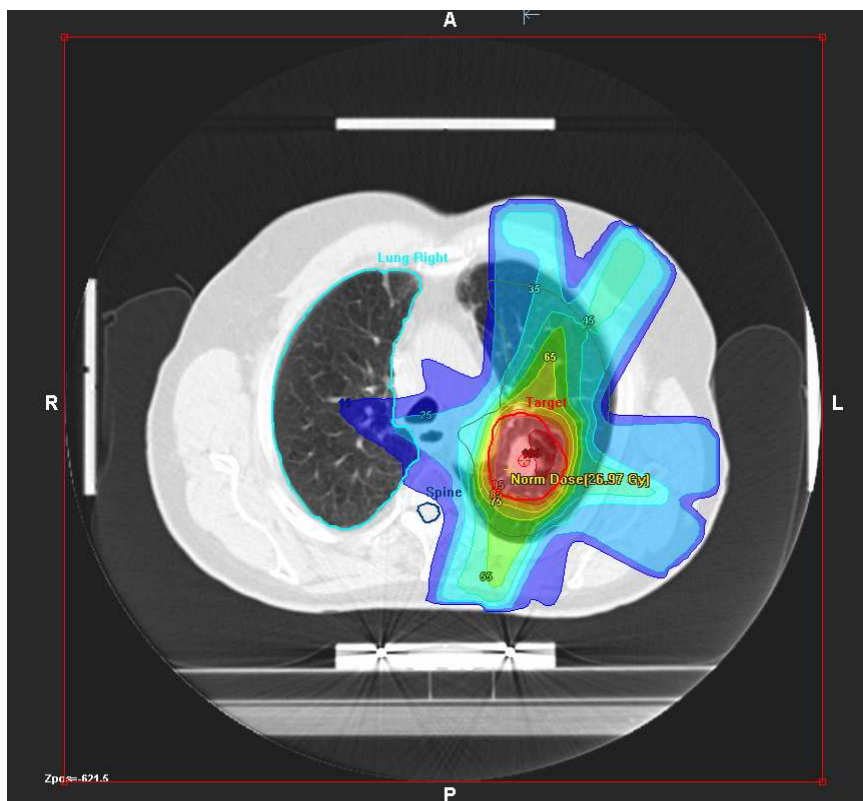
Die Lage des Patienten und seine eventuellen Bewegungen werden über eine Videokamera überwacht und bei Bedarf ist eine Kommunikation über eine Gegensprechanlage zwischen Schalt- und Bestrahlungsraum möglich.

### 3.5 Set up-Vektor und intrafraktionäre Lagerungsvarianz

Neben dem Set up-Vektor habe ich im Rahmen dieser Dissertation auch die intrafraktionäre Bewegungsvarianz, d.h. die während der erforderlichen Bestrahlungszeit von 30 – 40 min auftretende Lagevarianz bestimmt. Nach exakter Positi-

onierung des Patienten am Beschleuniger mit der ggf. erforderlichen Korrektur der Lagerung wurde die intrafraktionäre Varianz bestimmt.

Hierzu wurden zuerst Verifikationsaufnahmen von orthogonalen Feldern vor der Bestrahlung angefertigt, die Tumurlage zum Isozentrum eventuell korrigiert, die verbleibenden Monitoreinheiten jedoch noch nicht abgestrahlt. Es erfolgte die Verifikation und die Bestrahlung der restlichen 4 Bestrahlungsfelder. Danach wurde für die erste Position erneut eine Verifikationsaufnahme angefertigt, der intrafraktionäre Set up-Vektor bestimmt und die Bestrahlung angeschlossen. Somit konnte die Positionierungsgenauigkeit vor und zum Ende der Bestrahlung durch Vergleich der Verifikationsaufnahmen eines Feldes zu Beginn und am Ende der Bestrahlungssitzung ermittelt werden.



**Abbildung 5:** Darstellung der Isodosenverteilung eines 3-D-Bestrahlungsplans mit ProSoma Version 3.0b 109, Fa. Medcom.



Aus Gründen des zügigen Therapieablaufs wurde die Messung der intrafraktionären Positionierungsgenauigkeit in nur einer Kontrollebene durchgeführt. Die Anfertigung weiterer Verifikationsaufnahme hätte zur Verlängerung der Liegezeit des Patienten geführt.

### **3.6 Phase I/II Studie**

Die von uns entwickelte Methode wurde zunächst für 2 Patienten mit inoperablen Lungentumoren und 1 Patienten mit einer nichtresektablen Metastase eines Bronchialkarzinoms im Rahmen eines individuellen Heilversuches evaluiert. Die Set up-Vektoren bei diesen 3 Patienten hatten eine Länge von  $3,4 \pm 2,9$  mm (Einzelwerte). Damit lag die ermittelte Lagegenauigkeit in der von der Literatur für die Standardmethode angegebenen Toleranz (2 – 6,8 mm) [Wulf et al. 2001, Hof H et al. 2003, Herfarth KK et al. 2000, Lee SW et al. 2003].

Die mittlere Liegedauer für das gesamte Verfahren betrug 118 min. Hierbei dauerten die Zielvolumenkonturierung, das Preplanning sowie die Bestrahlungsplanung zusammen 35 min. Es wurde bei allen drei Patienten eine Einmaldosis von je 20 Gy bezogen auf die 80 %-Isodose appliziert. Nach der Applikation wurden keine akuten Nebenwirkungen beobachtet. Auch waren im Rahmen des follow-up keine chronischen Begleitreaktionen aufgetreten.

#### **3.6.1 Ermittlung der prätherapeutischen Positionierungsgenauigkeit**

Die Methode wurde im Rahmen einer Phase I/II Studie an einem größeren Patientenkollektiv evaluiert. Hierzu wurde ein Ethikvotum von der Ethikkommission der Philipps Universität Marburg eingeholt.

Der Set up-Vektor (Positionierungsgenauigkeit) wurde als Hauptzielkriterium der kontinuierlichen extrakraniellen Radiochirurgiestudie definiert.

Der work-flow beinhaltete folgende Arbeitsschritte:

- T<sub>0</sub> Anpassung einer Vakuummatratze für den stereotaktischen Rahmen
- T<sub>10</sub> Durchführung einer Bestrahlungsplanungs-CT
- T<sub>15</sub> Durchführung einer stereotaktischen 3D-Bestrahlungsplanung und Planung der Multileafkollimatorgeometrie für jedes Bestrahlungsfeld

T <sub>45</sub>	Zielpunkteinstellung des Tumors des Patienten
T <sub>65</sub>	Verifikation der Tumorposition mit mindestens 2 Feldern aus orthogonalen Winkeln vor der Bestrahlung und eventuelle Korrektur der Position
T <sub>75</sub>	Bestrahlung der verbliebenen 4 Felder
T <sub>90</sub>	Erneute Verifikation des ersten und zweiten Feldes zur Analyse der intrafraktionären Positionierungsgenauigkeit während der Bestrahlung
T <sub>100</sub>	Bestrahlung der Restdosis der ersten beiden Felder

Die Messung der prätherapeutischen Zielgenauigkeit wurde in Form des Set up-Vektors anhand des Vergleichs der Verifikationsaufnahmen mit der Tumorposition in den DRRs (Planungsaufnahmen) für jedes der 6 Felder ermittelt. Bei der Auswertung wurde in zueinander orthogonalen Feldern die Abweichung der beam's eye views des Linearbeschleunigers mit den bei der Bestrahlungsplanung produzierten virtuellen beam views verglichen. Es wurden die Differenzen in den drei Ebenen (x, y, z) ermittelt. Bei klinisch relevantem Versatz, den wir mit  $x/y/z > 3$  mm festlegten, wurde der Patiententumor über die Vektorlängen in das Isozentrum des Beschleunigers navigiert.

War die Visualisierung des Tumors in den Verifikationsaufnahmen in den zueinander orthogonalen Feldern nicht möglich gewesen, wurden Einstrahlwinkel zwischen  $0^{\circ}$  und  $120^{\circ}$  angewendet.

Die kontinuierliche extrakranielle Radiochirurgie wurde mit 6 MV Photonen am Linearbeschleuniger (Fa. Elekta - Precise, Supernova) unter Verwendung vorhandener stereotaktischer Lagerungshilfen und Lokalisationssysteme durchgeführt.

Als Supportivtherapie wurde zur Entzündungsprophylaxe der Lunge eine Injektion von Dexamethason 20 mg i.v. in Kombination mit einem H<sub>2</sub>-Blocker i.v. appliziert. Zur Schmerzprophylaxe bei ungewohnter Armhaltung und zur geringen Sedierung erhielten die Patienten zusätzlich eine subcutane Injektion mit 10 mg Morphin.

### **3.6.2 Ermittlung der lokalen Kontrolle, des Gesamtüberlebens und der Nebenwirkungen**

Für die therapierten Patienten wurde im Rahmen der oben beschriebenen Phase I/II Studie die lokale Kontrolle, das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen als Nebenzielkriterien ermittelt.

Bei der lokalen Kontrolle wurde die Erkrankung als stable disease deklariert, wenn CT-morphologisch eine Größenzunahme von 0 – 25 % erkennbar war. Eine Komplettremission lag vor, wenn bildmorphologisch kein Tumornachweis mehr möglich war, von einem Progress musste bei einer Größenzunahme von mehr als 25 % ausgegangen werden. Ein Progress wurde unterteilt in Lokalrezidiv, Fernmetastasierung oder deren Kombination.

Die Akutnebenwirkungen wurden anhand der klinischen Klassifizierung nach Toxicity Criteria Score [Seegenschmiedt MH, 1998] (CTC) – Grad 1 – 5 und die Spätnebenwirkungen wurden nach dem LENT-SOMA-Score [Rubin P et al. 1995] klassifiziert.

Anamnestisch wurden Angaben zu Pneumonitiden erhoben. Bei klinischem Verdacht auf eine Pneumonitis wurden zusätzlich Röntgenaufnahmen oder Computertomographien der Lunge durchgeführt und in Abhängigkeit des Befundes wurde eine medikamentöse Therapie mit Steroiden eingeleitet. Bei Anzeichen einer Dyspnoe wurde eine Lungenfunktionsmessung durchgeführt.

#### **a) Nachsorge**

Die Nachsorge erfolgte sowohl klinisch als auch bildmorphologisch. Die ersten Untersuchungen fanden 5 – 7 Wochen nach der radiochirurgischen Behandlung statt. Die weiteren Nachsorgeuntersuchungen erfolgten dann in regelmäßigen Abständen von 3 Monaten. Neben der klinischen Untersuchung wurde jeweils ein kontrastverstärkter Spiral-CT-Scan durchgeführt, mit dem die lokale Tumorkontrolle bzw. die radiogen bedingte Begleitreaktionen von einem unabhängigen Facharzt für Radiologie beurteilt wurde.

Sollten sich klinisch und bildmorphologisch Anzeichen für eine Pneumonitis ergeben, erhielten die Patienten folgende medikamentöse Behandlung:

H2-Blocker	1x täglich 1Tbl.	
Decortin H 50mg	d1+2	1-0-1
	d3+4	1-0-0,5
	d5+6	1-0-0
	d7-14	0,5-0-0

Im Anschluss hieran – bei deutlich gebesserter Symptomatik – wurde über weitere 4 Wochen Decortin H 5mg verordnet. Die Dosierung begann mit 2-0-0 Tabletten täglich und wurde dann jeweils wochenweise um 2,5 mg reduziert.

Alle Patienten erhielten zusätzlich zur routinemäßigen Aufklärung und Information über die Radiochirurgie eine spezielle Patienteninformation sowie ein Formblatt zum schriftlichen Einverständnis zu dieser Therapie (siehe Anlage).

Folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden im Rahmen des Ethikprotokolls definiert:

**b) Einschlusskriterien**

- Karnofsky-Index > 70 %
- Lebenserwartung > 3 Monate
- Maximaler Durchmesser der Einzelläsion ≤ 5 cm, Abstand des Tumors ≥ 1 cm zum Mediastinum (für die Einzeitbestrahlung)
- Lage der Raumforderung intrapulmonal
- Inoperable nicht-kleinzellige pulmonal zentral oder peripher liegende Bronchialkarzinome ( $c_2T_{1/2}$   $c_2No$   $c_2Mo$ , Distanz zum Mediastinum ≥ 1,0 cm), die für den Patienten klinisch relevant werden können oder unter kurativer Absicht eliminiert werden sollen und bei denen eine konventionelle 3D-konformale Radiotherapie/ Radiochemotherapie oder Operation kontraindiziert ist oder vom Patienten abgelehnt wird.
- Pulmonal zentral oder peripher liegende Lungenmetastasen, die für den Patienten klinisch relevant werden können oder unter kurativer Absicht eliminiert werden sollen (z.B. solitäre Metastase eines Rektum-Ca.), da sie inoperabel sind oder deren Operation vom Patienten abgelehnt wird.

**c) Ausschlusskriterien**

- Karnofsky-Index < 70 %
- Lebenserwartung < 3 Monate
- Bekannte etablierte Behandlungsmethode mit gegenüber der Körperste-reotaxie überlegenen Therapieaussichten, die nicht vom Patienten oder dem jeweiligen Fachgebiet als undurchführbar oder ausdrücklich nicht gewünscht abgelehnt worden ist (z.B. Operation von Lungenmetasta-sen).
- Tumoren > 5 cm Durchmesser für die Einzeitbestrahlung
- Tumoren oder Metastasen mit Distanz zum Mediastinum < 1,0 cm
- Lungenfunktion so limitiert, dass auch eine Bestrahlung riskant wäre (muss individuell im Verhältnis zur Größe des Bestrahlungsvolumens entschieden werden).
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom

**3.7 Patientencharakteristik**

In die Auswertung gehen 30 Patienten im Alter von 54 bis 80 Jahren, die wegen ei-nes Lungentumors seit dem Jahre 2002 behandelt wurden, ein. Insgesamt handel-te es sich um 25 Männer und 5 Frauen. Das mittlere Alter betrug 69,6 Jahre (Be-reich 54 – 80a).

Bei 16 Patienten wurde die Therapie wegen eines primären, nicht operablen Bron-chialkarzinoms, in 5 Fällen aufgrund eines nichtresektablen Lokalrezidivs und in 9 Fällen wegen einer inoperablen Lungenmetastase durchgeführt. Ein Patient er-hielt aufgrund einer im kurzen Abstand zur Primärtherapie aufgetretenen solitären Lungenmetastasen 2 radiochirurgische Therapien. Tabelle 2 zeigt die Patienten-charakteristik mit den Tumorstadien bei Primärdiagnose und das Stadium der Tu-morerkrankung bei Radiochirurgie.

<b>Alter</b>	<b>54-80 Jahre (Mittel: 69.6a)</b>	<b>Bronchial- karzinom</b>	<b>BC-Rezidiv</b>	<b>Metastasen</b>
<b>Sex (m:f)</b>	25 : 5	14:2	5:0	6:3
<b>Primäres TNM- Stadium</b>				
cT1 cN0 cM0		7:1		
cT2 cN0 cM0		4:1	1:0	
cT2 cNx cM0		1:0		0:1
cTx cNx cM1		1:0		1:0
cT4 cN1 cM0				1:0
pT1 pN0 cM0		1:0		1:1
pT1 pN2 cM0			2:0	
pT2 pN0 cM0			1:0	1:0
pT2 cN1 cM0				1:0
pT3 pN0 cM0			1:0	2:0
pT4 pN0 cM0				0:1

**Tabelle 2: Patientencharakteristik sowie Primärstadien der radiochirurgisch behandelten Patienten.**

Alle Patienten wurden in interdisziplinären Tumorkolloquien besprochen und dabei als chirurgisch oder internistisch inoperabel und somit als nicht resektabel eingestuft.

Bei 18 der 21 behandelten Patienten mit V. a. primäres Bronchialkarzinom (16 Patienten) bzw. -rezidiv (5 Patienten) war eine histopathologische Sicherung möglich. Es fanden sich histologisch 11 Adeno-, 6 Plattenepithelkarzinome sowie bei 2 Patienten lediglich die nicht weiter differenzierbare Diagnose eines NSCLC.

Bei 5 Patienten erfolgte aufgrund von Kontraindikationen oder mehrfach frustraner Versuche keine histologische Sicherung. In diesen Fällen entschieden wir uns für eine radiochirurgische Behandlung bei eindeutig radiologischem Progress.

Bei keinem der 9 Patienten mit Lungenmetastasen wurde die Diagnose aufgrund der reduzierten pulmonalen Funktion histopathologisch bestätigt. All diese Patienten wurden bildmorphologisch über mehrere Monate kontrolliert. Nach eindeutiger Größenzunahme wurde dann von einer Metastasierung ausgegangen.

Die Subklassifikation der Tumorentitäten ist in Tabelle 3 dargestellt. Bei den 5 nicht histologisch gesicherten Raumforderungen handelte es sich um singuläre Herde bei denen entzündliche Prozesse ausgeschlossen worden waren. Tumormarker konnten uns keine Diagnosehilfe geben und daher gingen wir im Rahmen interdisziplinärer Besprechungen in allen Fällen von einem malignen Geschehen aus.

<b>Histologie</b>	<b>Anzahl [Patienten]</b>
Adenokarzinome	11
Plattenepithelkarzinome	6
NSCLC (ohne Differenzierung)	4
Adenoidzystisch	1
Brochoalveoläres Ca.	1
Met. eines Nierenzellkarzinoms	1
Met. eines Malignen Melanoms	1
Keine Gewinnung möglich	5

**Tabelle 3: Verteilung der histologischen Differenzierung aller Tumoren vor Radiochirurgie.**

### **3.8 Dosis-Wirkungs-Beziehung**

#### **3.8.1 Biophysikalische Modelle**

Ziel der kurativen Strahlentherapie ist, den Tumor komplett zu inaktivieren, indem jede klonogene Tumorzelle abgetötet wird ohne Begleitreaktionen im umliegenden gesunden Gewebe zu erzeugen. Häufig ist jedoch die für eine lokale Tumorkontrolle notwendige hohe Strahlendosis durch ein hohes Risiko einer Strahlenreaktion im Normalgewebe limitiert.

In der klinischen Praxis muss daher für jeden Patienten der bestmögliche Kompromiss zwischen Tumorkontrollwahrscheinlichkeit und Nebenwirkungsrisiko gefunden werden.

Bezüglich der Frage, welche Einzeitdosis welcher Tumorkontrollwahrscheinlichkeit entspricht bzw. wie sind Tumorkontrolle und Nebenwirkungsrisiko gegeneinander abzuwägen, existiert für die Radiochirurgie beim Bronchialkarzinom kein Dosierungskonzept. Auch können die biophysikalischen Modelle, die auf der Basis retrospektiv erhobener Daten mit Normofraktionierung von 1,8 – 2,0 Gy erhoben wurden, nicht ohne weiteres übertragen werden. Des Weiteren ist bei den Modellen die inter-individuelle Varianz der Strahlenempfindlichkeit nicht berücksichtigt.

Daher habe ich eine Abschätzung der bei der Radiochirurgie zu erwartenden Strahlenwirkung anhand der wenigen klinisch zur Verfügung stehenden Daten der konventionellen stereotaktischen Radiotherapie und der Brachytherapie vorgenommen und über das Linear-Quadratische-Modell für die im Rahmen der Studie verwendete Dosierung umgerechnet. Die Planbewertung habe ich anhand der über den 3D-Bestrahlungsplan ermittelten Dosis-Volumen-Histogramme vorgenommen.

Bei der extrakraniellen Radiotherapie ergab die Literaturrecherche bezüglich der Akuttoxizitäten keine nennenswerten Daten. Insbesondere wurde über keine relevanten WHO Grad III–IV Akuttoxizitäten berichtet. WHO Grad I-II in Form von Nausea, Emesis, grippeähnliche Knochenschmerzen, Fieber und Schüttelfrost wurde bei 20 – 30 % der therapierten Patienten beobachtet.

Als Spätnebenwirkungen wurde lediglich eine Ösophagitis WHO Grad III bei einem dicht am Mediastinum gelegenen Tumor beschrieben, sowie eine fatale Blutung aus der Arteria pulmonalis. Bei dieser Komplikation war jedoch eine tumorbedingte



Arrosionsblutung nicht auszuschließen [Wulf J, Hadinger U et al. 2001]. Tabelle 10 zeigt die in der Literatur beschriebenen höhergradigen Nebenwirkungen der extrakraniellen stereotaktischen Radiotherapie. Bei der konventionellen normofraktionierten Bestrahlung der Lunge liegen in Abhängigkeit des bestrahlten Volumens Toleranzdosen vor. So beträgt das Risiko bei der Bestrahlung von 50% des gesamten Lungengewebes mit einer Dosis von 7 Gy 5 % für die Lungenfibrose. Bei der Applikation von 12 Gy ist bereits bei einer Volumenbelastung von 30 % des Lungengewebes mit dieser Komplikation zu rechnen. Klinische sowie experimentelle Daten der fraktionierten Radiotherapie lassen auch auf eine Korrelation der Tumorage mit der Häufigkeit der strahleninduzierten Pneumonitis schließen. Insbesondere reagieren basale Lungenabschnitte sensitiver auf die Bestrahlung als die Lungenspitzenvolumen. Im Rahmen meiner Nebenwirkungsanalyse habe ich die Lage des Tumors nach rechtem bzw. linken Lungenflügel sowie Ober- und Unterlappen bzw. zentralem Sitz unterteilt.

Für höhere Einzeldosen haben wir auf die in der Literatur der Brachytherapie beschriebenen Toleranzdosen zurückgegriffen. So werden bei der endobronchialen Brachytherapie des Bronchialkarzinoms Einzeldosen von 5 Gy Oberflächendosis appliziert. In Abhängigkeit der Therapieintention beträgt die Gesamtdosis 10 – 20 Gy in 1 – 3 Wochen.

Mit diesem Dosierungskonzept wurden keine Grad III – IV Toxizitäten beschrieben, stattdessen wurden alle schweren Toxizitäten (Blutung, tracheomediastinale Fistelung, Hämoptysen) auf tumorassoziierte Komplikationen zurückgeführt [Harms W et al.2000]. Diese Annahme wird gestärkt durch zwei randomisierte Studien, in denen Hämoptysen in den Gruppen ohne brachytherapeutischem Boost ebenso häufig auftraten wie in den Gruppen mit Boost, im Durchschnitt bei 15 % [Huber RM et al. 2005, Langendijk H et al. 2001].

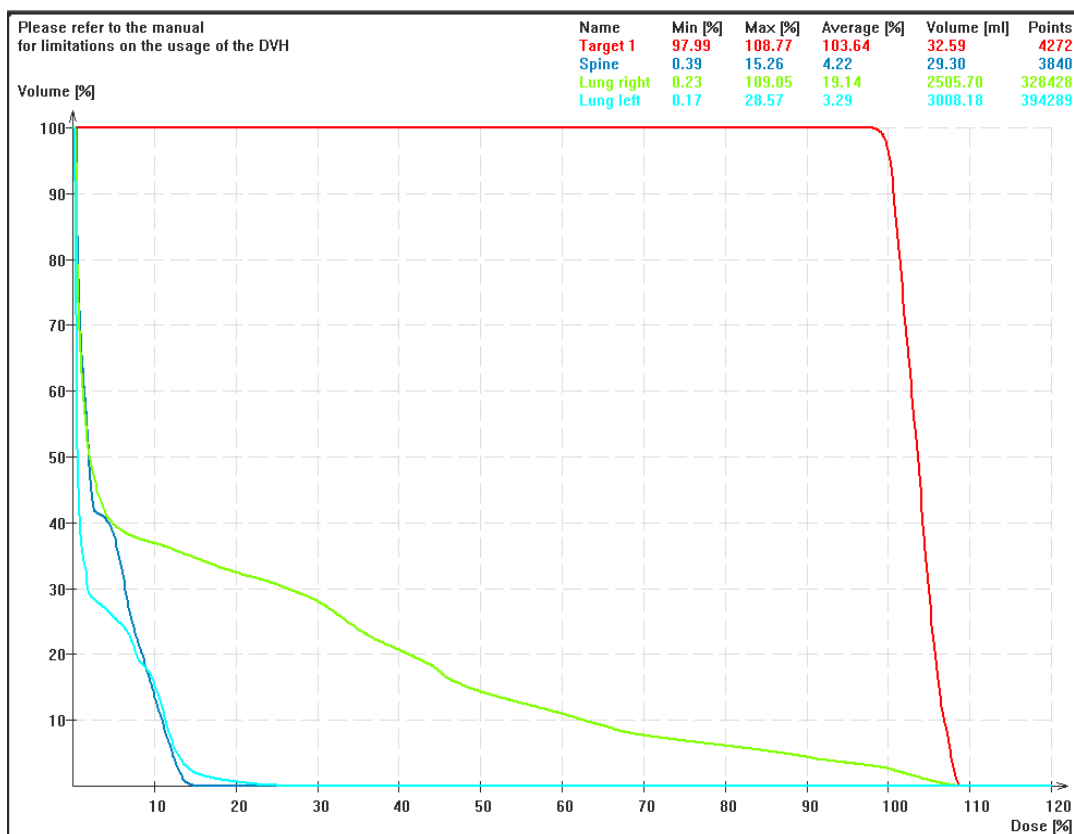
Bei der intraluminalen Brachytherapie des Ösophaguskarzinoms werden in der Regel pro Bestrahlungsfraction 8 – 15 Gy OD erreicht; hierbei betragen die Komplikationen, wie Perforationen und Blutungen bis zu 15 % [Schraube P et al. 1997].

Bei palliativer Intention werden Bestrahlungsdosen zwischen 15 – 30 Gy OD in einer Sitzung appliziert. Dabei geben 50 – 60% der Patienten eine schmerzhaft Dysphagie, 10 - 50 % Ulzerationen und 10 % bougiepflichtige Strikturen an [Pötter R et al. 2002, Köppen U et al.2002].

In einer Multicenter-Studie mit 101 in palliativer Intention behandelten Patienten wurden 12 Gy OD appliziert. Hierbei traten bei 5 % der Patienten Blutungen als Spättoxizität auf [Seegenschmiedt MH et al. 1998].

Die Abschätzung der Toleranzdosen der Koronararterien basieren auf den bekannten Dosisempfehlungen für die endovaskuläre Brachytherapie. Hierbei werden zur Senkung der Restenoseraten Einzeitdosen von 14 – 18 Gy OD [Pötter R et al. 2001] appliziert. Bei diesen hohen Einzeldosen wurden in der Literatur keine relevanten strahlenbedingten Spätnebenwirkungen beschrieben [Teirstein TS et al. 2000].

Auch im Rahmen der cerebralen Radiochirurgie bei der Einzeldosen von 25 Gy bis zu 30 Gy appliziert werden wurde über keine relevanten radiogenen Gefäßtoxizitäten berichtet [Engenhart-Cabillic R et al. 1994].



**Abbildung 6:** Beispiel eines Dosis-Volumen-Histogrammes eines Bestrahlungsplanes bei Radiochirurgie eines Bronchialkarzinoms. Die rote Linie entspricht der Dosisverteilung im PTV (Planning Target Volume).

### 3.8.2 Radiobiologische Äquivalentdosis

Die Bestimmung der biologisch äquivalenten Dosen bei unterschiedlichen Fraktionierungsschemata und unterschiedlichen physikalischen Dosen kann mit Hilfe des Linear-Quadratischen Modells annähernd bestimmt werden. Aufgrund der stochastischen Verteilung von letalen Tumorzellschäden unter Bestrahlung wird eine exponentielle Abnahme der Zellpopulation angenommen. Die überlebenden Zellen (SF) lassen sich somit über folgenden Formelansatz beschreiben:

$$SF = e^{-m}$$

SF = Überlebensrate

m = durchschnittliche Anzahl der letalen Treffer pro Zelle

Trägt man die negative Exponentialfunktion semilogarithmisch auf, erhält man eine Kurve, die die Überlebensfraktion der bestrahlten Zellen in Abhängigkeit der applizierten Dosis beschreibt. Zur klinischen Verwendung kommt diese Darstellung, indem man für den linearen und den quadratischen Anteil der Kurve zwei Konstanten nutzt. Der lineare Part wird mit  $-\alpha D$  ( $\alpha$  = Konstante,  $D$  = Dosis) beschrieben, der quadratische Anteil der die Krümmung der Kurve darstellt mit  $-\beta D^2$  ( $\beta$  = Konstante,  $D$  = Dosis). Die Ausprägung der Schulter wird über das Verhältnis der beiden Proportionalitätskonstanten  $\alpha/\beta$  (Einheit Gy) angegeben und ist zellspezifisch. Das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis gibt die Dosis an, bei der beide Komponenten den gleichen Anteil zur Zellabtötung beitragen. Damit ergeben große  $\alpha/\beta$ -Werte kurze Kurvenschultern und der lineare Anteil  $\alpha$  überwiegt. Die betreffenden Zellen haben nur eine geringe Erholungsfähigkeit.

Bei kleinem  $\alpha/\beta$ -Wert überwiegt die quadratische ( $\beta$ ) Komponente und beschreibt Zellen, die eine hohe Reparatur- bzw. Erholungsfähigkeit haben, da die Schulter in diesem Falle deutlich flacher abfällt.

Mit diesen Konstanten kann nun der o.g. Lösungsansatz umgeschrieben werden zu

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

In dieser Formel entspricht

- $\alpha D$  der linearen Komponente und
  - $\beta D^2$  der quadratischen Komponente
- einer Schulterkurve (siehe Abbildung 7).

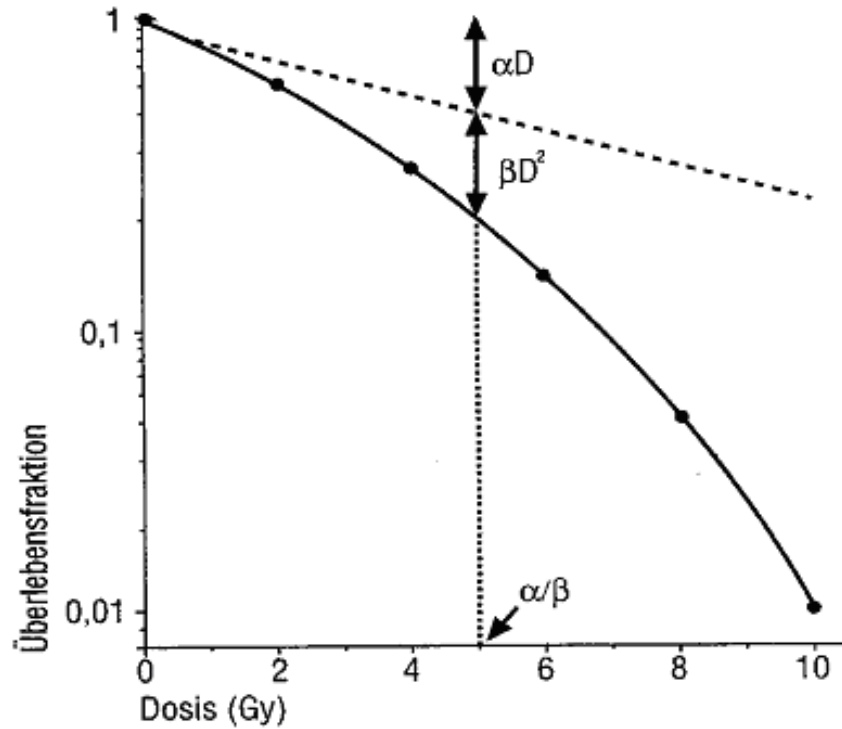


Abbildung 7: Darstellung des Linear-Quadratischen-Gesetzes nach Ellkinde und Sutton, 1960

Nach Logarithmieren und unter der Annahme, dass die Bestrahlungseffekte bei beiden Dosen gleich bleiben sollen, erhält man zur Bestimmung der gewünschten Äquivalenzdosis folgende Formel:

$$D_{\text{äquivalent}} = D_{\text{ref}}(\alpha / \beta + d_{\text{ref}}) / (\alpha / \beta + d_{\text{äqui}})$$

$D_{\text{äquivalent}}$  : nominelle Gesamtdosis

$d_{\text{äqui}}$  : Referenzeinzeldosis (2 Gy)

Typische Werte für Tumore sind  $\alpha/\beta = 10$  Gy, wohingegen für Normalgewebe Werte von ca.  $\alpha/\beta = 3,0$  Gy anzunehmen sind. Der  $\alpha$ -Wert beträgt bei dieser Annahme für Tumorgewebe  $0,47$  ( $\text{Gy}^{-1}$ ), für Normalgewebe  $0,5$  ( $\text{Gy}^{-1}$ ).

Wie aus Abbildung 7 zu erkennen ist, überwiegt der lineare Anteil der Photoneneffektkurve, bei hohen Einzeldosen. Die Überlebensrate der Zellen nimmt also aufgrund fehlender Reparationsfähigkeiten bei einmalig hohen Bestrahlungsdosen deutlich gegenüber fraktionierter Bestrahlung ab.

Zur Bestimmung der Einzeldosis bei der extrakraniellen kontinuierlichen Radiotherapie nutzten wir trotz der o.g. Unklarheit bezüglich der Anwendung des Linear-Quadratischen-Gesetzes diese Methode, um eine Risikoabschätzung des Normalgewebes durchzuführen.

### 3.9 Statistik

Als Hauptzielgröße wurde der Set up-Vektor nach der Formel:  $V = \sqrt{(x^2 + y^2 + z^2)}$  berechnet. Mittelwerte und Standardabweichungen sowie der Medianwert sind aufgeführt ohne eine weitere statistische Betrachtung. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist mit den vorliegenden Patientenzahlen noch keine Relevanz anzugeben.

Im Rahmen der Studie wurde bezüglich der klinischen Ergebnisse das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle als Kaplan-Meier-Kurve mit dem Programm WinSTAT (Version 1.5) berechnet.

Die Äquivalenzdosen wurden nach dem linearquadratischen Modell berechnet.

Die Akut- und Spätnebenwirkungen wurden deskriptiv im Rahmen der Nachsorge entsprechend den CTC-Scores [Rubin P et al. 1995] oder LENT-SOMA-Score bestimmt. Aufgrund der niedrigen Anzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen eines kleinen Patientenkollektives war eine ausreichende statistische Auswertung nicht möglich.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 Behandlungszeiträume bei der extrakraniellen kontinuierlichen Radiochirurgie

Die Therapiedauer der ersten 3 Patienten lag im Mittel bei 118 min in gleicher Position. Für die weiteren 30 Patienten ergab sich eine mittlere Verweildauer von (109 +/-11) min, (Bereich 89 – 169 min). Die Zeit für das durchzuführende Bestrahlungsplanungs-CT sowie die 3D-Bestrahlungsplanung erforderten (76 +/- 12) min, die Verifikation sowie die Bestrahlungsprozedur lediglich (33 +/- 7) min.

Bei den 14 Patienten, die zur Auswertung der intrafraktionären Positionierungsgenauigkeit eine erneute Verifikation von den ersten beiden Eintrittsfeldern erhielten, verlängerte sich die Behandlungszeit auf (38 +/- 7) min.

### 4.2 Patientenorientierte Auswertung

Folgende Komfortstufen wurden unterschieden: komfortabel und tolerabel, wenig komfortabel aber nicht intolerabel, unkomfortabel und intolerabel. Bei der Auswertung der Fragebögen hatten alle Patienten die Behandlungsprozedur der Rubrik „komfortabel“ oder „wenig komfortabel“ zugeteilt (siehe Tabelle 4).

Keiner der Patienten empfand die Therapie als intolerabel oder fühlte sich deutlich in seiner Lebensqualität eingeschränkt.

	<b>komfortabel und tolerabel</b>	<b>wenig komfortabel aber nicht intolerabel</b>	<b>unkomfortabel und intolerabel</b>
<b>Anzahl</b>	19	11	0

**Tabelle 4:**            **Angaben der Patienten über die Komfortabilität bei der extrakraniellen kontinuierlichen Radiochirurgie.**

Hieraus ergibt sich dass 63,3 % der Patienten die Prozedur trotz der verhältnismäßig langen Liegedauer als komfortabel und tolerabel und 36,7 % die Prozedur als gering unkomfortabel aber tolerabel eingestuft haben.

Daraus ist abzuleiten, dass die mittlere Liegezeit von 109 min zur Durchführung der extrakraniellen Radiochirurgie den Patienten durchaus zumutbar ist.

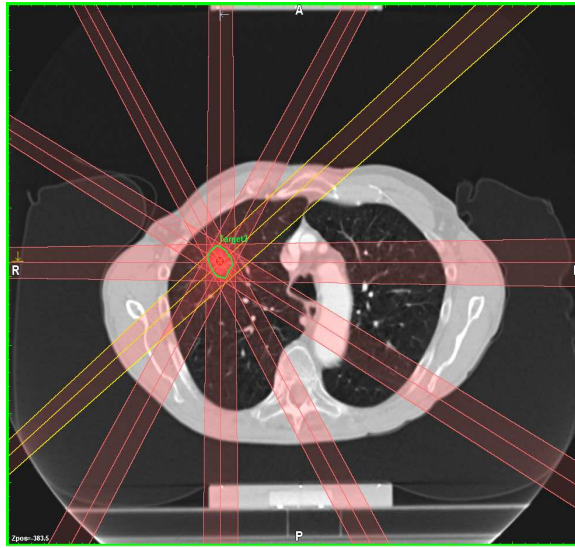
In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Tumoren oder Metastasen mit einem maximalen Durchmesser  $\leq 5$  cm. Die mittlere Einzeldosis betrug 27,23 Gy (Bereich 20-33Gy). Die Dosisverschreibung erfolgte auf die 100 %-Isodose, entsprechend ICRU 50. Dies entspricht bei konventioneller Fraktionierung einem Dosisäquivalent von 60 – 120 Gy bei einer Einzeldosis von 2,0 Gy. Die Bestrahlungsplanung führte ich unter Berücksichtigung der Dosisverteilung in den Risikoorganen, die mittels Dosis-Volumen-Histogrammen abgeschätzt wurden, durch. Bei allen Patienten wurden zur konformalen Dosisverteilung jeweils 6 individuell kollimierte Felder bestrahlt.

Die Bestrahlung wurde mit 6 MV Photonen des Linearbeschleunigers Precise, Supernova der Fa. Elekta über isozentrische Stehfelder durchgeführt.

Als Abbruchkriterien der Behandlung galt eine Nicht-Einhaltung der Organtoleranzdosen nach Beendigung der Bestrahlungsplanung sowie die nicht suffiziente Visualisierung des Tumors vor Bestrahlung. Es musste aufgrund der genannten Kriterien keine Therapiesitzung unterbrochen werden.

#### **4.3 Prätherapeutische Positionierungsgenauigkeit der kontinuierlichen extrakraniellen Radiochirurgie**

Bei den in dieser Arbeit bewerteten 30 Patienten mit 31 Targets konnten in 24 Fällen die Felder mit  $0^\circ/180^\circ$  und  $90^\circ/270^\circ$  Gantrykipfung ausgewertet und der Set up-Vektor bestimmt werden. Bei 6 Patienten mussten andere Einstrahlwinkel betrachtet werden, da der Tumor durch Organüberlagerungen nicht verifiziert werden konnte. Die letztlich gewählten orthogonalen Winkel mussten so gewählt werden, dass durch Tischholmen oder Metallteile im Strahlengang die Verifikationsaufnahmen möglich waren. Bei diesen Patienten war es möglich die prätherapeutischen Set up-Vektoren unter folgenden Winkeln zu bestimmen:  $330^\circ/240^\circ$  und  $30^\circ/120^\circ$  Gantrykipfung. Bei einem Patienten konnten jedoch keine orthogonalen Felder verwendet werden, so dass hier Winkel von  $60^\circ$  und  $180^\circ$  zur Lagerungskontrolle genutzt wurden. Zur Berechnung des Set up-Vektors konnte ich 132 Verifikationskontrollen von 180 abgestrahlten Bestrahlungsfeldern auswerten.



**Abbildung 8:** Strahleneintrittsfelder von 30°, 0°, 30°, 300°, 270°, 225°. Darstellung des Preplannings mit ProSoma Version 3.0b 109, Fa. Medcom.

Die nachfolgende Tabelle 5 weist die Abweichungen der Koordinaten (x, y, z) sowie den aus der Quadratwurzel berechneten Set up-Vektor aus.

Aus den in dieser Tabelle 5 abgebildeten Werten erhält man folgende Mittelwerte beziehungsweise Maxima und Minima:

<b>Set up-Vektor [mm]:</b>	
<b>Mittelwert</b>	<b>2,58</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>0,86</b>
<b>Maximum</b>	<b>4,98</b>
<b>Minimum</b>	<b>1,15</b>



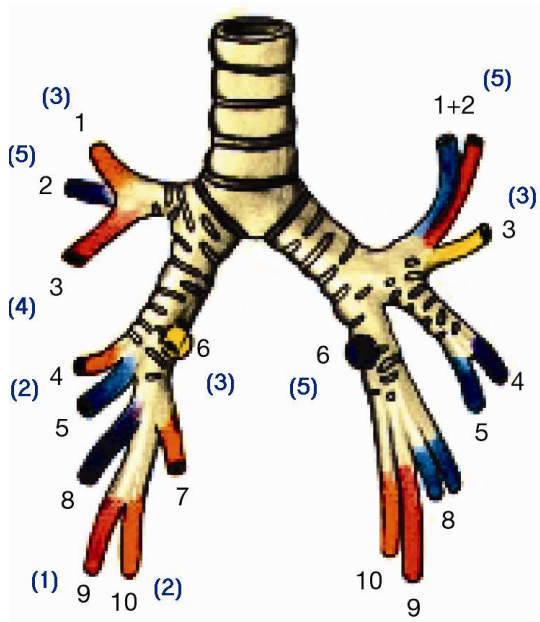
	lat (x) [mm]	long (z) [mm]	ventrodorsal (y) [mm]	Quadratsumme	Wurzel = Set up-Vektor [mm]
Pat.1	1	0,9	3	10,81	3,29
Pat.2	1,3	0,9	1,3	4,19	2,05
Pat.3	0,5	0,65	0,8	1,3125	1,15
Pat.4	1	0,95	0,8	2,5425	1,59
Pat.4	1,8	2,5	0,2	9,53	3,09
Pat.5	0,8	2,3	0,3	6,02	2,45
Pat.6	1	2,65	0	8,0225	2,83
Pat.7	0,5	1,75	2,8	11,1525	3,34
Pat.8	0,3	3	0,3	9,18	3,03
Pat.9	1,8	-0,75	0,3	3,8925	1,97
Pat.10	1,5	0,1	1,2	3,7	1,92
Pat.11	1,3	2,9	0,5	10,35	3,22
Pat.12	1,5	1,4	2,5	10,46	3,23
Pat.13	0	1,5	1,7	5,14	2,27
Pat.14	0	-0,65	2,7	7,7125	2,78
Pat.15	1	0,25	1,3	2,7525	1,66
Pat.16	2,5	0,4	1,6	8,97	2,99
	1,3	0,9	0,5	2,75	1,66
Pat.17	0	1,4	1,3	3,65	1,91
Pat.18	2,3	-0,4	-4,4	24,81	4,98
Pat.19	-0,3	-1,9	-1,3	5,39	2,32
Pat.20	1,3	0,65	1,6	4,6725	2,16
Pat.21	-1,3	1	0	2,69	1,64
Pat.22	-3,7	-1,15	-1,8	18,2525	4,27
Pat.23	1	0,25	3	10,0625	3,17
Pat.24	1,3	0,75	0,5	2,5025	1,58
Pat.25	-0,3	-2	0	4,09	2,02
Pat.26	-0,8	0,25	-1,8	3,9425	1,99
Pat.27	-2,3	0,05	-2,2	10,1325	3,18
Pat.28	-1,3	1,5	-3	12,94	3,60
Pat.29	0,5	1,75	2,8	11,1525	3,34
Pat.30	1,3	0,65	1,6	4,6725	2,16

**Tabelle 5: Lagedifferenz der x, y, z – Koordinaten im Vergleich von DRR zur Bestrahlungsposition und der hieraus ermittelte Set up-Vektor.**

#### **4.4 Positionierungsgenauigkeit in Abhängigkeit der intrapulmonalen Tumorkalisation**

Zur Reduktion der Atemverschieblichkeit der Tumore erhielten unsere Patienten während der gesamten Bestrahlungsplanung- und -behandlung eine Bauchpresse, so dass die Veratmung in den Abdominalraum möglichst gering gehalten werden konnte. Um eine Überprüfung der Abhängigkeit der Positionierungsgenauigkeit von

der Atmungsamplitude durchführen zu können, bestimmten wir zunächst die Verteilung der Tumore in den Lungensegmenten (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Anzahl der Zielvolumina () in den verschiedenen Lungensegmenten der behandelten Patienten.

**Bronchialstamm mit Lungensegmenten aus Rohen, Atlas für Anatomie**

In der nachfolgenden Tabelle 6 sind die zur Korrektur genutzten Vektorlängen in Bezug auf die Tumorlokalisation in den einzelnen Lungensegmenten dargestellt. Eine aussagekräftige Statistik konnte aufgrund der noch zu geringen Patientenzahl nicht durchgeführt werden.

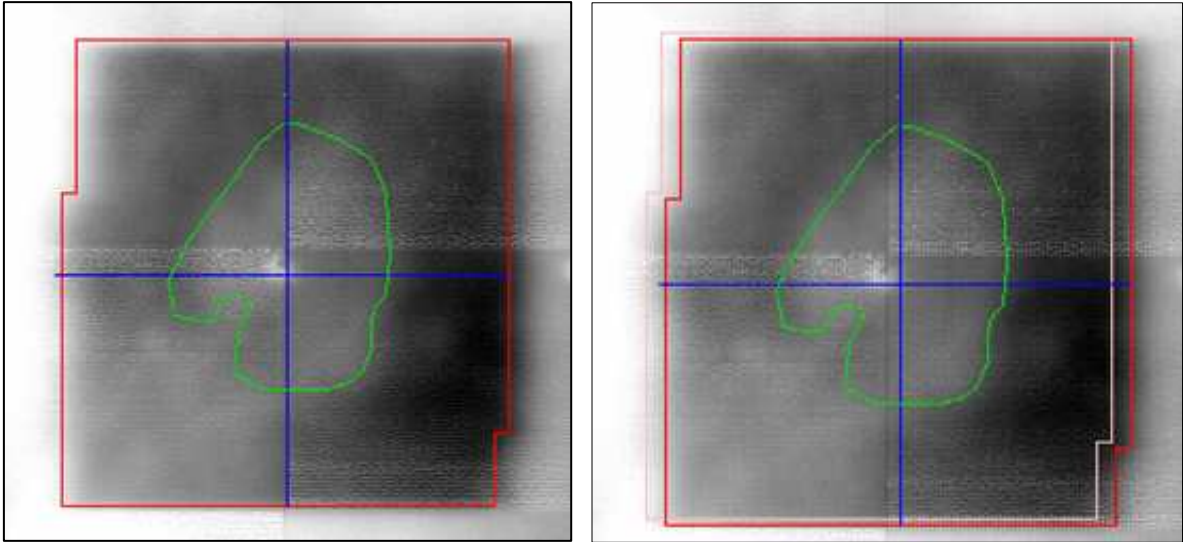
Segmente	Vektorlänge [mm] (Mittelwert)	
	Rechts	Links
S 1+2	2,19	1,79
S 3	2,23	3,1
S 4	4,29	
S 5		
S 6	3,18	2,91
S 7		
S 8		
S 9	4,27	
S 10	3,03	

**Tabelle 6: Set up-Vektorlänge entsprechend der Tumorposition**

#### **4.5 Intrafraktionäre Positionierungsgenauigkeit der kontinuierlichen extrakraniellen Radiochirurgie**

Bei 14 Patienten wurde zusätzlich zur prätherapeutischen Positionierungsgenauigkeit die intrafraktionäre Lageabweichung kontrolliert. Für diese Patienten betrug die mittlere Bestrahlungsdauer (118 +/- 4) min (Bereich 113-126 min).

Vor Bestrahlungsbeginn wurden Verifikationsaufnahmen von zwei möglichst orthogonalen Einstrahlrichtungen durchgeführt. Der Tumor wurde in das Isozentrum des Beschleunigers korrigiert. Nach Abstrahlung der restlichen Felder wurden die beiden ersten beams erneut verifiziert. Hieraus ergaben sich Abweichungen in allen Raumrichtungen, so dass Lagerungsdifferenzen in x, y und z – Richtung bestimmt werden konnten.



**Abbildung 10:** Darstellung der maximalen im Patientenkollektiv gemessenen intrafraktionären Abweichungen von 1,7 mm (Differenz zwischen rotem und rosa Rahmen) am Beispiel eines Patienten mit einem Bronchialkarzinom des linken OL.

Folgende Tabelle 7 zeigt die intrafraktionäre Positionsveränderung des Patiententumors über die gesamte Bestrahlungsdauer:

Patient	x-Abweichung [mm]	z-Abweichung [mm]	Vektor $V = \sqrt{x^2 + z^2}$
Pat. 1	1,0	1,0	1,4
Pat. 2	0,5	0,3	0,58
Pat. 3	0,7	1,0	1,22
Pat. 4	0,4	0,5	0,64
Pat. 5	1,5	0,7	1,65
Pat. 6	0,3	0,9	0,94
Pat. 7	1,6	0,6	1,7
Pat. 8	0,8	0,0	0,8
Pat. 9	0,2	0,9	0,92
Pat. 10	0,4	0,9	0,98
Pat. 11	0,0	0,6	0,6
Pat. 12	1,7	0,4	1,74
Pat. 13	0,4	0,4	0,56
Pat. 14	0,4	0,2	0,44

**Tabelle 7:** Intrafraktionäre Positionierungsgenauigkeit

Aus den in der Tabelle 7 abgebildeten Werten erhält man folgende Mittelwerte bzw. Maxima und Minima:

<b>Lagevarianz [mm]:</b>	
Mittelwert	1,01
Standardabweichung	0,45
Maximum	1,74
Minimum	0,44

Die geringen Abweichungen der mittleren intrafraktionären Lagerungsdifferenz von wenigen Millimetern weisen auf eine hochpräzise Lagerung des Patienten im Bereich des Körperstamms hin und bedeuten zugleich eine gute Tolerabilität der Prozedur für den Patienten.

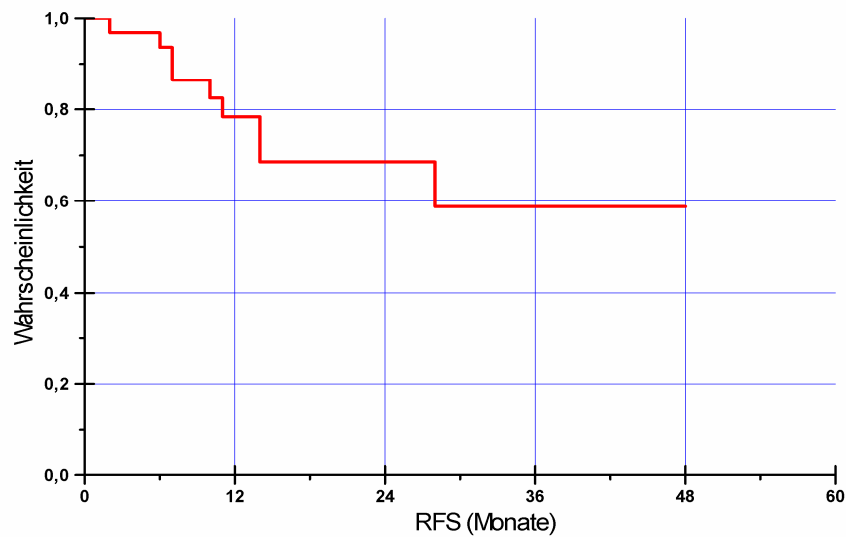
#### **4.6 Ergebnis der Phase I/II Studie zur Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeit und Nebenwirkungen im Rahmen der kontinuierlichen extrakraniellen Radiochirurgie als Nebenzielkriterium**

##### **a) Mediane Nachbeobachtungszeit**

Die Patienten wurden über eine Gesamtzeit von 48 Monaten nachbeobachtet. Die mediane Nachbeobachtungszeit des Kollektivs betrug 29,5 Monate.

##### **b) Lokale Kontrolle**

Die lokale Kontrolle wurde im Rahmen der Nachsorge mittels High-resolution-CT's festgestellt. Für alle radiochirurgisch behandelten Patienten betrug die Ein-Jahres-Kontrollrate (1J-LKR) 78 %. Für die 16 Patienten mit primären Bronchialkarzinom lag die 1J-LKR bei 79 %, die 2J-LKR bei 69 %. Bei den 3 Patienten mit Bronchialkarzinom-Rezidiven, die radiochirurgisch behandelt wurden, lagen die lokalen Kontrollraten bei 48, 25 und 15 Monaten.



**Abbildung 11:** Darstellung des rezidivfreien Überlebens nach Radiochirurgie, n = 30 Patienten, RFS: (1J) = 78%, (2J) = 68%.

### c) Gesamtüberleben

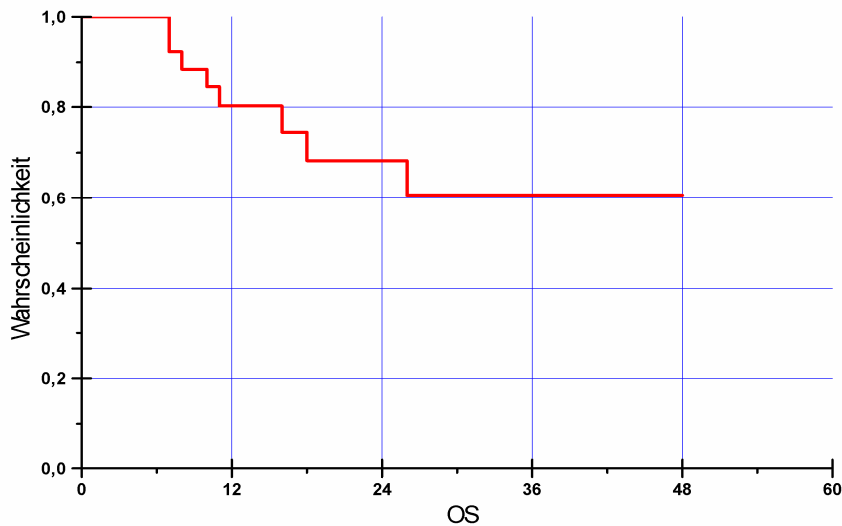
Die Kurve für das Gesamtüberleben der Patienten nach extrakranieller kontinuierlicher Radiochirurgie wurde nach Kaplan-Maier berechnet (siehe Abbildung 6). Als Ereignis wurde der Todestag der Patienten bzw. deren Ausscheiden aus der Nachsorge gewählt.

Hierbei zeigt sich eine 1 Jahres-Überlebensrate des Patientenkollektives von 80 % und eine 2 Jahres-Überlebensrate von 69 %.

Von den 16 primären Bronchialkarzinompatienten erreichten 81 % eine 1 Jahres-Überlebensrate und 59 % eine 2 Jahres-Überlebensrate. Bei den 5 behandelten Patienten mit Lokalrezidivbestrahlung wurden sowohl eine 1 Jahres-Überlebensrate von 80 % als auch eine 2 Jahres-Überlebensrate von 80 % erreicht.

Bei Patienten mit radiochirurgisch behandelten Lungenmetastasen konnten bei 60 % eine 1 Jahres-Überlebensrate und bei 40 % eine 2 Jahres-Überlebensrate beobachtet werden.

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 48 Monaten nachbeobachtet, und es verstarben in dieser Zeit 8 Patienten.



**Abbildung 12:** Überlebenskurve nach Kaplan Maier:  
n = 30 Patienten, Überleben (1J) = 80 %, (2J) = 69 %

#### 4.7 Nebenwirkungen

Bei allen Patienten konnte die Therapie ohne schwerwiegende akute Nebenwirkungen durchgeführt werden. Nur bei 3 Patienten wurde klinisch und radiologisch eine Pneumonitis (LENT-SOMA-Grad 2) beobachtet. Bei keinem Patienten hat sich eine sauerstoffpflichtige Dyspnoe ausgebildet. Von den 4 Patienten, bei denen eine bilddiagnostische und klinische Pneumonitis auftrat, zeigten sich bei 2 Patienten nach 8 Wochen die ersten Symptome. Nach Steroidtherapie und Antibiose waren die Patienten alle rekonvaleszent.

	<b>Alter</b>	<b>Applizierte Dosis [Gy]</b>	<b>Tumorzvolumen [ml]</b>
Pat. 1	80	30	47,6
Pat. 2	78	30	17,3
Pat. 3	78	16	23,0
Pat. 4	78	30	6,0
Pat. 5	77	22,4	44,8
Pat. 6	75	16,5	32,0
Pat. 7	74	25	6,6
Pat. 8	74	20	16,8
Pat. 9	74	30	14,5
Pat. 10	74	30	26,0
Pat. 11	74	30	29,0
Pat. 12	73	30	29,9
Pat. 13	73	28	20,0
Pat. 14	73	33	16,5
Pat. 15	72	18	108,0
Pat. 16	70	28 + 30	16,7 / 85,0
Pat. 17	69	26	6,7
Pat. 18	70	22,5	25,6
Pat. 19	68	26	25,9
Pat. 20	68	30	44,0
Pat. 21	66	26	20,9
Pat. 22	65	30	77,7
Pat. 23	65	20 + 10	70,0/ 70,0
Pat. 24	62	30	4,4
Pat. 25	62	33	42,0
Pat. 26	61	30	18,7
Pat. 27	61	22	36,4
Pat. 28	61	22,5	14,0
Pat. 29	61	30	10,7
Pat. 30	54	26	8,0

**Tabelle 8:** Tumorvolumen und Einzeldosen der 30 therapierten Patienten. Das mittlere bestrahlte Tumorvolumen betrug somit 30,47 ml (Bereich: 6,0 – 108,0 ml)



## 4.8 Bestimmung der Einzeitdosen für Tumore und Risikoorgane

### 4.8.1 Dosierung

Für die konventionelle Fraktionierung des Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist ein klares Dosis-Wirkungs-Prinzip bekannt. Ebenso existieren volumenabhängige Risikotoleranzen für die Normalgewebe. Auch bei der Radiochirurgie wurden durch höhere Einzeitdosen höhere Tumorkontrollraten erreicht. So beträgt für eine fraktionierte Bestrahlung die eingestrahlte Gesamtherddosis ca. 60 Gy. Bei einer Einzeldosis von 2 Gy resultieren hieraus 30 Fraktionen. Unter Verwendung des LQ-Modells und der bekannten  $\alpha/\beta$  Werte berechnete sich eine Dosisäquivalenz für die Normofraktionierung von 60 Gy bei einmalig applizierten 20 Gy bzw. 120 Gy bei einer Einzeldosis von 30 Gy.

Die Risikoorgantoleranzdosen für die Einmal-Bestrahlung wurden unter Berücksichtigung der Organtoleranzdosen berechnet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Dosis-Wirkungs-Beziehungen zur Vorhersage der Komplikationswahrscheinlichkeiten anhand der Literaturdaten und den von uns erhobenen Erfahrungen dargestellt.

Drei von 30 Patienten (10 %) dieser Studie entwickelten eine radiogene Spätfolge im Sinne einer klinischen Pneumonitis. Im CT 3 Monate nach Strahlentherapie wurde bei 30 % der Patienten eine Verdichtung des Lungengewebes im ehemaligen PTV gesehen.

Die Klassifizierung der Komplikationswahrscheinlichkeit entsprechend der Tumorage war bedingt durch die geringe Patientenzahl in der Studie nur eingeschränkt möglich. Es fiel jedoch auch bei uns auf, dass die 3 o.g. Pneumonitiden bei Patienten vorkamen, deren Tumor in den caudalen Lungenabschnitten saß.

#### a) Ösophagus

Die TD5/5 (normofraktioniert) für den Ösophagus bezüglich eines Ulkus, einer Striktur oder Perforation wird mit 60 Gy angegeben, unter der Voraussetzung, dass nur 1/3 des Ösophagusvolumens im Strahlenfeld liegt [Withers HR et al. 1995]. Nimmt man einen  $\alpha/\beta$  – Wert für das normale Interstitium (Spätreaktionen) von

3,9 [Wulf J Hadinger U et al. 2001] an, so lässt sich nach dem linearquadratischen Modell eine Äquivalenzdosis von 17 Gy (Einzeit) und 9 Gy für 3 Fraktionen berechnen.

#### **b) Hauptbronchien**

Betrachtet man die Hauptbronchien, so bestehen diese vorwiegend aus Knorpel, dessen TD5/5 für eine Nekrose bei 60 Gy (normofraktioniert) angegeben wird [Zimmermann J et al. 2000]. Nimmt man ein  $\alpha/\beta = 3$  Gy für das normale Knorpelgewebe (Spätreaktionen) [Baumann M et al. 2003] an, so lässt sich nach dem linearquadratischen Modell eine Äquivalenzdosis von 16 Gy (Einzeit) und 8,7 Gy (3 Fraktionen) berechnen.

#### **c) Herz**

Es gibt keine brachytherapeutischen Daten für das gesamte Herz, aber die TD5/5 wird mit 60 Gy bezüglich einer Perikarditis angegeben, solange nur ein Drittel des Herzvolumens im Zielgebiet liegt [Emamai B et al. 1991]. Legt man einen  $\alpha/\beta = 3,5$  Gy für das normale Herz- bzw. Muskelgewebe (Spätreaktionen) zugrunde, so lässt sich nach dem linearquadratischen Modell eine Äquivalenzdosis von 16,5 Gy (Einzeit) und 8,65 Gy (3 Fraktionen) berechnen.

#### **d) Periphere Nerven**

Auch für die peripheren Nerven liegen keine brachytherapeutischen Erfahrungen vor. Diese spielen als Risikoorgane insbesondere für periphere Lungentumoren und Metastasen eine große Rolle. Somit kann man nur näherungsweise eine Abschätzung der möglichen Schäden des Nervengewebes nach dem linearquadratischen Modell vornehmen. Die TD5/5 für Nervengewebe wird mit 60 Gy bezüglich klinisch manifester Nervenschäden angegeben [Lee SW et al. 2003]. Legt man einen  $\alpha/\beta$  – Wert für das normale Nervengewebe (spätreagierend) von 2,65 (1,8 – 3,5) [Wulf J Hadinger U et al. 2001] zugrunde, so lässt sich nach dem linearquadratischen Modell eine Äquivalenzdosis von 11,25 Gy (Einzeit) und 6,3 Gy (3 Fraktionen) berechnen.

**e) Knochen**

Die TD5/5 des adulten Knochens beträgt 60 Gy bezüglich der Manifestation einer Nekrose oder einer Fraktur. Legt man den von [Withers et al. 1995] geschätzten  $\alpha/\beta$  – Wert für Knochengewebe (Spätreaktionen) von 0,85 zugrunde, so lässt sich nach dem linearquadratischen Modell eine Äquivalenzdosis von 12,67 Gy (Einzeit) und 7,14 Gy (3 Fraktionen) berechnen. Diese Werte sind in der klinischen Praxis bei der Durchführung einer ESRT häufig nicht einzuhalten und müssen daher individuell mit dem Patienten bezüglich seines Tumorrisikos versus einer neuronalen Reizung beziehungsweise Rippenfraktur diskutiert werden.

**f) Lunge**

Bezüglich der maximalen Dosisbelastung der Lunge halten wir die von Wulf et al. [2001] beschriebenen Vorgaben für sinnvoll. Dementsprechend sollte das 7 Gy Isodosenvolumen < 50 % des Lungenvolumens und das 12 Gy Isodosenvolumen < 30 % des Volumens eines Lungenflügels sein, um die Funktionalität des Restlungengewebes noch zu gewährleisten [Wulf J Hadinger U et al. 2001]. Aus strahlenbiologischen Überlegungen für Tumoren und Metastasen die morphologischen Bezug zu Risikoorganen haben ist eine fraktionierte extrakranielle Radiotherapie zu empfehlen, um den umschließenden Lungensaum > 1,0 cm für die extrakranielle kontinuierliche Radiochirurgie fordern zu können.

In Tabelle 9 sind die maximal zulässigen Organtoleranzwerte für die Strahlendosis im Rahmen der Studie zusammengefasst:

Risikoorgan	Maximale Einzeitdosis [Gy]	Maximale Einzeldosis bei 3 Fraktionen [Gy]	Angenommene $\alpha/\beta$ Werte
Hauptbronchien	16	8,7	3,0
Ösophagus	17	9	3,9
Arteria pulm. /Aorta	16	-	
Herz	16,5	8,65	3,5
Periphere Nerven	11,25	6,3	2,65
Rippen	12,67	7,14	0,85
Lunge (eine Seite)	7Gy/50% 12Gy/30%	-	

**Tabelle 9: Maximal zulässige Organtoleranzwerte**

Autor Sortierung nach Fraktionierung	Dosiskonzepte	Isodosen	Dosis in den Risikoorganen [max. Dosis]	Pneumonitis [%]	Ösophagitis [%]	Dermatitis [%]	Pleurale Reizung [%]	Rippenfrakturen [%]	Klassifikation
Onishi et al. Cancer 2004	1 – 25 x 3 – 12 Gy	n.a.	n. a.	1,2 # 1,2 *	0,8 #	0,4 # 0,4 *	1,6	0,8,	NCI – CTC criteria
Wulf et al. IJROBP 2004	3 x 10 Gy 3 x 15 Gy 1 x 26 Gy	100 %	max. RM Dosis/ Fraktion < 7 Gy	0	0	0	0	0	n.a.
Timmerman et al. CHEST 2003	Dosiseskalationsstudie 3 x 8 Gy bis 3 x 20 Gy	80 %	max. RM Dosis/ Fraktion < 6 Gy	2,7 #	0	2,7 #	0	0	NCI – CTC criteria
Hof et al. IJROBP 2003	1 x 19 – 26 Gy	80 %	RM < 5 Gy Ösophagus < 8 Gy	0	0	0	0	0	LENT – SOMA -score
Whyte et al. Ann Thorac Surg 2003	Dosiseskalationsstudie 15 Gy	n.a.	RM < 8 Gy Plexus brach. < 10 Gy 2/3 d. Lunge < Gy 50% d. Herz <10 Gy 50% d. Leber < 7,5 Gy	0	0	0	0	0	LENT – SOMA -score
Zimmermann et al. Lung Cancer 2005	3 – 5 x 25 – 37,5 Gy	60 %	n.a.	3 #	0	0	0	3	n.a.
Lee et al. Lung Cancer 2003	3 – 4 x 30 – 40 Gy	n.a.	n.a.	0	0	0	0	0	n.a.
Wulf et al. 2001	3 x 10 Gy	65 %	5 Gy Isodose < 50 % d. Lungenvolumens 7 Gy Isodose < 30 % d. Lungenvolumens Dosis an den Risikoorganen < 7 Gy	0	3,7	0	0	0	WHO

**Tabelle 10: Literaturübersicht der aktuellen Arbeiten zur Toxizität der stereotaktischen Radiotherapie von Tumoren und Metastasen der Lunge,  
# = Grad 3, \* = Grad 4**

## 5. DISKUSSION

Das Therapiemanagement der hier vorgestellten extrakraniellen kontinuierlichen Radiochirurgie bedingt, dass der Patient über eine längere Zeitspanne im stereotaktischen Rahmen immobilisiert ist. Daher sind sowohl die zügige Vorbereitung, die schnelle 3D-Bestrahlungsplanung, die präzise Verifikation und der optimierte Therapieablauf Voraussetzung für die Ausführung dieser Therapie.

Bei einer mittleren Therapiedauer von 109 min pro Bestrahlungssitzung konnten wir eine Lagerung gewährleisten, die von keinem der Patienten als unkomfortabel oder intolerabel empfunden wurde. Es konnten bei allen Patienten die geplanten 6 Felder abgestrahlt werden.

Im Vergleich zum konventionellen zweizeitigen Verfahren führt die festere Immobilisation zu einer exzellenten intrafraktionären Positionsgenauigkeit von  $1,01 \pm 0,45$  mm im Bereich von 0,44 – 1,74 mm. Zur intrafraktionären Lagerungsgenauigkeit haben wir in einer Literaturrecherche keine Daten gefunden, so dass im Rahmen dieser Arbeit erstmals Daten hierzu erhoben wurden.

Eine eindeutige Abhängigkeit des Set up-Vektors von der Tumorage in den unterschiedlichen Lungensegmenten kann ebenfalls ob der geringen Patientenzahl nicht festgestellt werden. Allerdings zeigt sich eine – wie zu erwartende Tendenz – dass die Positionskorrekturen in den basalen und ventralen Lungenbereichen größer sind als die in den weniger atemverschieblichen dorso-apikalen.

Zur Beschleunigung des Therapieverfahrens ist der Einsatz einer schnellen 3D-CT-Simulationssoftware vorteilhaft. Diese Anwendung ermöglicht eine große Zeiterparnis durch die Werkzeuge der modernen Bestrahlungsplanung. Hierzu zählen die Autosegmentierung der Risikoorgane und der Zugriff auf eine Bestrahlungsplanungsbibliothek. Durch die automatische Generierung von koplanaren und nicht-koplanaren Feldgeometrien mit bis zu 9 Bestrahlungsfeldern entsprechend der gewünschten Dosisgradienten, wird die Zeitdauer der Bestrahlungsplanung erheblich minimiert. Dadurch konnte eine durchschnittliche Gesamtbehandlungszeit von etwa 1,6 h eingehalten werden. Dieser Zeitraum erscheint uns im Hinblick auf die Literaturdaten zur reinen Therapiedauer von 45 min bis zu 6 h (siehe Tabelle 1) durchaus tolerabel.

Bei der Bestrahlungsplanung der extrakraniellen kontinuierlichen Radiochirurgie wählten wir unter Beachtung der Atemverschieblichkeit des Tumors zusätzlich zu einem Sicherheitssaum von 3 mm um das GTV (Gross Tumor Volume), zur Umschließung der mikroskopischen Tumordinfiltration einen Sicherheitssaum von 10 mm in allen 3 Raumrichtungen. Dies geschah in Anlehnung an die Literaturdaten, aus denen keine hohe Nebenwirkungswahrscheinlichkeit hervorging (siehe Tabelle 2).

Bei Raumforderungen bis zu 5 cm ergaben sich somit durchaus große Zielvolumina. Dies war einer der Gründe die Studie auf Tumore zu begrenzen, die mindestens 1 cm von den umgebenden Risikoorganen entfernt waren. Eine Möglichkeit das PTV mittels Atemtriggerung oder gating zu reduzieren könnte zur Volumeneinsparung bei der Lungenradiochirurgie durchaus von Vorteil sein. Allerdings beobachteten wir trotz der hohen Einmaldosis, die ohne die oben genannten Techniken appliziert wurde, keine schweren Komplikationen (CTC Grad III und höher). Bei 3 unserer Patienten sahen wir eine Pneumonitis als Spätreaktion, ansonsten fanden wir keine klinisch relevanten Symptome.

Für die Verifikation werden optimierte DRRs und Portal-Imaging-Aufnahmen generiert, mit denen die aktuelle Tumorage vor der Bestrahlung kontrolliert wird. Durch den Einsatz moderner Bildverarbeitungssoftware für die Verifikation der Tumorposition im Rahmen der Qualitätssicherung konnte das Verfahren erheblich verbessert werden, so dass auf eine Repositionierungs-CT verzichtet werden kann. Darüber hinaus ist die Aufnahme eines Verifikationsfilms bei der Bestrahlung des ersten Feldes sinnvoll, mit dem die atemabhängige Tumorbewegung kontrolliert und gegebenenfalls die Position des Isozentrums erneut korrigiert werden kann. Im Falle komplexer Tumorbewegungen kann die Dosisleistung des Beschleunigers für die ersten beiden Felder reduziert werden, damit eine Beurteilung und Reverifizierung durch Unterbrechung der Bestrahlung komplett abgeschlossen werden kann. Trotz der beschriebenen Vorteile durch den optimierten Einsatz der modernen Bildverarbeitungssoftware bei der kontinuierlichen extrakraniellen Radiochirurgie empfehlen wir weiterhin aufgrund der Darstellbarkeit am Beschleuniger eine Beschränkung der Indikationsstellung auf periphere Zielvolumina, die bei der Verifikation besonders gut zur Darstellung kommen.

Bei den von uns behandelten 30 Patienten war die Verifikationskontrolle in 132 von 180 Bestrahlungsfeldern auswertbar. Bei einem Teil der Bestrahlungsfelder überla-

gerten Metallteile auf der Strahlenaustrittseite des Bestrahlungstisches den Tumorschatten. Diese Verifikationsaufnahmen wurden daher aus der Analyse ausgeschlossen. Für jeden Patienten konnten durchschnittlich 4,4 Bilder ausgewertet werden.

Die hohe mittlere Tumorpositionierungsgenauigkeit (Vektor) von  $2,58 \pm 0,86$  mm (1,15 – 4,89 mm) ist durch die zusätzliche Fixation des Patienten in der Vakuummatratze und die fehlende Repositionierung nach der Bestrahlungsplanung erklärbar. Sie liegt im unteren Bereich der in der Literatur angegebenen Lagerungsungenauigkeiten für alle nicht kontinuierlichen extrakraniellen stereotaktischen Verfahren im Bereich von 2,0 – 6,8 mm [Herfarth KK et al. 2000, Timmermann R et al. 2003, Wulf J et al. 2001, Lee SW et al. 2003, Negoro Y et al. 2001]. Hierbei sind sowohl Cyberknife als auch Atemtriggerungsdaten berücksichtigt.

Die Daten zeigen, dass unser Verfahren bezüglich der Tumorpositionierungsgenauigkeit wahrscheinlich mindestens als gleichwertig anzusehen ist. Betrachtet man die Literaturdaten in Bezug auf Verfahren bei denen auch ein stereotaktischer Rahmen verwendet wird, liegen die Lagerungsgenauigkeiten nach der Repositionierungs-CT vor der Korrektur im Bereich von 6,1 – 6,8 mm [Hof H et al. 2003]. Ein Vergleich der Werte beider Methoden (konventionelle Radiochirurgie mit Repositionierungs-CT vs. extrakranielle kontinuierliche Radiochirurgie) ist leider nicht erlaubt, da es sich nicht um prospektiv randomisierte Daten handelt. Darüber hinaus ergeben unsere Werte die Positionierungsgenauigkeit nach der Lagekorrektur, während die Werte von [Wulf Hadinger et al. 2004, Hof H et al. 2003] zur Korrektur herangezogen wurden. Trotzdem weisen unsere Positionierungsgenauigkeiten auf die hohe Präzision der neuen Methode hin. Gründe hierfür sind die gute Lagerungsgenauigkeit durch die straffere Fixation und die Vermeidung der Repositionierung, bei der es insbesondere durch das erneute Einbringen des Patienten in die Vakuummatratze unserer Erfahrung nach zu einer Ungenauigkeit in der kraniokaudalen Ausrichtung kommt. Diese Erfahrung wurde auch von anderen Autoren bestätigt.

Die extrakranielle stereotaktische Radiochirurgie wird von mehreren Autoren als geeignete Methode für die Behandlung des inoperablen NSCLC im Stadium I und II angesehen. Nach Hara et al. [2002] ist eine Einzeitdosis von 30 Gy für eine lokale Kontrolle des Tumors mit einem Durchmesser  $< 40$  mm ausreichend. Timmerman et al. [2003] berichteten über die Ergebnisse einer hypofraktionierten Dosiseskala-



tionsstudie, bei der 3 x 20 Gy, bezogen auf die 80 % Isodose, innerhalb von 2 – 8 Tagen ohne schwerwiegende Nebenwirkungen appliziert wurden. Das mediane follow-up in dieser Studie lag bei 15,2 Monaten. Aus diesen Daten folgt, dass eine BED > 100 Gy als Einzeitdosis oder hypofraktioniert ohne schwerwiegende Nebenwirkungen applizierbar ist. Die Daten des größten Patientenkollektives von 245 Patienten (cT1cN0cM0, n = 155; cT2cN0cM0, n = 90) kommen aus einer nicht-randomisierten japanischen Multicenterstudie und bestätigen die Notwendigkeit einer BED > 100 Gy [Onishi H et al. 2004]. Die lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit erscheint dosisabhängig. Eine Tumorkontrolle konnte hier bei einer BED < 100 Gy zu 74 %, jedoch bei einer BED > 100 Gy zu 91,9 % erreicht werden. Obwohl unterschiedlichste Therapieregime mit Dosen von 57 – 180 Gy über 1 – 22 Fraktionen bei einer BED von ca. 108 Gy verwendet wurden, konnten Tumorkontrollraten von 80 % (cT2) bzw. 90,3 % (cT1) ohne schwerwiegende Nebenwirkungen erreicht werden.

Auch unsere lokale Kontrolle von 78 % (FU = 12 Mon.) und 68 % (FU 24 Mon.) entspricht in etwa den Werten, die von Wulf et al. (85 %, FU = 8 Mon.) und Hof et al. (80 %, FU = 14,9 Mon.) für die konventionelle extrakranielle Radiochirurgie oder hypofraktionierte extrakranielle Radiotherapie publiziert wurden [Wulf Hadinger et al. 2004, Hof H et al. 2003]. Unsere Daten wurden nicht nach Tumorstadium oder Einzeit-Dosis aufgearbeitet, da dies wegen der noch geringen Fallzahl zurzeit keine statistisch relevanten Aussagen zulässt. Bei unserer Auswertung des Patientenüberlebens bzw. der Tumorkontrollrate ist darüber hinaus noch zu berücksichtigen, dass die ersten Patienten eine noch zu geringe Bestrahlungsdosis erhalten haben.

Bei 66 % der nachgewiesenen Rezidive hatten die Patienten eine systemisch progrediente Erkrankung während es sich bei lediglich 33 % der Rezidive um ein lokales Geschehen handelte. Hierbei handelte es sich nahezu ausschließlich um kleine lokal begrenzte Tumorstadien, so dass diese Verläufe darauf hinweisen, dass die Hochdosisapplikation durchaus für kleine Tumorgrößen sinnvoll ist.

Auch in dem von uns therapierten Patientenkollektiv haben wir keine schwerwiegende Nebenwirkung (CTC WHO Grad III) beobachtet. Während der Vorbereitung, Planung und Behandlung gab ein Patient starke Schmerzen bei bekannter O-marthrose an. Dieser erhielt zusätzliche Morphininjektion vor Radiatio und konnte somit ebenfalls therapiert werden. Im Verlauf der 48 Monate Nachbeobachtungszeit entwickelten 3 Patienten symptomatische Pneumonitiden. Diese konnten sämt-

lich unter Gabe von Antibiotika therapiert werden. Bei 12 Patienten wurde CT-diagnostisch – ohne klinische Symptomatik - eine fibrotische Veränderung der bestrahlten Lungenabschnitte festgestellt. Eine 24 h-Sauerstoffpflicht zeigte sich bei keinem unserer Patienten. Eine CTC-Grad 3-Nebenwirkung oder höhergradig wurde bezüglich der bestrahlten Lungenregionen nicht beschrieben.

Viele Autoren bevorzugen aus Sicherheitsgründen statt einer Ein-Zeit-Bestrahlung eine Hypofraktionierung [Nagata Y et al. 2002]. Diese hat darüber hinaus den Vorteil einer Zielvolumenanpassung im Verlauf der Behandlung und es bestand die Vermutung einer geringeren Nebenwirkungsrate. Allerdings kann aufgrund der in der Literatur beschriebenen sowie den hier vorgestellten Ergebnissen festgestellt werden, dass das Nebenwirkungsprofil kein Argument für eine Fraktionierung ist.

Darüber hinaus ist die Radiochirurgie am Körperstamm sicher durchführbar [Hof H et al. 2003, Hara R et al. 2002], sofern die Organbewegung und damit die Tumorvarianz berücksichtigt und durch Immobilisation maximal reduziert werden.

Ein weiterer Vorteil der SRS gegenüber der FSRT ist die deutliche Zeitersparnis für den Patienten sowie die behandelnden Abteilungen. Insbesondere kann die kontinuierliche extrakranielle Radiochirurgie ambulant durchgeführt werden. Auch bei stationärer Aufnahme ist unserer Erfahrung nach ein Aufwand von maximal drei Tagen notwendig.

Es gab diverse Studien zur Optimierung der Fraktionierung bei Radiochirurgie. Hierbei wurden Schemata von 4 x 7 Gy (BED 47,6 Gy PTV) bis zu 3 x 12 Gy (BED 84,4 Gy PTV) sowie die Einzeitfraktion mit 1 x 26 Gy (BED 93,6 Gy PTV) verglichen. Die Studienergebnisse ergaben keinen Unterschied bezüglich der lokalen Kontrollrate, so dass durchaus eine Ein-Zeit-Applikation hoher Dosen ohne signifikante Erhöhung des Nebenwirkungsprofils durchgeführt werden können.

Die generelle Tendenz zur exakteren Definition und Minimierung der Bestrahlungsvolumina dienen als Argumente für die radiochirurgische Therapie.

Speziell die Berücksichtigung atemverschieblicher Volumina, wie z.B. Raumforderungen in der Lunge, führte zur Entwicklung der Atemtriggerung, Jet-ventilation [Fritz et al. 2006].

Voraussetzungen für die Anwendung eines Atemtriggerungssystems mit Deep-Inspiration-Breath-Hold-Technik (DIBH) sind eine hohe Motivation des Patienten

und ein Patiententraining, da die komplexen technischen Möglichkeiten den Nachteil einer langen Behandlungsdauer mit sich bringen.

Die vorläufigen Daten zeigen, dass die Anwendung eines Atemtriggerungssystems die Atembeweglichkeit von Lungenrundherden stark minimiert, wodurch der Sicherheitsabstand im Rahmen der Hochpräzisionsbestrahlung reduziert werden kann [Fritz P et al. 2006].

Hanley J et al. [1999] untersuchten eine Deep-Inspiration-Breath-Hold-Technik (DIBH) bei Lungentumoren. Mit einer mittleren Atemstopp-Dauer von 12 – 16 sec waren 10 – 13 Atemstopps pro Sitzung möglich. Fünf Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) der Stadien IIA-IIB erhielten eine CT-Untersuchung unter freier Atmung, in Breath-Hold-Technik und bei flacher Expiration/Inspiration. Durch die Breath-Hold-Technik konnten die Atembewegung des Lungentumors und somit der notwendige Sicherheitsabstand bei der Zielvolumen- definition signifikant reduziert werden. Die mittlere intrafraktionelle Genauigkeit der Diaphragmalokalisation betrug  $1,0 \pm 0,9$  mm, die mittlere interfraktionelle Genauigkeit betrug  $2,5 \pm 1,6$  mm.

Rosenzweig et al. [2000] untersuchten den Einfluss von DIBH auf die Toxizität der Lunge anhand von 7 Patienten mit NSCLC. Im Rahmen einer Dosisescalationsstudie konnten die Autoren durch die Anwendung einer DIBH eine Verkleinerung der Sicherheitssäume bei der Zielvolumen- definition vornehmen und fanden trotz einer Dosisescalation keine erhöhte Komplikationsrate.

Remouchamps VM et al. [2003] untersuchten die Immobilisationsgenauigkeit der Lunge und Thoraxwand mittels Atemstopp bei 75 % Inspirationsvolumen und normaler Lungenfunktion. An 23 Patienten konnte eine intrafraktionelle Repositionierungsgenauigkeit der Lunge/Thoraxwand von  $1,5 \pm 1,4$  mm (links) und  $1,0 \pm 1,4$  mm (rechts) ermittelt werden. Während der gesamten Bestrahlungsreihe wurde eine interfraktionelle Repositionierungsgenauigkeit der Lunge/Thoraxwand bei 14 Patienten von  $1,4 \pm 1,7$  mm (links) und  $1,4 \pm 1,6$  mm (rechts) erzielt. Für diese präzisen Lagerungsergebnisse verwendeten die Autoren zusätzlich zur DIBH eine Fixationshilfe (Alpha-Cradle, USA).

Onishi H et al. [2003] entwickelten ein System, bei dem Linearbeschleuniger, CT und ein patientengesteuerter Auslöser kombiniert wurden. Sie untersuchten insgesamt 20 Patienten mit Bronchialkarzinomen. Nach einem Patiententraining wurde

die Auslösung der Bestrahlung durch den Patienten durch respiratorisches Monitoring und visuelles Feedback vorgenommen, d.h. dem Patienten wurde seine Atmungsfunktion visualisiert und die Schwelle für den Atemstopp angezeigt. Bei Erreichen der Schwelle war der Patient angehalten, die Bestrahlung auszulösen. Mittels Fluoroskopie und CT-Untersuchungen konnte eine Repositionierungsgenauigkeit des Zielvolumens im Bereich von 1 – 2 mm nachgewiesen werden.

Wilson EM et al. [2003] untersuchten das ABC Manöver bei NSCLC während einer kontinuierlichen hyperfraktionierten akzelerierten Radiotherapie „Weekend-less“ (CHARTWEL). Bei 11 Patienten wurden ein „Free Breath“ Bestrahlungsplanungs-CT unter Immobilisation durchgeführt, zum Vergleich dazu zwei DIBH-CT-Untersuchungen innerhalb einer Sitzung sowie eine weitere DIBH-CT während der Therapie. Der Atemstopp wurde bei 75 % der Vitalkapazität festgelegt, die Reproduzierbarkeit anhand des Lungenvolumens mittels CT-Bildern analysiert. Ermittelt wurden Planungszielvolumen, Lungendosis, Rückenmarksdosis für freie Atmung und DIBH. Bei 10 Patienten war das Planungszielvolumen durch die tiefe Inspiration bei DIBH aus den CT-Aufnahmen eindeutiger zu definieren. Der Einsatz der DIBH führte zu einer signifikanten Senkung der Lungen- und Rückenmarksbelastung durch die Verkleinerung der Sicherheitssäume bei der Zielvolumendefinition.

Betrachtet man die Studienergebnisse, so bleibt festzuhalten, dass die Anwendung von Atemtriggerungssystemen mit Breath-Hold-Technik eine Verkleinerung der Atembewegung auf ungefähr 10 % ermöglicht. Hieraus resultiert eine starke Verringerung des Sicherheitssaums bei der PTV-Definition und dementsprechend eine größere Sicherheit für eine nebenwirkungsarme Bestrahlung. Die Anwendung von Atemtriggerungssystemen ist daher insbesondere bei der extrakraniellen Radiochirurgie zu befürworten. Durch die maximale Schonung der Risikoorgane ist eine weitere Dosisescalation möglich.

Um Patienten mittels Atemtriggerung zu behandeln sind ein enormer Arbeitsaufwand und eine lange Behandlungsvorbereitung mit hoher Patientencompliance notwendig. Bei fraktionierter Bestrahlung fällt somit ein hoher Zeitmultiplikator ins Gewicht.

In unserem Patientenkollektiv waren Patienten mit deutlich reduzierter FEV1 ( $\approx$  600 ml) eingeschlossen, die durch ihre Ateminsuffizienz eine lange Vorbereitung mit diffizilen Atemmanövern nicht toleriert hätten.

Um jedoch in möglichst vielen Zentren den Patienten die komplexen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung zu stellen, müssen die Bestrahlungsvorbereitungen den Patienten zuzumuten sein, der Bestrahlungs- und Arbeitsaufwand sollte zudem im Rahmen der täglichen Routine möglichst gering gehalten werden. Somit erscheint eine einmalig komplexere Behandlung bei vergleichbaren Nebenwirkungen durchaus akzeptabel.

## 6. SCHLUSSFOLGERUNG

Während der hohe Stellenwert der kraniellen stereotaktischen Radiotherapie als klinisch gesichert gilt, befindet sich die extrakranielle stereotaktische Hochpräzisionsbestrahlung in der Phase der Prüfung. Ein wesentlicher Unterschied zwischen Kopf- und Körperstammstereotaxie ist die Berücksichtigung der atemabhängigen Tumorbewegung sowie die komplexere Fixierung und Repositionierung. Bei der Bestrahlung muss die Atemexkursion minimiert und somit eine deutliche Reduktion des Bestrahlungsvolumens erreicht werden.

Bei den bisher eingesetzten Verfahren wurde dazu eine Ganzkörperfixation mit zusätzlicher Bauchpresse angewandt. Zusätzlich erhielt der Patient eine Bestrahlungsplanungs-CT, der Bestrahlungsplan wurde erstellt und am Behandlungstag wurde ein Repositionierungs-CT vor der Radiatio durchgeführt. Nach Ermittlung und Korrektur der Lageabweichung gegenüber der Planungs-CT konnte die Bestrahlung stattfinden.

Zur Optimierung dieser Methode und zur Reduktion der Lageungenauigkeit wird in dieser Arbeit die ‚kontinuierliche extrakranielle Radiochirurgie‘ entwickelt und evaluiert.

Wir verringerten bei diesem Verfahren die Patientenmobilität durch eine Vakuummatratze und die intrathorakale Tumorbewegung durch eine Bauchpresse, die an einem Stereotaxierahmen fixiert ist. Ein Bestrahlungsplanungs-CT wurde durchgeführt und nach abgeschlossener Planung mit einer schnellen Planungssoftware – die eigens für diese Methode implementiert wurde – konnte die Radiatio ohne erneutes Repositionierungs-CT durchgeführt werden. Verifikationsaufnahmen der bestrahlten Felder wurden online am Beschleuniger mit Digitalen Radiographien des Planungssystems verglichen. Aus dem Vergleich der Lage des Isozentrums gegenüber der im CT festgelegten Lage wurde ein Setup-Vektor bestimmt. Wir erreichten einen Mittelwert von  $2,58 \pm 0,86$  mm. Dieser Wert ist mit den Ergebnissen anderer bisher angewandter Verfahren vergleichbar und zeigt, dass bei dem hier beschriebenen Verfahren keinerlei Qualitätseinbußen zu erwarten sind.

Nachdem die ersten Patienten eine gute Tolerabilität der zweistündigen Fixation bescheinigten wurde das radiochirurgische Verfahren bei insgesamt 30 Patienten mit inoperablen peripheren Lungentumoren angewandt. Wir konnten zeigen, dass es den Patienten unter der stringenten Immobilisation nicht möglich war eine große

Lageveränderung während der Liegezeit durchzuführen. Dazu bestimmten wir einen intrafraktionären Setup-Vektor, der sich aus der Lagedifferenz zwischen Beginn und Ende der Bestrahlungsfraction ergab. Als Positionierungsgenauigkeit erreichten wir einen Wert von  $1,01 \pm 0,45$  mm.

Die Dosisbestimmung der Einzeitbestrahlung wurde unter Verwendung der in der Literatur zu findenden  $\alpha/\beta$ -Werten und der bekannten brachytherapeutischen Dosisverordnungen festgelegt.

Mit unserem Verfahren sind der Literatur vergleichbare Rezidivfreiheiten mit 78 % nach 1 Jahr und 68 % nach 2 Jahren erreichbar. Ebenso verhält es sich mit literaturäquivalenten Überlebensraten von 80 % nach 1 Jahr und 69 % nach 2 Jahren bei niedrigem Nebenwirkungsprofil.

Diese Daten werden bei der „extrakraniellen kontinuierlichen Radiochirurgie“ ohne ein erneutes Repositionierungs-CT erreicht, so dass auch in Abteilungen ohne eigenes CT eine suffiziente stereotaktische Bestrahlung einzelner Lungenherde durchgeführt werden kann.

In Zukunft werden in Entwicklung befindliche Techniken wie Cone-beam-CT oder Tomotherapie durch Echtzeitplanung mit entsprechenden Rechenalgorithmen das Verfahren noch weiter optimieren und die Lagerungszeit für die Patienten reduzieren.

Aufgrund der von uns vorgelegten Daten sollte man eine Studie zur radiochirurgischen Behandlung – auch operabler Tumorpatienten – erwägen. Hierbei könnte die Radiochirurgie gegenüber einer chirurgischen Resektion in Betracht gezogen werden. Diagnostische Untersuchungen wie z.B. die PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie-CT) oder der EBUS (Endo-Bronchialer UltraSchall) sollten dazu beitragen, ein suffizientes prätherapeutisches Staging der Patienten zu erreichen und valide vergleichbare Daten zu erhalten.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

### Fragestellung:

Literaturdaten belegen, dass mittels stereotaktischen Standardmethoden hohe lokale Kontrollraten mit geringem Nebenwirkungsrisiko ermöglicht werden können. Dazu werden in erster Linie eine extrem hohe Präzision der Patientenlagerung und der Dosisapplikation gefordert, um durch höhere Einzeldosen höhere Tumorvernichtungsraten zu erreichen. Voraussetzung hierzu ist eine komplexe zeitaufwendige hochkonformale 3D-Bestrahlungsplanung sowie die sich daraus ergebende Notwendigkeit eines Planungs- und Repositionierungs-CT. Letzteres dient der Bestimmung des Setup-Vektors, welcher in der Literatur mit 6,0 – 6,8 mm angegeben wird. In dieser Arbeit sollte eine zeitliche Optimierung dieser Verfahren durchgeführt werden ohne jedoch Einschränkungen der Bestrahlungskonformität hinnehmen zu müssen.

### Material und Methode:

In dieser Arbeit ist eine Methode der extrakraniellen Radiotherapie im Körperstamm untersucht worden. 30 Patienten wurden während Bestrahlungsplanungs-CT, Bestrahlungsplanung und Radiatio in einer Vakuummatratze unter zu Hilfenahme einer Bauchpresse fixiert. Ohne die Notwendigkeit eines speziellen Patiententrainings oder komplexer Vorbereitungsmaßnahmen konnten inoperable Patienten – auch mit schlechter Lungenfunktion – in einer weniger als zweistündigen Sitzung therapiert werden. Aufgrund der kontinuierlichen Lagerung konnte eine Repositionierungs-CT und damit eine erneute Lagedeviation umgangen werden.

### Ergebnisse:

Die kontinuierliche extrakranielle Radiochirurgie ermöglicht bei pulmonalen peripheren Zielvolumina eine für den Patienten gut tolerierbare und zügige Bestrahlung in einem Zeitraum von weniger als zwei Stunden. Unter Nutzung einer schnellen Bestrahlungsplanungssoftware zur virtuellen Bestrahlungsplanung mit Autosegmentierung und Planungsbibliothek konnte der zeitliche Ablauf vor der Radiatio deutlich optimiert werden. Durch Erstellung gut erkennbarer DRRs und Filmverifika-



tionen mit einem Portal-Imaging-Systems während der Bestrahlungssitzung ist die Beobachtung der realen Tumorexkursion möglich. Der von uns somit ermittelte Setup – Vektor mit einer Länge von  $2,58 \pm 0,86$  mm und damit die Lagevarianz des Patienten während der Bestrahlung ist so gering, dass mit dieser Methode eine präzise Bestrahlung des bewegten targets gewährleistet werden kann. Nebenwirkungsraten, Rezidivfreies- (78% 1-J RFS) und Gesamtüberleben (80% 1-JÜR) sind der Literatur vergleichbar.

#### Schlussfolgerung:

Bei den der Literatur vergleichbaren Nebenwirkungsprofilen, den Daten für rezidivfreies Überleben sowie für das Gesamtüberleben kann mit der ‚extrakraniellen kontinuierlichen Radiochirurgie‘ eine zügige und effiziente Therapie bei Patienten mit inoperablen intrapulmonalen Raumforderungen angeboten werden. Dies ist ohne Qualitätseinbußen bezüglich der Bestrahlungskonformität möglich wie die Auswertung unserer intrafraktionären Lagevarianz deutlich zeigt.

## 8. CONCLUSION

### Introduction:

In literature it has been shown that a high local control for small intrapulmonary tumours is reached with a precise patient supposition and an exact application of the total dose. To lead a lethal dose into the tumour a time consuming and conformal treatment planning is necessary. Before treatment the patients experienced a second CT to get repositioned. After this CT-study a setup-vector has to be determined to calculate the difference between the two CT. In literature this value is about 6,0 – 6,8 mm. In this paper we tried to optimize the published methods to reach a faster but conformal stereotactic radiotherapy.

### Material and method:

We tested a new method of an extracranial radiotherapy to treat patients with medical non-small cell lung cancer (NSCLC) or single metastases of the lung. They all had contraindications for or refused surgery. The patients were immobilised only once; for planning-CT, treatment planning and radiation with a vacuum body cast and an abdominal press, fixed on a stereotactic body frame. Patients could be treated even of a bad lung function because no special breathing exercises are necessary and the total procedure needs only less than 2 hours so that a tolerable position was confirmed by all of them.

### Results

Because of the patient's continuous positioning we avoided a deviation of the body and so a second CT for repositioning. Virtual treatment-planning using a planning library, auto-segmentation and a fast planning system were the conditions for an optimized therapy for peripheral lung tumours. During the treatment we controlled – using a film option of the portal imaging system – the intrathoracic tumour movement by using DRRs, produced with the planning-CT. The result of this method was

a small setup-vector which showed a reduced patient's movement during therapy so that a moving target could be radiated successfully.

#### Conclusion

Disease free survival and overall survival without worse secondary effects are comparable with the literature so that this new method is a fast and efficient therapy for patients with peripheral intrapulmonal and inoperable tumours.

## 9. ANHANG - AUFKLÄRUNGSBOGEN

Universitätsklinikum GI und MR, Strahlentherapie, 35033 Marburg

# Patientenaufkleber

### Standort Marburg

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

**Direktorin: Prof. Dr. R. Engenhardt-Cabillic**

Hausanschrift:	Baldingerstraße, 35043 Marburg
Postanschrift:	35033 Marburg
Terminvereinbarung	
Ambulanz:	(06421) 286 2833
Telefax:	(06421) 286 8945
Leitstelle:	(06421) 286 2950
Oberarztsekretariat:	(06421) 286 6271
Chefsekretariat:	(06421) 286 6434
e-mail:	engenhar@med.uni-marburg.de
Internet:	www.med.uni-marburg.de/strthr
Aktenzeichen:	str
Datum:	10.11.05

### Studienkoordinatoren:

Dr. G. Strassmann, 064212866522, Leitender Oberarzt für Brachytherapie, Klinik f. Strahlentherapie, Baldingerstr.,35033 Marburg

Dr. O. Kress, 06421-28-68959, Klinik für Strahlendiagnostik, Zentrum für Radiologie, Baldingerstr., 35033 Marburg

### Studientitel:

Pilotstudie zur Bewertung der Untersuchung der Genauigkeit (Set up-Vektor), Nebenwirkungsrate und der lokalen Kontrollrate der kontinuierlichen extrakraniellen Radiochirurgie als Weiterentwicklung der konventionellen extrakraniellen Radiochirurgie bei der Behandlung von peripheren nichtkleinzelligen Lungentumoren sowie Lungenmetastasen

**Sehr geehrter Patientin,  
Sehr geehrter Patient,**

bei Ihnen ist ein Tumor/sind mehrere Tumoren beziehungsweise eine Metastase/mehrere Metastasen in der Lunge festgestellt worden, der/die mit einer modernen Bestrahlungstechnik behandelt werden soll/sollen.

Als bisherige Standardtherapie für Ihre Erkrankung existiert die Operation beziehungsweise eine Strahlentherapie/Strahlenchemotherapie. Die Operation oder Strahlentherapie/ Strahlenchemotherapie ist bei Ihnen entweder aufgrund eines hohen Risikos an Nebenwirkungen nicht durchführbar oder wurde von Ihnen abgelehnt. Als Alternative können wir Ihnen die radiochirurgische Behandlung im Rahmen unserer Studie anbieten. Die Radiochirurgie ist eine Hochpräzisionsbestrahlung, mit der sehr zielgenau nur der Tumor und ein umgebender Sicherheitssaum (Atembeweglichkeit des Tumors) bestrahlt wird. Ziel ist die Zerstörung der aktiven Tumorzellen durch eine hohe Einzeitdosis unter maximaler Schonung des gesunden Gewebes.

Hierzu müssen Sie sehr präzise am Linearbeschleuniger positioniert werden. Ziel der Studie ist die Untersuchung der Genauigkeit der Positionierung.

### **Wissenschaftlicher Hintergrund und Grund zur Durchführung der Studie:**

Nach dem bisherigen Kenntnisstand führt die Radiochirurgie an der Lunge in der Regel zu einer hohen lokalen Kontrollrate von 80 – 90 %. Wir haben das Konzept der Radiochirurgie am Körperstamm weiterentwickelt. Da die Radiochirurgie an der Lunge bisher nur in ausgewählten Kliniken unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten aktuell untersucht wird, müssen auch wir diese Therapie unter Studienbedingungen durchführen. In unserer Studie wird außer der Genauigkeit der Positionierung auch die Nebenwirkungsrate unserer Weiterentwicklung untersucht.

### **Studiendurchführung:**

Es handelt sich um eine Pilotstudie mit 60 Patienten bei denen die Positionierungsgenauigkeit am Linearbeschleuniger untersucht wird. Für den Fall dass unser Posi-

tionierungsverfahren genauer ist als das bisherige kann die Therapie mit einer höheren Präzision durchgeführt werden.

### **Studienablauf:**

Vor der eigentlichen Behandlung erfolgt die Anpassung eines stereotaktischen Rahmens. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um eine Vakuummatratze, in der Sie gelagert werden und die sich Ihrem Körper wie eine „Gussform“ anpasst. Für diese Anpassung benötigen wir ca. 15 min. Danach wird eine computertomographische Untersuchung durchgeführt, in der der Tumor und die Risikoorgane dargestellt werden. Diese Untersuchung ermöglicht uns eine individuelle Bestrahlungsplanung durchzuführen. Hierunter versteht man die Berechnung der Bestrahlungsfelder und deren Einstrahlwinkel unter maximaler Schonung der Risikoorgane (z.B. Herz, Rückenmark). Für diese Berechnung benötigen wir ca. 30 min. Wichtig ist, dass Sie während dieser Zeit möglichst ruhig im stereotaktischen Rahmen liegen bleiben. Jede Bewegung führt dazu, dass unser Berechnungsmodell nicht mit Ihrer realen Position übereinstimmt. Damit Sie möglichst ruhig liegen bleiben, können Sie 30 min vor der Therapie ein Beruhigungsmittel erhalten (z.B.: Beruhigungstablette = Tavor 2,5 mg). Darüber hinaus können wir Ihnen während der Behandlung eine Beruhigungsspritze (z.B.: MSI 10 mg) applizieren. Natürlich werden wir vorher im Aufklärungsgespräch mit Ihnen abklären, dass bei Ihnen keine Kontraindikationen gegen die Beruhigungsmittel vorliegen. Sollten Kontraindikationen vorliegen, werden wir die medikamentöse Beruhigungstherapie mit unseren Anästhesisten abstimmen. Sollten Sie das Gefühl haben, nicht mehr so liegen zu können, können Sie die Therapie jederzeit abbrechen. Die Berechnungen waren dann nicht umsonst. Das bedeutet lediglich den Mehraufwand, dass wir an einem anderen Tag ein Repositionierungs-CT fahren müssen um die Therapie fortzuführen. Natürlich werden wir Ihre exakte Position noch einmal kurz vor Beginn der Bestrahlung durch zwei spezielle „Röntgenbilder“ am Bestrahlungsgerät kontrollieren. Falls Sie sich doch bewegt haben, werden wir eine Positionierungskorrektur vornehmen. Diese Kontrolle dauert erneut 20 min. Danach erfolgt die Bestrahlung, deren Dauer auch ca. 25 min beträgt. Zusammengefasst müssen Sie für die gesamte Behandlung ungefähr 1,5 Std. möglichst ruhig in der Vakuummatratze liegen.

Nach der radiochirurgischen Behandlung bitten wir Sie an einer engmaschigen medizinischen Kontrolle im Rahmen der Nachsorge teilzunehmen. Hierzu sollten Sie nach 2, 6, 12, 18 und 24 Monaten regelmäßige CT-Untersuchungen bei uns durchführen lassen.

### **Risiken und Nebenwirkungen:**

Trotz der präzisen Fixation in der Vakuummatratze und der Kontrolle Ihrer Position können in seltenen Fällen Organverschiebungen sowie individuelle Unterschiede bei der Toleranzdosis der Risikoorgane (z.B. Lunge, Speiseröhre) zu Nebenwirkungen führen. Die häufigste Nebenwirkung bei der Bestrahlung von Lungentumoren/Lungenmetastasen ist die Pneumonitis (strahleninduzierte Lungengewebsentzündung). Diese bildet sich im Hochdosisbereich (Tumorregion + Sicherheitssaum) mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit (50 %) aus und ist meistens ohne akute oder chronische klinische Folgen. Ansonsten wurden als akute Nebenwirkungen Nausea, Erbrechen, grippeähnliche Knochenschmerzen, Fieber und Schüttelfrost bei 20 – 30 % der Patienten registriert. Sehr unwahrscheinlich, aber nicht völlig ausgeschlossen ist die Ausbildung eines Pneumothorax. Als Spätnebenwirkung kann eine Verschlechterung der Lungenfunktion durch die Zerstörung von gesundem Lungengewebe (Sicherheitssaum) auftreten. Sehr seltene schwerwiegende Nebenwirkungen können die Bronchitis (strahleninduzierte Entzündung der Bronchien), die Ösophagitis (strahleninduzierte Entzündung der Speiseröhre), die Tracheitis (strahleninduzierte Entzündung der Luftröhre) mit Ulkusbildung (Ausbildung eines Geschwürs) oder Perforation und Fistelbildung (Zerstörung der Gewebewand des jeweiligen Organs) sein. Theoretisch können auch Tumorblutungen auftreten. Hautreizungen, strahleninduzierte Entzündung des Rippenfells und Osteonekrosen (Auflösung der Rippen) können bei Tumoren auftreten, die in der Nähe der Körperwand liegen. Bei rückenmarksnahen Tumoren kann auch eine Schädigung des Rückenmarks verursacht werden, die zu Lähmungen führen kann. Prinzipiell werden die beschriebenen Nebenwirkungen sehr sicher durch eine individuelle Bestrahlungsplanung vermieden und sind laut Literaturangaben sehr unwahrscheinlich. Lediglich Wulf et al. beschrieb als Spätnebenwirkung eine chronische Ösophagitis bei einem dicht am Mediastinum gelegenen Tumor, sowie eine fatale Blutung aus der Arteria pulmonalis, bei der jedoch der Tumor als Ursache nicht auszuschließen war. Aufgrund dieser Tatsache schließen wir eine Behandlung mit

der dargestellten Methode von Tumoren, deren Distanz  $\leq 1$  cm zum Herz, große Gefäße und Hauptbronchien ist, aus der Studie aus. Dadurch haben wir genügend Sicherheitsabstand zu den genannten Risikoorganen um schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden.

**Notfalladresse bei unerwünschten Ereignissen während der Studie:**

Die Studie findet in den Räumen der Universitätsklinik statt und wird vom Prüfarzt (Dr. Strassmann, Baldingerstr, 35033 Marburg) begleitet. Für den Fall, dass z.B. auch Ihnen unbekannte Veränderungen Ihres Gesundheitszustandes erste ärztliche Hilfe notwendig machen oder Notfallmaßnahmen eingeleitet werden müssen, geschieht dies sofort. Ein klinikinterner Notfalldienst ist in wenigen Minuten vor Ort.

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie haben zu jeder Zeit die Möglichkeit die Teilnahme oder die Fortführung des Experimentes kurzfristig oder endgültig abzubrechen. Die technischen Einrichtungen ermöglichen dies ebenso wie der Ablauf. Weder für Sie noch für uns entstehen dadurch Nachteile. Auch hat eine Nicht-Teilnahme oder ein Widerruf der Zusage zur Teilnahme keine Auswirkungen auf Ihre Therapie. Sie müssen zu keinem Zeitpunkt begründen, warum sie nicht länger teilnehmen wollen.

Mit der Teilnahme an der Studie unterliegen alle ärztlichen Beteiligten der ärztlichen Schweigepflicht. Ihre Daten werden anonymisiert erhoben und gemessen. Die Weitergabe der Daten – wo notwendig – erfolgt so, dass keine Daten oder Informationen auf die Person, von denen sie stammen, zurückführbar sind. Die Auflagen des Datenschutzgesetzes werden beachtet.



Universitätsklinikum GI und MR, Strahlentherapie, 35033 Marburg

## Patientenaufkleber

### Standort Marburg

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

**Direktorin: Prof. Dr. R. Engenhardt-Cabillic**

<b>Hausanschrift:</b>	Baldingerstraße, 35043 Marburg
<b>Postanschrift:</b>	35033 Marburg
<b>Terminvereinbarung</b>	
<b>Ambulanz:</b>	(06421) 286 2833
<b>Telefax:</b>	(06421) 286 8945
<b>Leitstelle:</b>	(06421) 286 2950
<b>Oberarztsekretariat:</b>	(06421) 286 6271
<b>Chefsekretariat:</b>	(06421) 286 6434
<b>e-mail:</b>	engenhar@med.uni-marburg.de
<b>Internet:</b>	www.med.uni-marburg.de/strthr
<b>Aktenzeichen:</b>	str
<b>Datum:</b>	10.11.05

**Prüfarzt:** Dr. Straßmann, 064212866522, Klinik für Strahlentherapie, Baldinger Str. , 35037 Marburg

### Patientinnen/Versuchspersonen Einverständniserklärung zur Studie:

Ich \_\_\_\_\_ wurde von meinem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen

kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden.

Mit meinem Einverständnis zur Teilnahme erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der im Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Widergabe zur Überprüfung an die zuständigen Überwachungsbehörden oder die zuständige Bundesoberbehörde einverstanden bin.

Ich gestatte hiermit, dass zuständige in- und ausländische Behörden unter Wahrung der ihnen auferlegten Schweigepflicht Einblick in meine personenbezogenen Krankenakten nehmen, soweit mir die Einsicht in die Krankenakten zusteht.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Teilnehmerin

---

Ort, Datum

---

Unterschrift des aufklärenden Arztes

## 10. Literatur

Adebonojo SA, Bowser AN, Moritz DM, Corcoran PC. Impact of revised stage classification of lung cancer on survival: a military experience. *Chest*. 1999 Jun;115(6):1507-13

Armstrong JG, Minsky BD. Radiation therapy for medically inoperable stage I and II non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 1989 Dec;16(4):247-55

Baumann M, Linear quadratisches Modell und Fraktionierung, in: Bamberg M, Molls M, Sack H, Radioonkologie Grundlagen, Zuckschwerdt Verlag, München 2003

Belderbos JS, De Jaeger K, Heemsbergen WD, Seppenwoolde Y, Baas P, Boersma LJ, Lebesque JV. First results of a phase I/II dose escalation trial in non-small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2003 Feb;66(2):119-26

Cheung PC, Mackillop WJ, Dixon P, Brundage MD, Youssef YM, Zhou S. Involved-field radiotherapy alone for early-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Oct 1;48(3):703-10

Collaborative Group (1995) Non-Small Cell Lung Cancer Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 331: 899–909

Coy P, Kennelly GM. The role of curative radiotherapy in the treatment of lung cancer. *Cancer*. 1980 Feb 15;45(4):698-702

Curran WJ Jr, Moldofsky PJ, Solin LJ. Analysis of the influence of elective nodal irradiation on postirradiation pulmonary function. *Cancer*. 1990 Jun 1;65(11):2488-93

Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, Rubenstein JH, Galmarini DH, Garton GR, Salenius SA. Medically Inoperable Lung Carcinoma: The Role of Radiation Therapy. *Semin Radiat Oncol*. 1996 Apr;6(2):98-104

Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, Rubenstein JH, Salenius S, Rashid M, Dosani RA, Mestas G, Siegel AD, Chadha TT, 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):3-9

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M., Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):109-22. Review.

Engenhart-Cabillic R. The role of high-dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Oct 15;30(3):521-9

European Society of Clinical Oncology (2001) ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 12: 1049–1050

Fritz P, Kraus HJ, Mühlnickel W, Hammer U, Dölken W, Engel-Riedel W, hemaissani, Stoelben E. Stereotactic, single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer and lung metastases. *Radiat. Oncol*. 2006 Aug 20, doi:10.1186/1748-717X-1-30

Graham PH, Gebiski VJ, Langlands AO. Radical radiotherapy for early nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jan 15;31(2):261-6

- Haffty BG, Goldberg NB, Gerstley J, Fischer DB, Peschel RE. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Jul;15(1):69-73
- Hanley J, Debois MM, Mah D, Mageras GS, Raben A, Rosenzweig K, Mychalczak B, Schwartz LH, Gloeggler PJ, Lutz W, Ling CC, Leibel SA, Fuks Z, Kutcher GJ. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:603-611
- Hara R, Itami J, Kondo T, Aruga T, Abe Y, Ito M, Fuse M, Shinohara D, Nagaoka T, Kobiki T. Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating, *Radiother Oncol*. 2002 May;63(2):159-63
- Harms W, Schraube P, Becker H, Latz D, Herth F, Fritz P, Wannemacher M., Effect and toxicity of endoluminal high-dose-rate (HDR) brachytherapy in centrally located tumors of the upper respiratory track, *Strahlenther Onkol*. 2000 Feb;176(2):60-6
- Harpole DH Jr, Herndon JE 2nd, Young WG Jr, Wolfe WG, Sabiston DC Jr. Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer*. 1995 Sep 1;76(5):787-96
- Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, Nakayama Y, Furuta M, Sakurai H, Kawashima M, Ohno T, Nasu S, Niibe H. Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1999 Dec;26(3):137-42
- Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Fritz P, Hoss A, Schlegel W, Wannemacher MF. Extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 15;46(2):329-35
- Hof H, Herfarth KK, Munter M, Hoess A, Motsch J, Wannemacher M, Debus J J. Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun 1;56(2):335-41
- Huber RM, Fischer R., Endoluminal Brachytherapy - an Underused Treatment Modality for Endobronchial Tumours, *Pneumologie*. 2005 Jan;59(1):7-8
- Kaskowitz L, Graham MV, Emami B, Halverson KJ, Rush C. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Oct 20;27(3):517-23
- Köppen U, Brachytherapie in kurativer Intention. In: Zoller WG, Köppen U. (Hrsg): Ösophaguskarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Schattauer, Stuttgart, New York 2002
- Krol AD, Aussems P, Noordijk EM, Hermans J, Leer JW. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Jan 15;34(2):297-302
- Langendijk H, de Jong J, Tjwa M, Muller M, ten Velde G, Aaronson N, Lamers R, Slotman B, Wouters M, External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study, *Radiother Oncol*. 2001 Mar;58(3):257-68
- Lee SW, Choi EK, Park HJ, Ahn SD, Kim JH, Kim KJ, Yoon SM, Kim YS, Yi BY. Stereotactic body frame based fractionated radiosurgery on consecutive days for primary or metastatic tumors in the lung. *Lung Cancer*. 2003 Jun;40(3):309-15
- LENT SOMA-Scales for all anatomical sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1049-91

Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, Ginsberg RJ. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Jan;109(1):120-9

McGarry RM, Song G, DesRosiers p. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer. *Chest* 2002; 121: 1155-1158

Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol.* 2000 Mar;18(2):106-15

Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, Mizowaki T, Takayama K, Kokubo M, Araki N, Mitsumori M, Sasai K, Shibamoto Y, Koga S, Yano S, Hiraoka M. Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumours using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Mar 15;52(4):1041-6

Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg.* 2001 Jun;71(6):1759-64

Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988 Sep;96(3):440-7

Negoro Y, Nagata Y, Aoki T, Mizowaki T, Araki N, Takayama K, Kokubo M, Yano S, Koga S, Sasai K, Shibamoto Y, Hiraoka M. 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 Jul 15;50(4):889-98

Nestle U, Krep S, Grosu AL. Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives.

Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, Yamashita T, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Hirokawa Y, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer.* 2004 Oct 1;101(7):1623-31

Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, Tanaka S, Sano N, Aikawa Y, ateda Y, Araki T, Ikenaga S, Uematsu M. A new irradiation system for lung cancer combining linear accelerator computed tomography patient self-breath-holding and patient directed beam control without respiratory monitoring devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56;14-20

Pötter R, Van Limbergen E, Oesophageal cancer. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazeron J-J, Meertens H, Van Limbergen E, (Hrsg), *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy.* ESTRO Mourierlaan 83/12-1200 Brussels, Belgium, 2002

Pötter R, Van Limbergen E, Dreis W, Podowski Y, Coen V, Fellner C, Georg D, Kiritis C, Levendag P, Marijnissen H, Marsiglia H, Merzeron J, Pokrajac B, Scalliet P, Tamburini V, EVA GEC ESTRO Working Group: Recommendations for prescribing, recording and reporting endovascular brachytherapy. *Radiother Oncol* 2001; 59:339-60

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

Remouchamps VM, Letts N, Yan D, Vicini FA, Moreau M, Zielinski Ja, Liang J, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Three-dimensional evaluation of intra- und interfraction immobilization of lung and chest wall using active Breathing control: a reproducibility study with breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57;968-978

Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S, Burman C, Ling CC, Mychalczak B, Fuks Z, Leibel SA. The deep inspiration breath-hold-technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48;81-87

Rubin P, Constone LS, Fajardo LF, et al., RTOG Late effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT)scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1041-2

Schiller JH (2001) Current standards of care in small-cell and non-small cell lung cancer. *Oncology* 61 (suppl 1): 3–13

Schweikard A, Glosser G, Bodduluri M, Murphy MJ, Adler JR. Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery. *Comput Aided Surg.* 2000;5(4):263-77

Seegenschiedt MH. Interdisciplinary documentation of treatment side effects in oncology. Present status and perspectives. *Strahlenther Onkol* 1998;174: Suppl 3:25-9

Smythe WR. American College of Chest Physicians, Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest.* 2003 Jan;123(1 Suppl):181-187

Schraube P, Fritz P, Wannemacher MF, Combined endoluminal and external irradiation of inoperable oesophageal carcinoma, *Radiother Oncol.* 1997 Jul;44(1):45-51

Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, Anscher MS, Prosnitz LR. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jan 1;40(1):149-54

Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses--a review. *Cancer.* 1998 Feb 1;82(3):433-8

Sugarbaker DJ, Strauss GM. Extent of surgery and survival in early lung carcinoma: implications for overdiagnosis in stage IA nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 2000 Dec 1;89(11 Suppl):2432-7

Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P, Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation : results of a randomized clinical trial., *Circulation.* 2000 Feb 1;101(4):360-5

Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, Williams M. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003 Nov;124(5):1946-55

Whyte RI, Crownover R, Murphy MJ, Martin DP, Rice TW, DeCamp MM Jr, Rodebaugh R, Weinhaus MS, Le QT. Stereotactic radiosurgery for lung tumours: preliminary report of a phase I trial. *Ann Thorac Surg.* 2003 Apr;75(4):1097-101

Willner J, Baier K, Caragiani E, Tschammler A, Flentje M. Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Feb 1;52(2):382-9

Wilson EM, Williams FJ, Lyn BE, Wong JW. Validation of active Breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with CHARTWEL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:864-874

Withers HR, Peters LJ, Taylor JM, Owen JB, Morrison WH, Schultheiss TE, Keane T, O'Sullivan B, van Dyk J, Gupta N, et al., Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Oct 15;33(3):563-8

Wulf J, Universität Würzburg, Abteilung für Strahlentherapie, persönlicher Kommentar (2004)

Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Sep 1;60(1):186-96

Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, Thiele W, Ness-Dourdoumas R, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlenther Onkol.* 2001 Dec;177(12):645-55

Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, Grosu A, Schratzenstaller U, Molls M, Jeremic B. Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2005 Apr;48(1):107-14. Epub 2004 Dec 19

Zimmermann J, Dörr Wolfgang, Seegenschmidt M, Nebenwirkungen in der Radioonkologie – ein Überblick, in: Dörr W, Zimmermann J, Seegenschmidt M (eds) *Nebenwirkungen in der Radioonkologie – klinisches Kompendium*, Urban und Vogel München 2000

Zorn GL 3rd, Nesbitt JC. Surgical management of early stage lung cancer. *Semin Surg Oncol.* 2000 Mar;18(2):124-36

## **11. DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Engenhardt-Cabillic für viele hilfreiche Anregungen und Diskussionen. Ihre unermüdliche, geduldige und konstruktive Unterstützung machte mir die Durchführung dieser Arbeit erst möglich.

Ebenfalls möchte ich meinen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Strahlentherapie der Universitätskliniken Gießen und Marburg, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen, herzlichst danken.



## Verzeichnis der akademischen Lehrer

**Meine akademischen Lehrer waren:****Damen/Herren in Gießen:**

Bauer  
Engenhardt-Cabillic  
Gallhofer  
Glanz  
Padberg  
Rau  
Reiter  
Schwemmle  
Seeger  
Schiefer  
Sziguleit  
Tillmanns  
Von Lieven  
Weber  
Weiler  
Wollnik

**Damen/Herren in Marburg:**

Engenhardt-Cabillic