

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med Dirk Vordermark)

Bedeutung des Boost-Planungs-CTs auf das klinische Ergebnis der Strahlentherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Franziska Johanna Schweyer
geboren am 15.06.1988 in Augsburg

Gutachter:

1. Professor Dr. med. Christoph Thomssen
2. PD Dr. Anne Navarrete-Santos
3. PD Dr. med. Hubert Gufler

25.08.2015

09.06.2016

Referat

In der kurativen Strahlentherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms wird in der fünften Therapiewoche ein zweites (Boost-)Planungs-CT erstellt. Wie sich Tumorumfänge zum Zeitpunkt des ersten und zweiten Planungs-CTs und Volumenänderungen auf die Prognose auswirken, ist wenig untersucht. Grundlage der vorliegenden Auswertung ist eine Analyse der Überlebensdaten mit medianer Nachbeobachtungszeit der noch lebenden Patienten von 26 Monate.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden inoperable Patienten mit kurativer Radiochemotherapie eines NSCLC aus dem Zeitraum Januar 2008 bis Dezember 2010 retrospektiv analysiert. Für alle Patienten wurde nach einheitlichen Kriterien das makroskopische Tumorumfang in Milliliter (ml) im initialen Planungs-CT (GTV-CT1) sowie im Boost-Planungs-CT (GTV-CT2) ermittelt und Veränderungen von pathologischen Begleiterscheinungen wie Pleuraerguss und Atelektase dokumentiert. Ein Zusammenhang der Tumorumfänge und der Volumenänderungen mit dem Überleben der Patienten (Kaplan-Meier, Log-Rang-Test) wurde analysiert.

Es wurden 52 Patienten ausgewertet. Es ist eine Volumenreduktion des GTV vom initialen Planungs-CT bis zum Boost-Planungs-CT in der fünften Woche nachweisbar. Das initiale Tumorumfang GTV-CT 1 zeigt sich im Hinblick auf das Gesamtüberleben mit einem statistischen Trend ($p=0,055$). Das Volumen im CT 2 zeigt sich als signifikanter Prognosefaktor ($p=0,025$). Patienten mit einem GTV CT1 kleiner als der Median (80,6 ml) und einer relativen Volumenabnahme um mehr als den Median (41,4%), zeigen im Vergleich zum Rest der Studienpopulation ein signifikant ($p=0,015$) besseres Überleben. Das Vorliegen einer Atelektase oder eines Pleuraerguss zum Zeitpunkt des CT 2 ist mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Die klassischen Prognosefaktoren T-, N-Stadium, Alter, Karnofsky-Index und die applizierte Gesamtdosis zeigen sich als nicht signifikante Faktoren auf das Gesamtüberleben.

Eine kurative Chance scheint insbesondere bei der Kombination eines limitierten Ausgangsvolumens und einer großen relativen Volumenreduktion zu bestehen. Schlussendlich muss man sagen, dass es wohl am ehesten die Kombination der verschiedenen Prognosefaktoren, Patienten- oder Tumorbezogen, ist, die die größte Aussagekraft im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten hat.

Schweyer, Franziska: Bedeutung des Boost-Planungs-CTs auf das klinische Ergebnis der Strahlentherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 56 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	III
1 Einleitung	1
1.1 Diagnostik.....	3
1.2 TNM-Klassifikation	5
1.3 Therapie	7
1.4 Strahlentherapeutische Volumina	9
1.5 Klinische Strahlenbiologie	10
1.6 Kurative Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms	10
2 Zielstellung	11
3 Patienten und Methodik.....	12
3.1 Patientenkollektiv und Erfassungsbogen.....	12
3.2 Bestimmung der Tumorumina	12
3.3 Statistik	13
4 Ergebnisse	14
4.1 Patienten- und Tumorcharakteristika	14
4.2 Therapie	14
4.2.1 Sequentielle Chemotherapie	14
4.2.2 Strahlentherapie	15
4.2.3 Simultane Chemotherapie	16
4.3 Tumorumina	17
4.3.1 Erstes Bestrahlungsplanungs-CT	17
4.3.2 Zweites Bestrahlungsplanungs-CT/Boost-Bestrahlungsplanungs-CT	17
4.4 Volumenveränderungen.....	17
4.4.1 Absolute Volumenänderung	17
4.4.2 Relative Volumenänderung	17
4.5 Veränderungen von Therapiebeginn bis Boostplanungs-CT	19
4.5.1 Pleuraerguss	19
4.5.2 Atelektase	19
4.5.3 Infiltrat	19

4.6 Überlebensanalyse	19
4.6.1 Überleben in Bezug auf die klinischen Faktoren	19
4.6.2 Überleben in Bezug auf Tumorzvolumina.....	22
4.6.3 Überleben in Bezug auf absolute und relative Volumenänderungen.....	22
4.6.4 Überlebensanalyse nach den Subgruppen	25
4.7 Multivariate Analyse	28
5 Diskussion.....	29
5.1 CT Volumen während Strahlentherapie	29
5.2 CT Volumen nach Strahlentherapie	32
5.3 PET SUV FDG während/nach Strahlentherapie.....	32
5.4 Klassische Prognosefaktoren.....	34
5.4.1 T-Stadium.....	36
5.4.2 N-Stadium	36
5.4.3 Alter.....	37
5.4.4 Karnofsky-Status	37
5.4.5 Dosis	37
5.4.6 Simultane Chemotherapie	38
5.4.7 Geschlecht	38
5.4.8 Atelektase	38
5.4.9 Pleuraerguss	39
5.6 Plasmamarker als frühe Indikatoren des Therapieansprechens	40
5.6 Limitationen	41
5.7 Fazit und Ausblick.....	42
6 Zusammenfassung.....	43
7 Literaturverzeichnis	44
8 Thesen	56
9 Tabellarischer Lebenslauf	
10 Selbständigkeitserklärung	
11 Erklärung über frühere Promotionsversuche	
12 Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic lymphoma kinase
CA IX	Carboanhydrase IX
Cm	Centimeter
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTV	Clinical target volume
D. h.	Das heißt
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FDG	2-Fluor-2-Desoxy-D-Glucose
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
KPS	Karnofsky Performance Status
M	Metastasierung
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	Metabolic tumor volume
MV	Megavolt
N	Lymphknotenbefall
n.a.	nicht angegeben
NSCLC	non small cell lung cancer, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
p	Signifikanz
PET	Positronenemissionstomographie

pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PTV	planning target volume
RT	Radiotherapie
SCLC	small cell lung cancer, kleinzelliges Bronchialkarzinom
SUV	Standardized uptake value
T	Tumorausdehnung
Tab.	Tabelle
UICC	Union internationale contre le cancer; Internationale Vereinigung gegen Krebs
VEGF	Vascular endothelial growth factor
Vs.	versus, gegenübergestellt
WHO	World Health Organisation
Z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Jährlich erkranken etwa 35.000 Männer und 17.000 Frauen an bösartigen Tumoren der Lunge (siehe Abbildung 1). Seit Ende der 1990er Jahre stieg die Anzahl der erkrankten Frauen um etwa 30%, die Anzahl der erkrankten Männer ging um etwa 20% zurück. Bei Männern ist das Bronchialkarzinom mit 25 % die häufigste Todesursache, bei Frauen mit 14 % die dritthäufigste. Jährlich sterben fast 30.000 Männer bzw. fast 15.000 Frauen an einem Bronchialkarzinom (siehe Abbildung 2). Die 5-Jahres-Überlebensrate eines NSCLC ist schlecht und liegt bei etwa 21% bei Frauen und bei 16% bei Männern. (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2015).

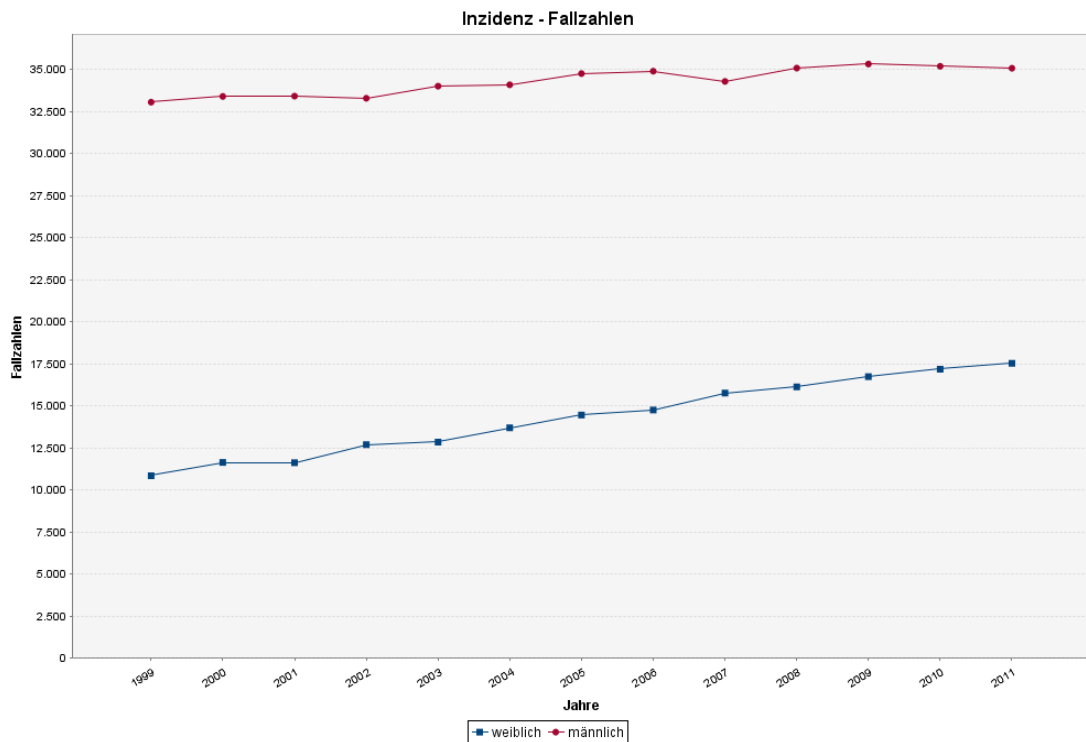
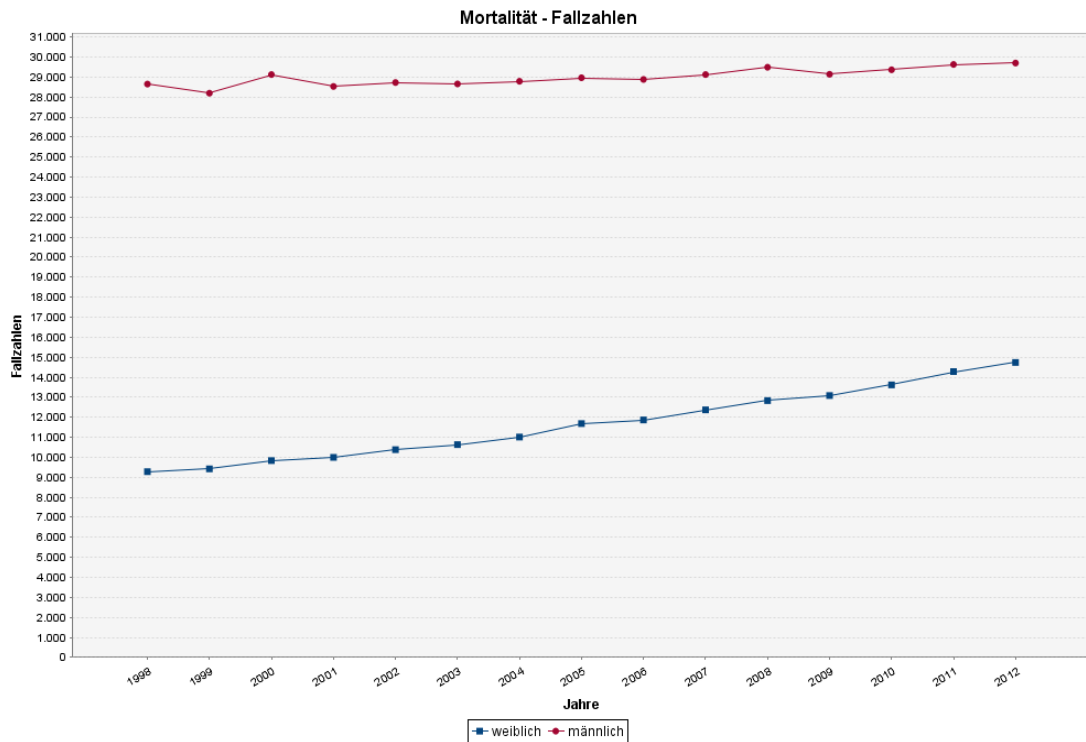


Abbildung 1: Inzidenz bösartige Tumoren der Lunge (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2015)



© Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut

Abbildung 2: Mortalität des Bronchialkarzinoms (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2015)

Die klinische Einteilung des Bronchialkarzinoms erfolgte bisher immer in das nichtkleinzellige (NSCLC) und das kleinzellige (SCLC) Karzinom.

Das NSCLC kann in 2 Gruppen unterteilt werden: Plattenepithelkarzinome und Nicht-Plattenepithelkarzinome, zu welchen das Adenokarzinom, das Großzellige Karzinom und andere Histologien zählen. Das Plattenepithelkarzinom ist das häufigste des NSCLC (30-40%) und findet sich bei über 60% der Patienten in zentraler Lage. Das Adenokarzinom, das zweithäufigste NSCLC (25-30%), ist der häufigste Tumortyp bei Nichtrauchern und findet sich bevorzugt in der Lungenperipherie mit alveolärer Ausbreitung. Das großzellige Karzinom macht lediglich einen Anteil von etwa 10% der Gesamtzahl aus und ist oft mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Das Kleinzellige Bronchialkarzinom macht etwa 20-25% aller malignen Lungentumore aus und es handelt sich oft um Mischtumore. Meist haben sie eine hohe Proliferationsrate und zeigen eine hohe Tendenz zur Fernmetastasierung.

Diese Einteilung ist heute nicht mehr ausreichend. Heute werden zur weiteren pathologischen Klassifizierung molekulare Marker herangezogen. Grundlage dieser

Entwicklung ist die zunehmende Kenntnis über die biologischen Vorgänge der Tumorentstehung (Wannenmacher 2013) Über 55% der Lungentumore zeigen mindestens eine genetische Aberration (Sampsonas et al. 2014). Es werden z.B. EGFR (epidermal growth factor receptor) Mutationen, ALK (anaplastic lymphoma kinase) „gain of function“-Mutationen und KRAS Mutationen bestimmt (Coco et al. 2015; Sampsonas et al. 2014). Die DNA Analyse erfolgt u.a. mittels: PCR, Sanger Sequenzierung, Pyrosequenzierung (Coco et al. 2015).

In der Arbeit wird im Folgenden lediglich auf das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom weiter eingegangen.

Etwa 90% der Patientin mit einem bösartigen Tumor der Lunge weisen initial Symptome auf. Durch den Primärtumor werden etwa ein Drittel der Symptome, wie z.B. Husten, Hämoptysen, Luftnot, verursacht. Systemische Symptome wie Anorexie, Gewichtsverlust oder Asthenie finden sich bei einem weiteren Drittel der Patienten. Durch Metastasen werden wiederum ein Drittel der Symptome, wie z.B. Knochenschmerzen (Knochenbefall), Ikterus (Leberbefall), Kopfschmerzen, Übelkeit, neurologische Defizite (ZNS-Befall) ausgelöst (Spiro 2007).

1.1 Diagnostik

Nach der aktuellen S 3-Leitlinie der Krebsgesellschaft zählen zur Basisdiagnostik eines Lungenkarzinoms die Anamnese (inkl. Anamnese der Rauchgewohnheiten und berufliche Schadstoffexposition), die klinische Untersuchung, das Röntgen Thorax (p.a. und seitlich), die Computertomographie (CT) des Thorax (mit Oberbauch und Nebennieren), die Bronchoskopie und die Sonografie des Abdomen. Der Allgemeinzustand des Patienten sollte anhand des Karnofsky-Index oder des ECOG/WHO-Performance-Status erhoben werden. Auf die Bestimmung von Tumormarkern wird aktuell noch aufgrund der eingeschränkten Spezifität und Sensitivität verzichtet. Die Bronchoskopie mit Probengewinnung ist für die Diagnosesicherung entscheidend. Die Einteilung in kleinzelliges bzw. nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom kann anhand der Histologie und Zytologie vorgenommen werden (Goeckenjan et al. 2010).

Das Lymphknoten und Fernmetastasen Staging erfolgt über eine FDG-PET Untersuchung (Goeckenjan et al. 2010). Das primäre Ziel eines Staging ist Patienten auszuwählen, die möglicherweise von einer chirurgischen Intervention profitieren (MacDonald und Hansell 2003).

Die CT des Thorax soll grundsätzlich als kontrastmittelverstärkte Untersuchung durchgeführt werden. Mit der CT können genaue Informationen über die Lage der pulmonalen Raumforderung gewonnen werden, weshalb sie stets vor invasiven Maßnahmen wie einer Bronchoskopie durchgeführt werden soll (Goeckenjan et al. 2010). Die Untersuchungs- und Befundungstechniken sollten stets nach den aktuellen Standardempfehlungen der AG Thoraxdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft richten (Biederer et al. 2008). Die CT hat insgesamt eine sehr hohe Sensitivität für die Entdeckung von Lungenrundherden, wohingegen die Spezifität eher gering ist. Gutartige Rundherde der Lunge zeigen sich mit diversen Verkalkungsmustern. Bösartige Rundherde zeigen sich z.B. mit Spiculae, Nekrosen, "Gefäßzeichen", Inhomogenität, umschriebenen Pleuraverdickungen und pleuraler Retraktion. Diese morphologischen Zeichen in der CT sind in der Regel nicht ausreichend für die Diagnose eines Lungenkarzinoms (Wahidi 2007).

Die MRT bietet aufgrund des höheren Weichteilkontrastes bei der Beurteilung von Beziehungen der pulmonalen Raumforderung zu Thoraxwand und Mediastinum Vorteile im Vergleich zur CT Untersuchung (Puderbach et al. 2007).

Die MRT des Schädels ist der CT bei der Detektion von Hirnmetastasen überlegen. Sie soll bei symptomatischen Patienten, bei kurativer Therapieintention eines NSCLC und SCLC sowie vor der prophylaktischen Schädelbestrahlung des SCLC durchgeführt werden (SUZUKI 2004).

Die PET wird als nicht-invasives, nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren zur Ganzkörperdiagnostik verwendet. Mit entsprechenden Radiopharmaka werden in der PET nicht nur anatomische, sondern auch physiologische Funktionen und biochemische Prozesse dargestellt, wobei die Onkologie den erhöhten Tumorstoffwechsel, v.a. von Glukose ausgenutzt wird. Als Radiopharmakon wird hier das Glukoseanalogon 2-Fluor-2-Desoxy-D-Glucose (FDG) eingesetzt. Durch die FDG Aufnahme kann zwischen metabolisch unterschiedlich aktiven Tumorgewebearten unterschieden werden und bietet demnach eine Möglichkeit zur nicht invasiven in vivo Gewebebeurteilung (Baum RP 2004). Die CT wurde meist als bildgebendes Verfahren der Wahl zur Diagnostik und Staging des NSCLC verwendet. Mit der Einführung des PET kam es zu einer signifikanten Verbesserung in der Diagnostik von befallenen Lymphknoten und Fernmetastasen (Schrevens et al. 2004).

Die FDG-PET detektiert mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 78% Karzinome der Lunge, wobei die Malignität von Herden mit einem Durchmesser über 10 mm mit einer Sensitivität von 96% erfasst wird (Fischer et al. 2001). Die tumorale

FDG-Aufnahme ist für die Genauigkeit der Charakterisierung des Lungenherds entscheidend (Ung et al. 2007). Falsch negative Ergebnisse in der PET findet man bei Hyperglykämien, welche mit der Glukoseaufnahme des Weichteilgewebes interferiert, bei mikroskopischen Tumorablagerungen (Pieterman et al. 2000), bei kleinen Tumoren und bei Lymphadenopathien (Roberts et al. 2000; Liewald et al. 2000). Die PET Untersuchung zeigt falsch positive Ergebnisse im Falle einer Entzündung, einer Infektion oder einer Hyperplasie (Lewis et al. 1994; Guhlmann et al. 1997; Roberts et al. 2000; Liewald et al. 2000). Integrierte PET/CT Scanner verbinden die Vorteile der jeweiligen Verfahren, die PET mit einer hohen Sensitivität und die CT mit einer guten Auflösung und anatomischen Darstellbarkeit. Hiermit sind sie den Bildern von separat angefertigten FDG-PET-Bildern oder CT-Bildern im Hinblick auf die Beurteilung des Tumor-Stadiums und des mediastinalen Lymphknotenstatus überlegen (Halpern BS 2005; Lardinois D 2003). Durch das perioperative Staging mittels FDG-PET können die mediastinalen Lymphknoten genauer beurteilt werden und unerwartete Fernmetastasen nachgewiesen werden. Hierdurch kann die Rate an unnötigen Operationen um die Hälfte gesenkt werden (van Tinteren et al. 2002). Unerwartete Fernmetastasen findet man in etwa 15% der Fälle, wobei sich am häufigsten Skelett- und Nebennieren-Metastasen finden (Ung et al. 2007). Die PET ist entscheidend für die Unterscheidung des Tumors und einer Atelektase. Ohne den CT-PET Abgleich kann das zu bestimmende Tumolvolumen über- bzw. unterschätzt werden (Greco et al. 2007).

1.2 TNM-Klassifikation

Das TNM-System ist die Grundlage der Stadieneinteilung der soliden Tumoren. Die Einteilung erfolgt nach ihrer anatomischen Ausbreitung (Sobin et al. 2009).

T beschreibt die Ausbreitung des Primärtumors, N den Lymphknotenbefall und M die Fernmetastasierung. Die Klassifikation wird ständig überarbeitet und aktuellen klinischen Erkenntnissen angepasst (Sauer 2010). Die TNM Klassifikation entstand als eine chirurgische-pathologische Einteilung und berücksichtigt nicht im Speziellen kombinierte Therapiemöglichkeiten wie die Radiochemotherapie beim NSCLC (Mountain 1997). Empfehlungen zur Änderung der TNM Klassifikation wurden nach Analyse von 18.198 Patienten im Hinblick auf chirurgische, pathologische und klinische Aspekte veröffentlicht. Die einzelnen T-Stadien werden in Bezug auf die eigentliche Tumorgöße in Zentimeter (cm) weiter unterteilt und das Vorliegen eines malignen Pleura- oder Perikarderguss spricht für M1 Stadium (Rami-Porta et al. 2007).

2009 wurde die 7. Auflage veröffentlicht und gilt seit dem 1.1.2010 (Sobin et al. 2009).

Tabelle 1: Vergleich der TNM-Klassifikation 5. und 6. Auflage mit der 7. Auflage Tabelle (Sobin und Wittekind 2002; Sobin et al. 2009)

UICC TNM 5.+ 6. Auflage		IASLC, UICC TNM 7. Auflage	
T1	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura Hauptbronchus bronchoskopisch frei	T1	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura Hauptbronchus bronchoskopisch frei
		T1 a	Läsion bis 2 cm
		T1 b	Läsion größer 2 cm bis 3 cm
T2	Tumor > 3 cm oder Befall von Hauptbronchus \geq 2 cm entfernt von Carina oder viszerale Pleura infiltriert oder Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge	T2	Tumor > 3 cm \leq 7 cm mit Befall von – Hauptbronchus \geq 2 cm entfernt von Carina oder – viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
		T2 a	Läsion bis 5 cm
		T2 b	Läsion bis 7 cm
T3	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard Hauptbronchus \leq 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge	T3	T2-Tumor größer als 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard Hauptbronchus \leq 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehem. T4)
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (neu \rightarrow T3) Tumor mit malignem Pleuraerguss (neu \rightarrow M1a)	T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehem. M1)
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)		
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten		
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten		
M0	keine Fernmetastasen		
M1	Tumorherde in einem anderen Lungenlappen ipsilateral (neu \rightarrow T4) Tumorherde in einem anderen Lungenlappen kontralateral Fernmetastasen	M1 a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss Tumorherde in der kontralateralen Lunge
		M1	Fernmetastasen

Die TNM Untergruppen wurden in Stadien (siehe Tabelle 2) eingeteilt, die die Patienten für prognostisches und therapeutisches Vorgehen stratifizieren (Mountain 1997).

Tabelle 2: Stadieneinteilung

Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I A	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stadium I B	T2a	N0	M0
Stadium II A	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium II B	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3 gleicher Lappen	N0	M0
Stadium III A	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T3 gleicher Lappen	N1	M0
	T3 gleicher Lappen	N2	M0
	T4 Ausdehnung	N0	M0
	T4 Ausdehnung	N1	M0
	T4 Herd ipsilateral	N0	M0
	T4 Herd ipsilateral	N1	M0
Stadium III B	T4 Ausdehnung	N2	M0
	T4 Herd ipsilateral	N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1a (Maligner Pleura- oder Perikarderguss oder kontralaterale Metastase)
	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastase)

1.3 Therapie

Nach dem ersten Auftreten von klinischen Symptomen sollte eine Diagnosestellung innerhalb 2 Wochen und ein Therapiebeginn innerhalb 6 Wochen angestrebt werden (Spira 2007).

Stadium I und II

Bei Patienten mit einem Stadium I, II und III A (T3 N1 M0), ausreichender kardiopulmonaler Funktion und fehlenden Kontraindikationen ist die Operation mit kurativer Intention die Therapie der Wahl (Goekenjan et al. 2010). Im Stadium I und II wird nach einer R0-Resektion weder eine adjuvante Strahlentherapie noch eine simultane adjuvante Radiochemotherapie empfohlen (Bradley 2005; Wakelee et al. 2005).

Patienten mit einem Stadium II und III A, welche sich in gutem Allgemeinzustand befinden, sollten nach einer R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten. Bei Patienten mit einem Stadium IB sollte eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Alters und der kardiopulmonalen Funktion erfolgen (Sedrakyan et al. 2004).

Patienten, welche aufgrund eingeschränkter Lungenfunktion oder Komorbiditäten inoperabel sind, wird im Stadium I und II eine definitive Strahlentherapie empfohlen (Rowell und Williams 2001).

Stadium III

Bei Patientin mit Stadium III A kann eine primäre Operation mit adjuvanter Cisplatin-haltiger Chemotherapie erfolgen (Arriagada et al. 2004).

Patienten im Stadium III A, falls inoperabel, und III B sollten, falls es Allgemeinzustand und Tumorausdehnung zulassen, in kurativer Intention mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie behandelt werden. Die Bestrahlung erfolgt üblicherweise mit einer Dosierung zwischen 60 und 66 Gy über 6-7 Wochen, mit einer Einzeldosis von 1,8 bzw. 2,0 Gy pro Tag (Goeckenjan et al. 2010). Mit der Einführung der 3D-konformalen Bestrahlung kam es zu einer Verbesserung der zu verteilenden Dosis, womit gesundes Lungengewebe geschont werden kann und maximale Dosen an den Tumor gelangen können (Hayman et al. 2001).

Die Durchführung einer simultanen Chemotherapie im direkten Vergleich zur sequentiellen bringt einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf das Überleben der Patienten (Zatloukal et al. 2004; Dillman et al. 1996). Eine begleitende Cisplatin-haltigen Chemotherapie zur Bestrahlung führt zu einem längeren Überleben und eine verbesserte lokale Tumorkontrolle (Schaake-Koning et al. 1992). Etoposid, Vinorelbin, Gemcitabin und Taxane sind geprüfte Kombinationspartner (Goeckenjan et al. 2010). Für die Durchführung der Chemotherapie im Stadium III zeigen sich positive Phase III Studien für die Kombinationen Cisplatin+Etoposid und Cisplatin+Vincaalkaloid (Rowell und O'Rourke 2004).

Stadium IV

Patienten im Stadium III B und IV in einer palliativen Situation profitieren im Hinblick auf das Überleben, die Tumorkontrolle und die Verbesserung der Lebensqualität von

einer Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie. Bei relevanten Komorbiditäten oder Kontraindikationen kann Cisplatin durch andere Zytostatika ersetzt werden.

Durch die molekulare Diagnostik haben sich in letzter Zeit neue Möglichkeiten für eine individualisierte und personalisierte Therapie mittels Rezeptor- bzw. ligandenspezifische Therapieansätze für das fortgeschrittene NSCLC ergeben. Hiermit kann das Gesamtüberleben zum Teil bereits signifikant verbessert werden. Diese neuen Substanzen richten sich gegen bestimmte Oberflächenmerkmale des Tumors und sind somit sehr viel zielgerichteter als eine Chemotherapie. Es erfolgt z.B. die Gabe von Tyrosinkinase Inhibitoren zusätzlich zur Chemotherapie bei EGFR-Mutation oder die Gabe von ALK Inhibitoren bei ALK-Mutation (Capelletto et al. 2014; Coco et al. 2015; Sampsonas et al. 2014; Pirker et al. 2012).

1.4 Strahlentherapeutische Volumina

Während einer Bestrahlungsplanung werden verschiedene strahlentherapeutische Volumina definiert. Diese enthalten mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit Tumorzellen und werden daher mit unterschiedlichen Strahlendosen behandelt. Gross Tumor Volume (GTV) ist das Volumen des makroskopisch fassbaren Tumors, welcher mit diagnostischen oder operativen Methoden nachgewiesen wurde. Das Clinical Target Volume (CTV) enthält das GTV und klinisch (mikroskopisch) wichtige Tumorausbreitungswege. Das Planning Target Volume (PTV) ergibt sich aus dem CTV mit einem zusätzlichen Sicherheitssaum für Lageänderungen der Organe, nicht exakte Patientenpositionierung, Gewichtsverlust oder unterschiedliche Füllungszustände von Hohlorganen (Sauer 2010). Einen Überblick über die verschiedenen strahlentherapeutischen Volumina gibt die folgende Abbildung (Abbildung 3)

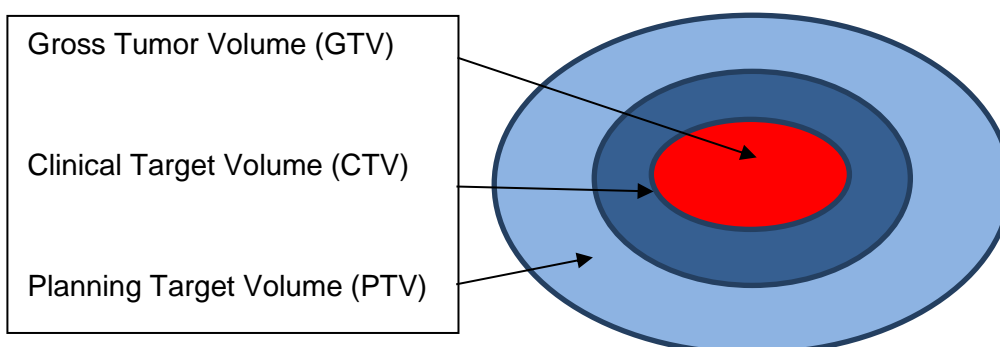


Abbildung 3: Darstellung der strahlentherapeutischen Volumina

1.5 Klinische Strahlenbiologie

Die Reduktion von Tumorzellen folgt einer stochastischen Gesetzmäßigkeit und ist abhängig von der applizierten Energiedosis. Folglich ist die benötigte Dosis zur vollständigen Devitalisierung eines Tumors von der ursprünglichen Zahl der Tumorzellen und demnach vom Tumolvolumen abhängig. Mit zunehmender Dosis nimmt aber auch das Risiko einer Schädigung des gesunden Gewebes immer weiter zu. Durch Fraktionierung der verabreichten Dosen wird dem gesunden Gewebe Zeit für Regeneration und Reparatur gegeben. Ein Tumor besitzt weniger Reparaturmechanismen bzw. diese arbeiten weniger effektiv (Wannenmacher 2013).

Eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle erhofft man sich durch eine kleinvolumige Dosisaufsättigung auf den Primärtumorbereich. Auch hierdurch soll vitales Gewebe geschont werden und die unerwünschten Nebenwirkungen so klein wie möglich gehalten werden (Wannenmacher 2013).

1.6 Kurative Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms

Die kurative Strahlentherapie hat zum Ziel eine Krebserkrankung zu heilen. Hierfür erfolgt die Bestrahlung von Lungentumoren mit Photonenstrahlung an Beschleunigern mit einer Energie von 6 und 15 MV. Die kurative Bestrahlung gliedert sich in eine Hauptserie und eine Boostserie. In der Hauptserie wird mit einer Dosis von meist je 2 Gy der Primärtumor, makroskopisch eindeutig befallene Lymphknoten und nichtbefallene mediastinale Lymphknoten (CTV) bis zu 45-50 Gy bestrahlt. Für die Boostserie erfolgen eine Verkleinerung des Bestrahlungsfeldes und hiermit eine Dosisaufsättigung auf das makroskopische Tumolvolumen und die befallenen Lymphknoten (GTV). Durch eine Kombination der Strahlentherapie mit Zytostatika kommt es zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle und ferne Mikrometastasen werden frühzeitig behandelt, woraus sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens ergibt (Wannenmacher 2013).

2 Zielstellung

Die kombinierte (Cisplatin-haltige) Radiochemotherapie mit Gesamtdosen von ca. 66 Gy ist ein Standardkonzept für das fortgeschrittene NSCLC in Deutschland. Dabei wird üblicherweise eine Gesamtdosis von 50 Gy auf Primärtumor und mediastinales Lymphabflussgebiet gegeben. Anschließend erfolgt eine Dosisaufsättigung von Primärtumor und befallenen Lymphknoten („Boost“). Für die Bestrahlungsplanung der Boostserie wird in der fünften Therapiewoche ein zweites (Boost-) Planungs-CT erstellt. Mit der Einführung der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung in den 90er Jahren ist es möglich geworden nicht nur Durchmesser, sondern auch makroskopisches Volumen eines Tumors zu messen.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie verändert sich das makroskopische Tumolvolumen (GTV) vom Bestrahlungsplanungs-CT vor Therapie zum Boost-Planungs-CT unter Therapie (Zunahme, Abnahme des Volumens)?
2. Welche weiteren Veränderungen treten in diesem Zeitfenster auf (Entstehung oder Rückbildung von Atelektasen, Pleuraergüssen oder Infiltraten)?
3. Ist die Prognose mit der frühen Volumenänderung unter Therapie assoziiert?
4. Können anhand absoluter und relativer Änderung des Tumolvolumens unter der Strahlentherapie Patienten identifiziert werden, die von einer Intensivierung, ggf. auch einer Deeskalation gegenüber dem aktuellen Standard profitieren?

3 Patienten und Methodik

3.1 Patientenkollektiv und Erfassungsbogen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden inoperable Patienten der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Halle mit kurativer Radiochemotherapie eines histologisch gesicherten NSCLC aus dem Zeitraum Januar 2008 bis Dezember 2010 retrospektiv analysiert. Mithilfe der Datenbank wurde eine Liste mit Patienten erstellt, welche im definierten Zeitraum zwei Bestrahlungsplanungs-CTs erhalten haben und mit mindestens 60 Gy bestrahlt wurden. Anhand eines Erfassungsbogens für jeden Patienten erfolgte die Akteneinsicht. Erfasst wurden folgende Patientencharakteristika: Geburtsdatum, Geschlecht und Karnofsky-Index. Diagnostische Befunde und Datum der Diagnosestellung wurden erhoben. Folgende Tumorparameter wurden erfasst: Die genaue histologische Differenzierung in Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und Großzelliges Karzinom, das TNM Stadium und die anatomische Lage. Datum, Zyklen und Substanzen einer Chemotherapie vor der Strahlentherapie wurden aufgelistet. Zur Strahlentherapie wurden getrennt für die Haupt- und Boostserie jeweils Datum des Planungs-CT, Beginn und Ende der Bestrahlung, Einzeldosis, Gesamtdosis, Anzahl der Felder, Energie und die mittlere Lungendosis für die gesamte Lunge beziehungsweise für die rechte und linke Lunge erhoben. Datum, Zyklen und Substanzen einer simultanen Chemotherapie wurden aufgelistet. Verlaufskontrollen und Überleben (Sterbedatum, last seen) wurden erhoben. Fehlende Daten wurden mit Arztbriefen aus dem Krankenhausinformationssystem vervollständigt. Die Überlebensanalyse der Patienten erfolgte über eine Abfrage an die Einwohnermeldeämter. Die letzte Abfrage erfolgte hier im November 2012.

3.2 Bestimmung der Tumorumfänge

Die vorliegenden CT Bilder wurden einheitlich angefertigt, Rückenlage, CT kopfwärts, Arme über Kopf im Mammaboard, Schichtdicke 5 bzw. 2,5 mm. Die Bilder enthalten Thorax, Hals und oberes Abdomen. Die Patienten erhielten das initiale CT (CT 1) zur Therapieplanung, Therapiebeginn war im Median innerhalb von 7 Tagen (Minimum 2 Tagen, Maximum 22 Tagen) danach. In der ca. fünften Therapiewoche, im Median nach 37 Tagen (Minimum 26 Tagen, Maximum 50 Tagen) wurde bei allen Patienten das CT 2 (Boost-Planungs-CT) durchgeführt. Für alle Patienten wurde im Rahmen der Studie nach einheitlichen Kriterien das makroskopische Tumorumfang (inklusive der

befallenen Lymphknoten) im initialen Planungs-CT (GTV-CT 1) sowie im Boost-Planungs-CT (GTV-CT 2) im Bestrahlungsplanungssystem Oncentra Masterplan in einem Weichteilfenster (50/400 Hounsfield) eingezeichnet. Es erfolgte bei 38 Patienten ein PET Abgleich, um die FDG positiven Tumorgebiete zu detektieren. Für das Einzeichnen des GTV-CT 2 wurde das CT 2 mit dem CT 1 fusioniert. Zusätzlich wurde das Vorliegen von Atelektasen, Pleuraergüsse und Infiltrate zu beiden Zeitpunkten, sowie Veränderungen dieser in der Zwischenzeit erfasst.

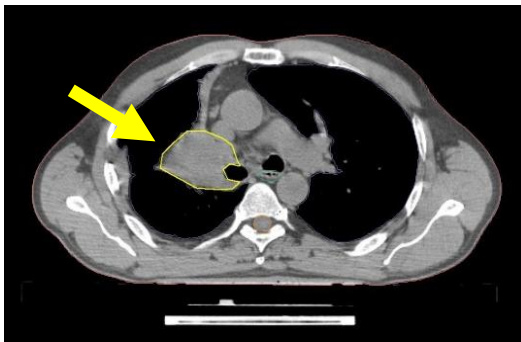


Abb. 4: CT Thorax mit konturiertem Tumor im CT 1

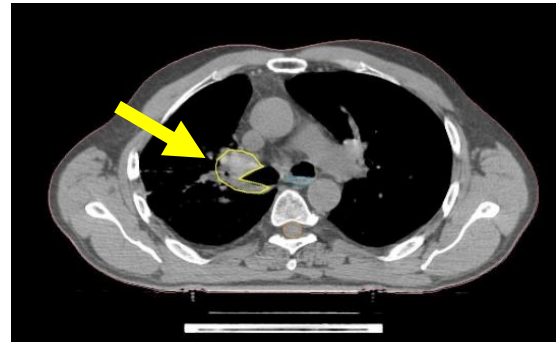


Abb. 5: CT Thorax mit konturiertem Tumor im CT 2

3.3 Statistik

Patientengruppierung erfolgte nach Karnofsky Index \geq / $<$ 80, Alter \geq / $<$ Median (66 Jahre), Gesamtdosis \geq / $<$ Median (66 Gy).

Zur Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Median im Programm Microsoft Excel verwendet. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Der Log-Rang-Test prüft die statistischen Unterschiede der Überlebenskurven in der univariaten Analyse.

Die in der univariaten Analyse statistisch signifikanten Parameter (plus statistische Trends) wurden in die Multivariatenanalyse nach dem Cox-Modell eingeschlossen.

Zur Analyse wurde das Programm Statistica (Statsoft) verwendet. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ für alle statistischen Tests angesehen.

Die Überlebenszeit in Monaten bezieht sich auf den Beginn der Bestrahlung.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Von insgesamt 52 Patienten waren 44 männlich (84,6%) und acht weiblich (15,4%). Das Erkrankungsalter lag zwischen 47 und 87 Jahren bei einem medianen Alter von 67 Jahren. Der Karnofsky-Index (KPS) der Patienten reichte von 60% bis 100%, bei einem Median von 80%. Zur besseren statistischen Verwertbarkeit wurde eine Gruppierung der Patienten mit $KPS \geq 80$ und $KPS < 80$ vorgenommen. 30 Patienten finden sich in der Gruppe mit $KPS \geq 80$, zwölf Patienten in der Gruppe mit $KPS < 80$. Von acht Patienten wurde zu Therapiebeginn kein Karnofsky-Index erhoben. Die Tumorcharakteristika finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Tumorcharakteristika: Histologische Verteilung und TNM Stadien

Histologie	n	%
Plattenepithelkarzinom	30	57,7 %
Adenokarzinom	17	32,7 %
Großzelliges Karzinom	1	1,90 %
T1	3	5,8 %
T2	17	32,7 %
T3	11	21,2 %
T4	19	36,5 %
N0	6	11,5 %
N1	2	3,8 %
N2	23	44,2 %
N3	19	36,5 %
M0	52	100 %

4.2 Therapie

4.2.1 Sequentielle Chemotherapie

Elf Patienten (21,2%) erhielten vor Beginn der Strahlentherapie eine Chemotherapie. Von diesen erhielten vier Patienten Taxol/Carboplatin, drei Patienten Gemzar/Carboplatin, zwei Patienten Alimta/Carboplatin, jeweils ein Patient erhielt Cetuximab/Gemzar/Carboplatin und Avastatin/Alimta/Carboplatin.

4.2.2 Strahlentherapie

Tabelle 4: Strahlentherapiecharakteristika

		Hauptserie		Boostserie		
		n	%	n	%	
Einzeldosis	1,8 Gy	1	1,9 %	1,8 Gy	1	1,9 %
	2 Gy	50	96,2 %	2 Gy	51	98,1 %
	3 Gy	1	1,9 %			
Gesamtdosis	40 Gy	2	3,8 %	10 Gy	4	7,7 %
	46 Gy	3	5,8 %	14 Gy	5	9,6 %
	48 Gy	1	1,9 %	16 Gy	39	75 %
	50 Gy	44	84,6 %	20 Gy	2	3,8 %
Felder	2	2	3,8 %	2	3	5,8 %
	3	16	30,8 %	3	17	32,7 %
	4	11	21,2 %	4	15	28,8 %
	5	13	25 %	5	14	26,9 %
	6	5	9,6 %	6	2	3,8 %
	7	1	1,9 %	7	1	1,9 %
	8	2	3,8 %			
	9	1	1,9 %			
	10	1	1,9 %			
	Energie	6 MV	3	5,8 %	6 und 15 MV	2
6 und 15 MV		5	9,6 %	15 MV	50	96,2 %
15 MV		44	84,6 %			

Aus der Addition von Hauptserie und Boostserie resultiert bei 38 Patienten eine Gesamtdosis von 66 Gy, bei sieben Patienten 60 Gy, bei drei Patienten 64 Gy, bei zwei Patienten 70 Gy und bei jeweils einem Patienten 50 Gy bzw. 61,2 Gy im Bestrahlungsfeld (siehe Abbildung 6).

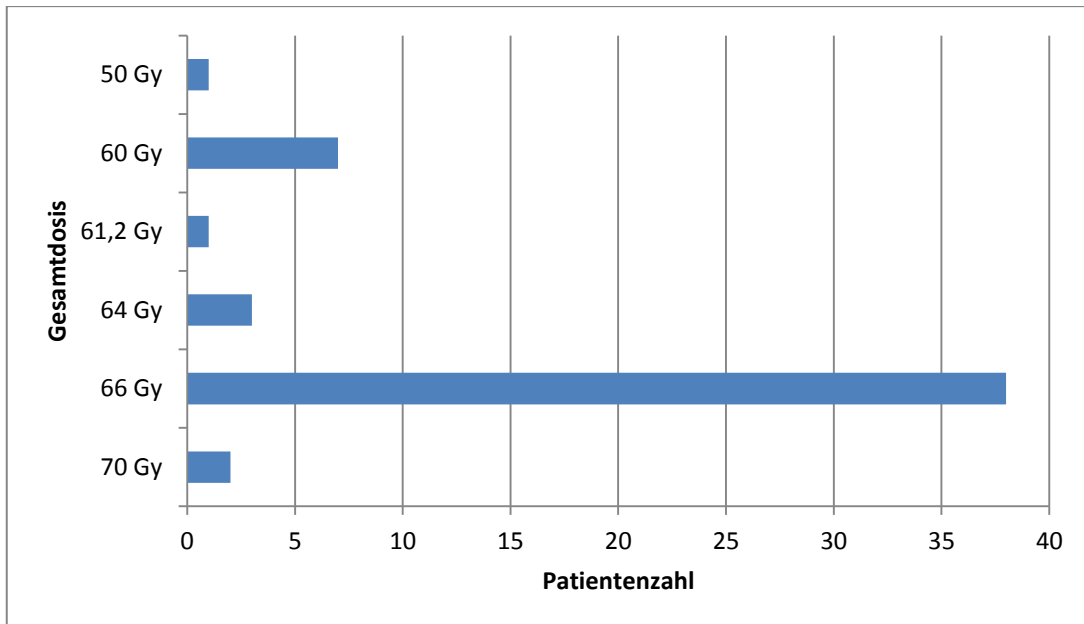


Abb. 6: Patientenanzahl mit erhaltener Gesamtdosis (Haupt-und Boostserie)

4.2.3 Simultane Chemotherapie

42 Patienten erhielten zu der Radiatio eine simultane Chemotherapie. 34 Patienten erhielten die Kombination Navelbine/Cisplatin. vier Patienten erhielten Taxol/Carboplatin. Jeweils ein Patient erhielt Alimta/Carboplatin, Cisplatin/Vinorebeline, Taxol oder Taxotere (siehe Abbildung 7).

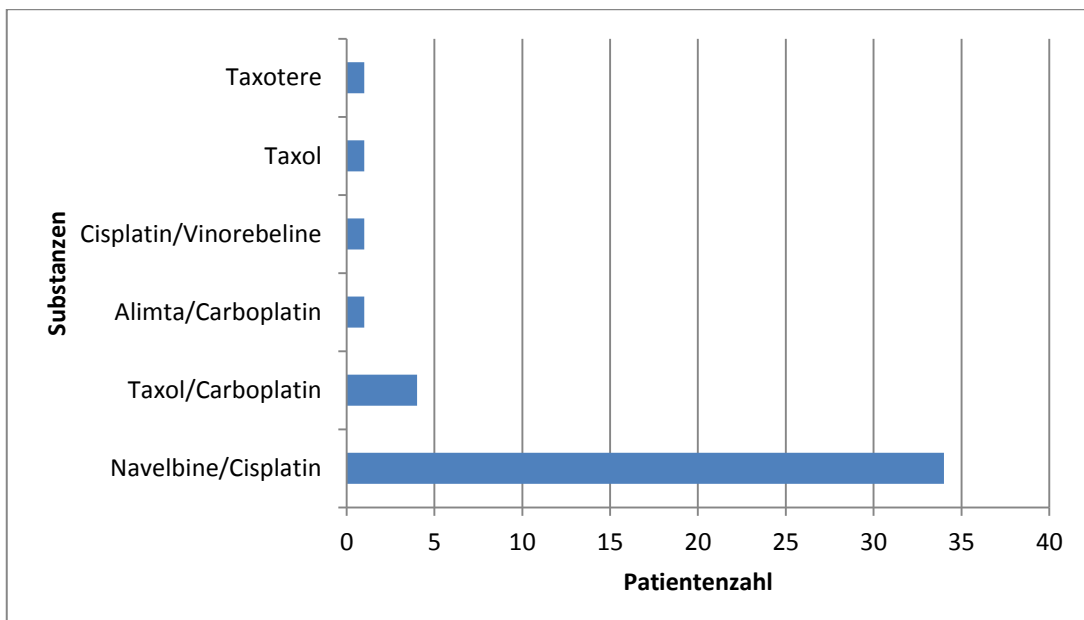


Abb. 7: simultane Chemotherapie

4.3 Tumorvolumina

Die zwei Patienten mit der Fernmetastasierung (M 1) zu Therapiebeginn werden in der weiteren Analyse der Volumina und des Überlebens nicht mehr mit berücksichtigt.

4.3.1 Erstes Bestrahlungsplanungs-CT

Das mediane GTV-CT 1 lag bei 80,6 ml, bei einem Minimum von 3,3 ml und einem Maximum von 586,4 ml.

4.3.2 Zweites Bestrahlungsplanungs-CT/Boost-Bestrahlungsplanungs-CT

Das mediane GTV-CT 2 lag bei 47,1 ml, bei einem Minimum von 1,9 ml und einem Maximum von 521,9 ml.

4.4 Volumenveränderungen

4.4.1 Absolute Volumenänderung

Die mediane absolute Volumenänderung des GTV von CT 1 nach CT 2 war eine Abnahme um 31,3 ml. Das Minimum entsprach einer Volumenzunahme um 227,8 ml und das Maximum einer Volumenabnahme um 338 ml (siehe Tabelle 5).

4.4.2 Relative Volumenänderung

Die mediane relative Volumenänderung des GTV von CT 1 nach CT 2 war eine Abnahme von 41,4%. Das Minimum entsprach einer Volumenzunahme um 103% und das Maximum einer Volumenabnahme um 99% (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Tumorvolumina, Volumenänderungen

	Median	Minimum	Maximum
Absolutes Volumen CT 1	80,6 ml	3,3 ml	586,4 ml
Absolutes Volumen CT 2	47,1 ml	1,9 ml	521,9 ml
Absolute Volumenänderung	31,3 ml	227,8 ml (Zunahme)	338 ml
Relative Volumenänderung	41,40%	103% (Zunahme)	99%

Tabelle 6: GTV CT 1, GTV CT 2, absolute, relative Volumenänderung aller Patienten

Patient	GTV CT 1 in ml	GTV CT 2 in ml	Absolute Volumenänderung in ml	Relative Volumenänderung in %
1	145	128	-17	-12%
2	12,1	9,4	-2,7	-22%
3	349,1	101,3	-247,8	-71%
4	256,3	182,3	-74	-29%
5	19,1	25,7	+6,6	+35%
6	178,6	139,7	-38,9	-22%
7	74	50,3	-23,7	-32%
8	71,8	17,5	-54,3	-76%
9	74	45,4	-28,6	-39%
10	46,8	37,9	-8,9	-19%
11	37	48,8	+11,8	+32%
12	270,9	185,2	-85,7	-32%
13	222,8	111	-111,8	-50%
14	12,6	11,9	-0,7	-6%
15	89,6	55,6	-34	-38%
16	78	14,8	-63,2	-81%
17	40,8	22	-18,8	-46%
18	83,1	34,2	-48,9	-59%
19	145,6	81,7	-63,9	-44%
20	3,3	1,9	-1,4	-42%
21	28,1	7,7	-20,4	-73%
22	206,7	113,4	-93,3	-45%
23	44,1	19	-25,1	-57%
24	113,5	63	-50,5	-44%
25	586,4	248,4	-338	-58%
26	270,7	32,8	-237,9	-88%
27	48,7	39,9	-8,8	-18%
28	60,2	19,7	-40,5	-67%
29	27,3	12	-15,3	-56%
30	63	57,6	-5,4	-9%
31	294,1	521,9	+227,8	+77%
32	106,2	26,6	-79,6	-75%
33	59,9	121,8	+61,9	+103%
34	89,12	69,72	-19,4	-22%
35	22,2	14,2	-8	-36%
36	107,4	71,01	-36,39	-34%
37	90,39	62,11	-28,28	-31%
38	28,63	20,72	-7,91	-28%
39	116,7	64,51	-52,19	-45%
40	17,97	7,93	-10,04	-56%
41	108,34	63	-45,34	-42%
42	39,65	22,69	-16,96	-43%
43	83,47	67,62	-15,85	-19%
44	125,15	90,01	-35,14	-28%
45	555,33	327,37	-227,96	-41%
46	62,33	62,73	+0,4	+1%
47	99,89	44,03	-55,86	-56%
48	71,2	26,47	-44,73	-63%
49	267,62	2,58	-265,04	-99%
50	45,21	9,01	-36,2	-80%

4.5 Veränderungen von Therapiebeginn bis Boostplanungs-CT

4.5.1 Pleuraerguss

Ein Pleuraerguss zeigt sich im CT 1 bei zehn Patienten. Dieser ist in jeweils drei Fällen konstant bzw. regredient und in fünf Fällen progredient im CT 2.

4.5.2 Atelektase

Eine Atelektase zeigt sich bei elf Patienten im CT 1. Diese ist in zwei Fällen konstant, verkleinert sich in sechs Fällen und vergrößert sich in zwei Fällen im Verlauf zum CT 2.

4.5.3 Infiltrat

Ein Infiltrat findet sich bei drei Patienten im CT 1. Dieses ist bei allen drei Patienten im CT 2 nicht mehr sichtbar. Bei vier Patienten zeigt sich das Infiltrat nur im CT 2.

4.6 Überlebensanalyse

Grundlage der vorliegenden Auswertung ist eine Analyse der Überlebensdaten mit medianer Nachbeobachtungszeit der noch lebenden Patienten von 26 Monaten (Minimum von 17 Monaten, Maximum von 57 Monaten). Die Überlebenszeit in Monaten bezieht sich auf den Beginn der Bestrahlung.

Das mediane Überleben des Gesamtkollektivs liegt bei 14 Monaten, mit einem Minimum von 1,8 und einem Maximum von 57 Monaten.

4.6.1 Überleben in Bezug auf die klinischen Faktoren

Den Einfluss der klinischen Faktoren auf das Überleben der Patienten zeigt die Tabelle 7. Hervorzuheben ist das Vorliegen einer Atelektase und eines Pleuraerguss im CT 2. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang beim Vorliegen einer Atelektase im CT 2 ($p=0,047$) und eines Pleuraerguss in CT 2 ($p=0,030$) im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Patienten mit einer Atelektase im CT 2 haben ein medianes Überleben von 9,97 Monaten, wohingegen Patienten ohne Atelektase im Median 17,2 Monate überleben (siehe Abb. 8). Beim Vorliegen eines Pleuraergusses zeigt sich ein medianes Überleben von 11 Monaten, 21,2 Monaten falls kein Pleuraerguss vorliegt (siehe Abb. 9). Patienten profitieren von einer simultanen Cisplatin-haltigen Chemotherapie mit einer Verlängerung des medianen Überleben ($p=0,086$) von 10 auf 23,2 Monate (siehe Abb. 10).

Tabelle 7: Medianes Überleben mit klinischen Faktoren

		Medianes Überleben	p-Wert
T-Stadium	T 1-3	14,1	p=0,44
	T 4	12,8	
N-Stadium	N 0-2	15,4	p=0,92
	N 3	12,8	
Alter	> Median 66,3 Jahre	11,5	p=0,62
	< Median	14,9	
Karnofsky-Index	>= 80	17	p=0,93
	< 80	7,7	
Gesamtdosis	>= Median 66 Gy	17,4	p=0,35
	< Median	6,5	
Simult. Chemo	ja	18,6	p=0,21
	nein	9,2	
Simult. Cisplatin	ja	23,2	p=0,086
	nein	10	
Atelektase 1.CT	ja	11,2	p=0,19
	nein	17	
Atelektase 2.CT	ja	9,97	p=0,047
	nein	17,2	
Pleuraerguss 1.CT	ja	11,9	p=0,19
	nein	18,6	
Pleuraerguss 2.CT	ja	11	p=0,030
	nein	21,2	

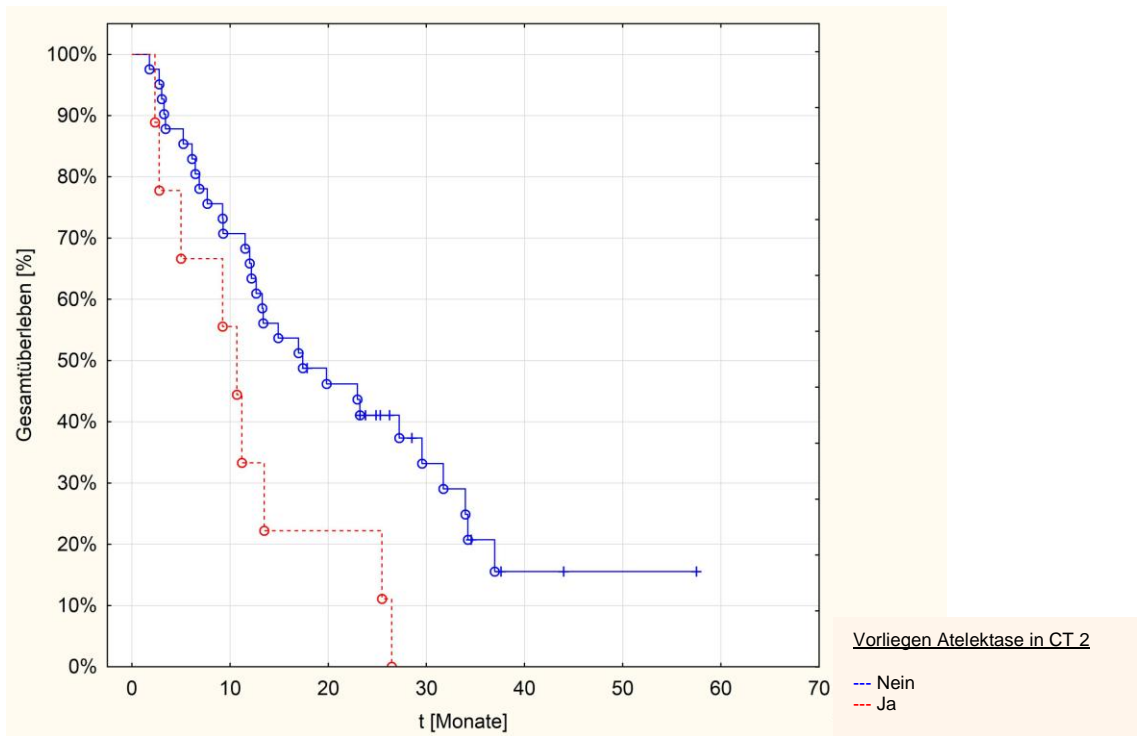


Abb. 8: Kumulierte Überlebensanteile (Kaplan-Meier Kurve) des Gesamtüberlebens aufgeteilt in Vorliegen einer Atelektase in CT 2 (Gesamtüberleben in Monaten)

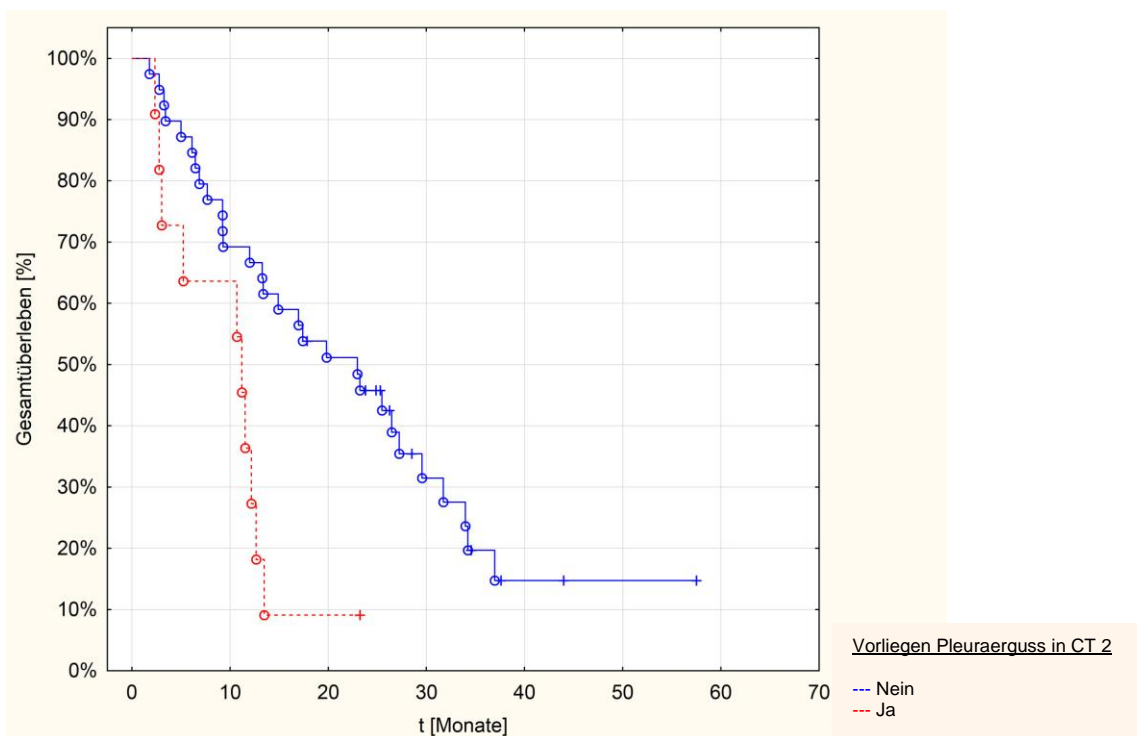


Abb. 9: Kumulierte Überlebensanteile (Kaplan-Meier Kurve) des Gesamtüberlebens aufgeteilt in Vorliegen eines Pleuraerguss in CT 2 (Gesamtüberleben in Monaten)

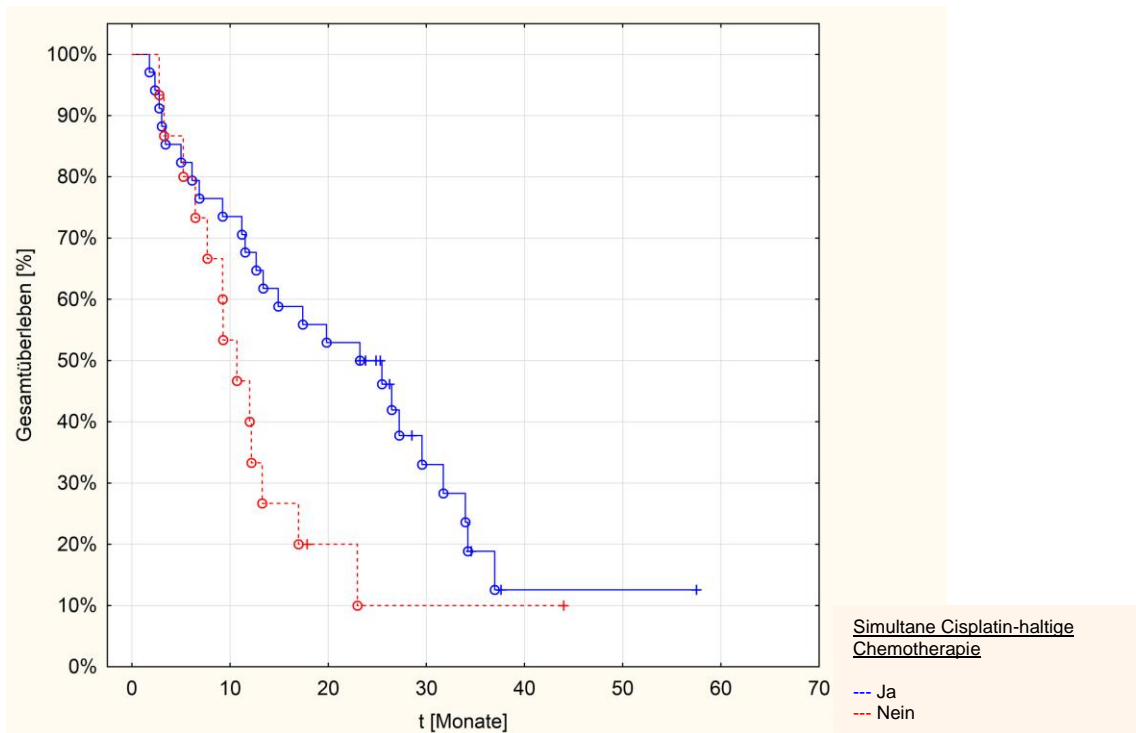


Abb. 10: Kumulierte Überlebensanteile (Kaplan-Meier Kurve) des Gesamtüberlebens aufgeteilt in Durchführung einer Simultanen Cisplatin-haltigen Chemotherapie (Gesamtüberleben in Monaten)

4.6.2 Überleben in Bezug auf Tumervolumina

Patienten mit einem initialen Tumervolumen GTV-CT 1 kleiner als der Median (80,55 ml) zeigen ein medianes Überleben von 20 Monaten, mit einem GTV-CT 1 größer als der Median von 12 Monaten. Mit einem p-Wert von $p=0,055$ zeigt sich hier ein statistischer Trend (siehe Abb. 11). Patienten mit einem GTV-CT 2 kleiner als der Median (47,1 ml) liegt das mediane Überleben bei 17 Monaten, mit einem GTV-CT 2 größer als der Median bei 12 Monaten (siehe Abb. 12), wobei sich hier ein statistisch signifikanter ($p=0,025$) Unterschied zeigt (siehe Tabelle 8).

4.6.3 Überleben in Bezug auf absolute und relative Volumenänderungen

Patienten mit einer absoluten Volumenabnahme um mehr als den Median (31,3 ml) zeigen ein medianes Überleben von 18 Monaten, Patienten mit einer Volumenabnahme um weniger als den Median oder einer Volumenzunahme von 12 Monaten (siehe Abb. 13). Das mediane Überleben der Patienten mit einer relativen Volumenabnahme um mehr als den Median (41%) liegt bei 15 Monate, das mediane Überleben der Patienten mit einer relativen Volumenabnahme um weniger als den Median oder einer Volumenzunahme liegt bei 12 Monate (siehe Abb. 14). Es zeigt sich keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Medianes Überleben mit Volumenänderungen

		medianes Überleben	p-Wert
Absolutes Volumen CT 1	> Median (80,55 ml)	12,1	p=0,055
	< Median	20,3	
Absolutes Volumen CT 2	> Median (47,1 ml)	12	p=0,025
	< Median	17,4	
Ansprechen	vergrößert	6,5	p=0,447
	verkleinert	14,2	
Absolute Volumenänderung	Abnahme > Median (31,3 ml)	18,6	p=0,333
	Abnahme < Median/Zunahme	12,4	
relative Volumenänderung	Abnahme > Median (41%)	15,9	p=0,387
	Abnahme < Median/Zunahme	12,7	

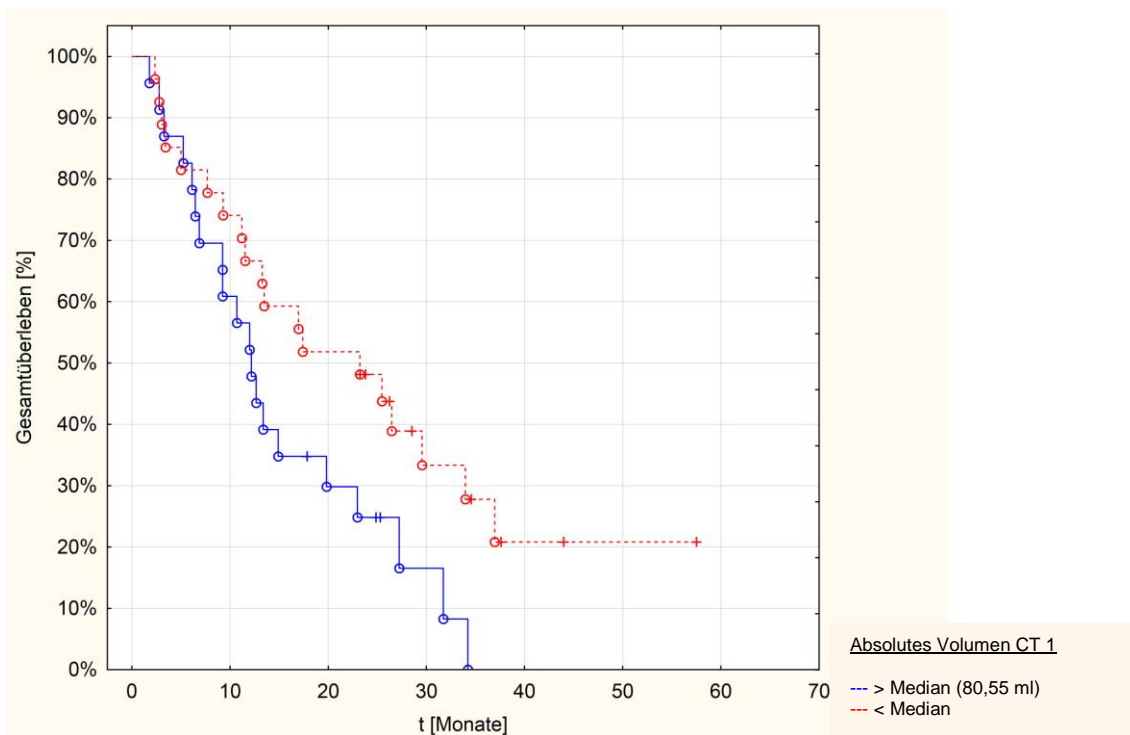


Abb. 11: Kumulierte Überlebensanteile (Kaplan-Meier Kurve) des Gesamtüberlebens aufgeteilt in absolutes Volumen CT 1 >/< Median (Gesamtüberleben in Monaten)

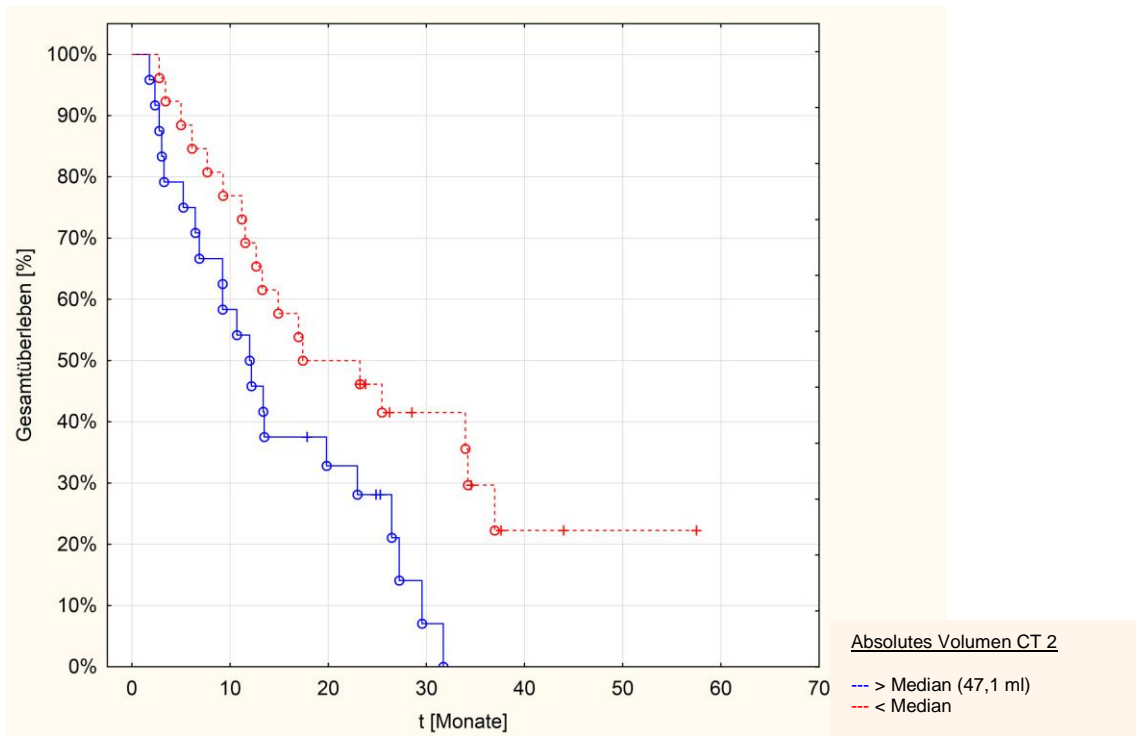


Abb. 12: Kumulierte Überlebensanteile (Kaplan-Meier Kurve) des Gesamtüberlebens aufgeteilt in absolutes Volumen CT 2 $>/<$ Median (Gesamtüberleben in Monaten)

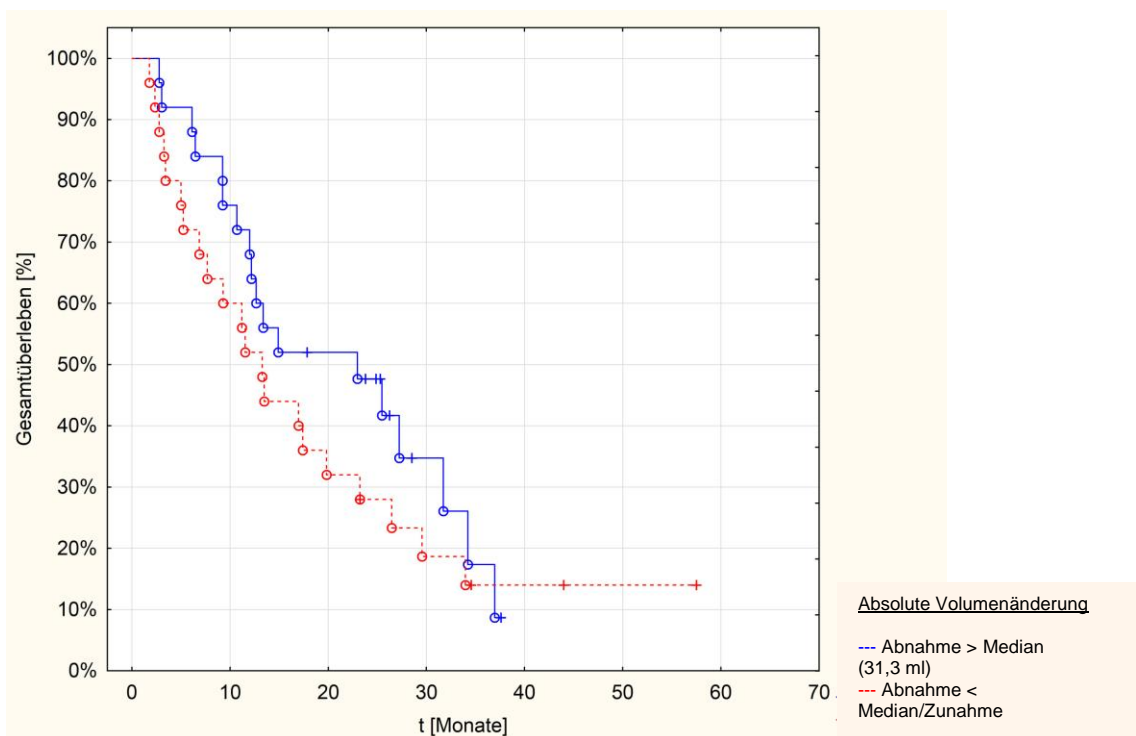


Abb. 13: Kumulierte Überlebensanteile (Kaplan-Meier Kurve) des Gesamtüberlebens aufgeteilt in absolute Volumenänderung $>/<$ Median (Gesamtüberleben in Monaten)

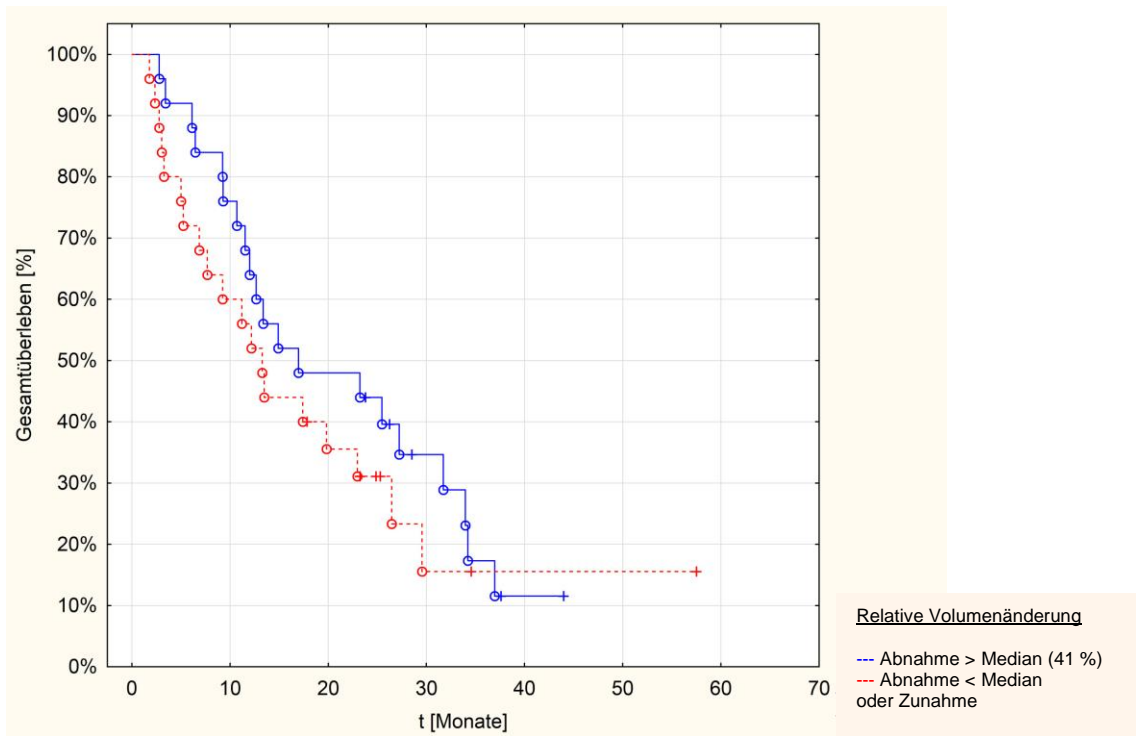


Abb. 14: Kumulierte Überlebensanteile (Kaplan-Meier Kurve) des Gesamtüberlebens aufgeteilt in relative Volumenänderung $>/<$ Median (Gesamtüberleben in Monaten)

4.6.4 Überlebensanalyse nach den Subgruppen

Zur weiteren Überlebensanalyse wurden vier Subgruppen mit je einer Kombination aus dem GTV CT1 und der relativen Volumenänderung gebildet, siehe Tabelle 9. Das Überleben der jeweiligen Gruppe in Monaten ist in der Abbildung 15 dargestellt. Für die Gruppe 4 mit einem initialen Tumorzvolumen kleiner als der Median und einer relativen Volumenänderung vom CT 1 zum CT 2 um mehr als den Median liegt das mediane Überleben bei 25 Monaten, wohingegen sich in Gruppe 1 (12 Monate), Gruppe 2 (12 Monate) und Gruppe 3 (13 Monate) deutlich kürzere Überlebenszeiten in der Kaplan Meier Analyse ergeben. Es zeigt sich keine Signifikanz ($p=0,14$).

Tabelle 9: Definition der Subgruppen mit Überleben

		medianes Überleben (in Monaten)	p-Wert
Gruppe 1	GTV CT1 > Median, Relative Volumenänderung < Median	12,2	0,14
Gruppe 2	GTV CT1 > Median, Relative Volumenänderung > Median	12,3	
Gruppe 3	GTV CT1 < Median, Relative Volumenabnahme < Median	13,4	
Gruppe 4	GTV CT1 < Median, Relative Volumenabnahme > Median	25,5	

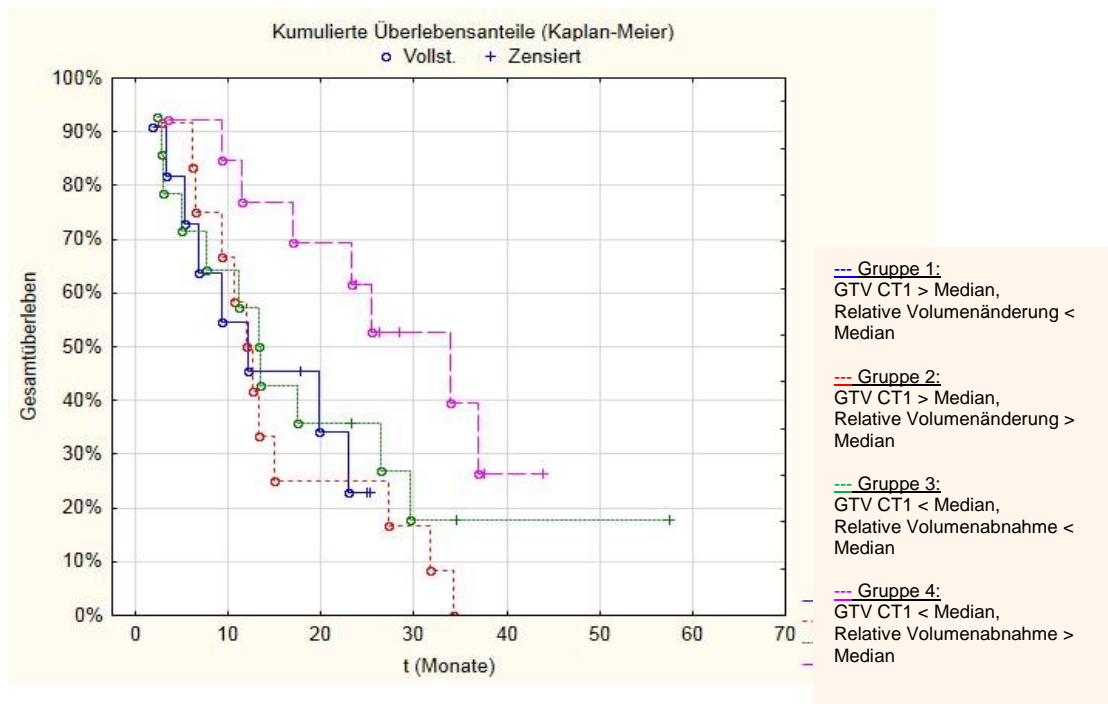


Abb. 15: Kumulierte Überlebensanteile (Kaplan-Meier Kurve) des Gesamtüberlebens aufgeteilt in die Subgruppen (Gruppe 1 vs. 2 vs. 3 vs. 4) (Gesamtüberleben in Monaten)

In der Analyse der Gruppe 4 im Vergleich zum Rest der Studienpopulation (Gruppe 1 bis 3) zeigt sich mit einem p-Wert von 0,015 ein signifikant besseres Überleben in dieser Gruppe (siehe Tabelle 10). Patienten der Gruppe 4 haben ein medianes Überleben von 27 Monaten, Patienten der Gruppe 1 bis 3 von 12 Monaten (siehe Abb. 16).

Tabelle 10: medianes Überleben Gruppe 1-3 vs. Gruppe 4

	medianes Überleben (in Monaten)	p-Wert
Gruppe 1-3	12,4	p=0,015
Gruppe 4	27,2	

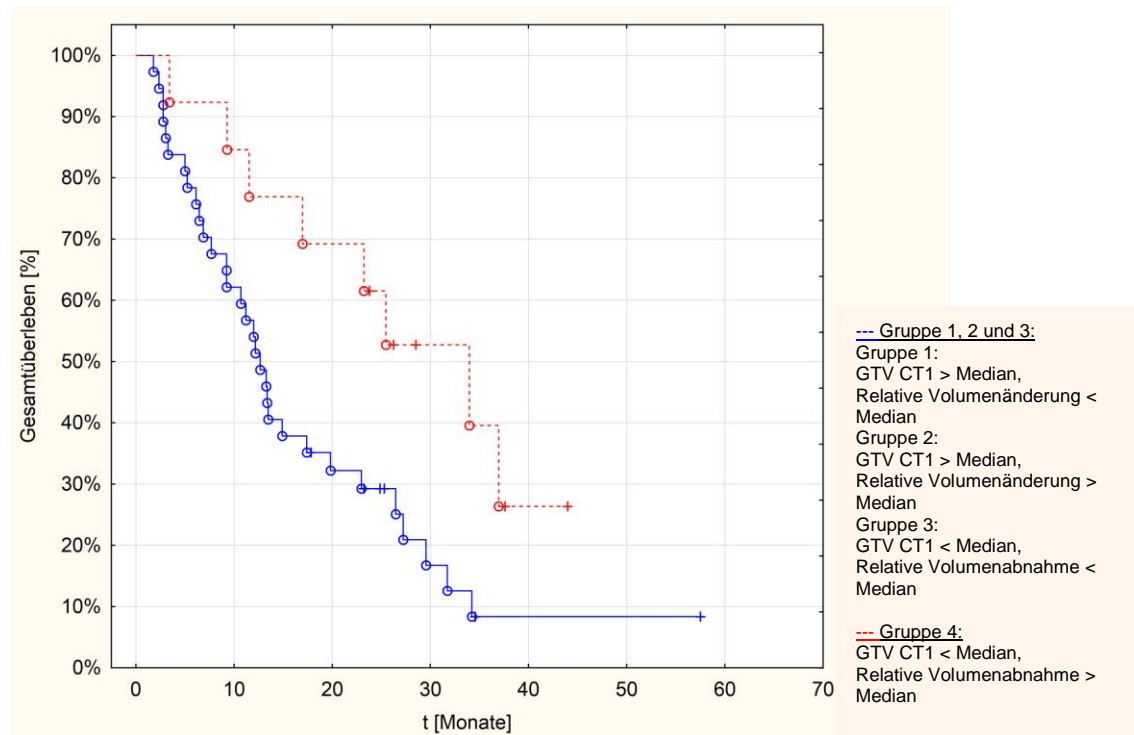


Abb. 16: Kumulierte Überlebensanteile (Kaplan-Meier Kurve) des Gesamtüberlebens aufgeteilt in die Subgruppen (Gruppe 1, 2, 3 vs. 4) (Gesamtüberleben in Monaten)

4.7 Multivariate Analyse

Das erste multivariate Modell enthält die Faktoren GTV CT 2 sowie Pleuraerguss und Atelektase in CT 2, da diese in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten p-Wert aufweisen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 11. Ein signifikanter Zusammenhang im Hinblick auf das Überleben zeigt sich beim absoluten GTV CT 2 ($p=0,045$) und beim Vorliegen eines Pleuraerguss im CT 2 ($p=0,035$).

Tabelle 11: Multivariate Analyse mit 3 Faktoren

	p-Wert	Hazard ratio
GTV CT2	0,045	2,033
Pleuraerguss CT 2	0,035	0,399
Atelektase CT 2	0,306	0,638

In einem zweiten multivariaten Modell wurden zusätzlich zu den Faktoren aus dem ersten Modell (GTV CT 2, Pleuraerguss und Atelektase in CT 2) das GTV CT 1 und die Gabe einer simultanen Cisplatinhaltigen Chemotherapie, welche in der univariaten Analyse statistische Trends aufzeigen eingeschlossen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 12. Ein statistischer Trend im Hinblick auf das Überleben zeigt sich nun beim Vorliegen eines Pleuraerguss ($p=0,064$) oder einer Atelektase im CT 2 ($p=0,067$). Das GTV CT 2, GTV CT 1 und die Gabe einer simultanen cisplatin-haltigen Chemotherapie zeigen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang im Hinblick auf das Überleben.

Tabelle 12: Multivariate Analyse mit 5 Faktoren

	p-Wert	Hazard ratio
GTV CT 2	0,478	1,424
Pleuraerguss CT 2	0,064	0,422
Atelektase CT 2	0,067	0,419
GTV CT 1	0,377	1,539
Simultan Cisplatin	0,191	1,657

5 Diskussion

5.1 CT Volumen während Strahlentherapie

Wenige Studien haben die prognostische Bedeutung des GTV im Stadium III untersucht. Eine Reevaluation im Jahre 1998 der bis dato vorliegenden klinischen Daten ergibt, dass das Tumolvolumen einen der entscheidenden Einflussfaktoren für das Ergebnis einer Strahlentherapie darstellt. Man vermutet einen stärkeren Einfluss als das T-Stadium (Dubben et al. 1998). Generell gilt es zu beachten, dass das Tumolvolumen keine Kongruenz mit den Tumorstadien zeigt. Im Allgemeinen zeigt sich aber ein ansteigendes Tumolvolumen mit steigendem Stadium (Martel et al. 1997).

Mehrere Studien haben das GTV zu Therapiebeginn als einen statistisch signifikanten Prognoseparameter im Hinblick auf das Überleben und/oder die lokale Tumorkontrolle detektiert (Martel et al. 1997; Bradley et al. 2002; Basaki et al. 2006; Etiz et al. 2002; Werner-Wasik et al. 2001; Werner-Wasik et al. 2008; Stinchcombe et al. 2006; Dehing-Oberije et al. 2008; Willner et al. 2002; Ball et al. 2013a). Beim Vergleich der Studien gilt es zu beachten, dass die Volumina zu unterschiedlichen Zeiten und auf unterschiedliche Weise bestimmt wurden. In allen Studien finden sich einige Patienten, bei welchen das GTV nach einer Chemotherapie bestimmt wurde. In drei Studien wurde das Tumolvolumen aus dem Primärtumor mit dem der befallenen Lymphknoten kombiniert (Etiz et al. 2002; Werner-Wasik et al. 2008; Dehing-Oberije et al. 2008).

Die vorliegende Analyse des absoluten Tumolvolumens im Hinblick auf das Überleben der Patienten zeigt einen statistischen Trend ($p=0,055$) und bestätigt somit das GTV als Prognosefaktor.

Die genauere Darstellung der Studien findet sich in Tabelle 13.

Tabelle 13: Darstellung der Studien mit Einfluss des GTV auf das 2-Jahres Überleben

Autor	Patienten- zahl	Stadium	Gesamt- dosis	medianes Volumen	Volumen	Überle- ben in Monaten	2- Jahres Über- leben	p-Wert Über- leben	
Bradley et al. 2002	41	I-IIIB	60-83,85 Gy (median 70 Gy)	n.a.	≤ 33 cm ³	n.a.	61%	0,02	
	23			n.a.	34-70 cm ³	n.a.	78%		
	33			n.a.	71-112 cm ³	n.a.	54%		
	31			n.a.	113-179 cm ³	n.a.	51%		
	45			n.a.	≥ 180 cm ³	n.a.	44%		
Basaki et al. 2006	71	III	60-70 Gy	85 ml	≤ Median	19	37%	0.00008	
					≥ Median	10	8%		
Martel et al. 1997	43	I-IIIB	64-82 Gy	n.a.	< 200 cm ³	n.a.	37%	0,047	
	33				> 200 cm ³	n.a.	15%		
Eitz et al. 2002	150	I-IIIB	60-80 Gy	80 cm ³	< Median	n.a.	40%	0,001	
					≥ Median	n.a.	20%		
Willner et al. 2002	207	I-IV	59,9 Gy	n.a.	≤ 50 cm ³	n.a.	51%	< 0,001	
					n.a.	50-200 cm ³	n.a.		22%
					n.a.	≥ 200 cm ³	n.a.		10%
Werner- Wasik et al. 2008	161	I-IIIB	70,9- 90,3 Gy	47,3 cm ³	≤ 45 cm ³	29,7	n.a.	< 0,0001	
					> 45 cm ³	13,3	n.a.		
Stinchcombe et al. 2005	102	III	40-90 Gy	n.a.	< 80 cm ³	35	n.a.	0,004	
					n.a.	≥ 80 cm ³	16		n.a.
Ball et al. 2013	509	I-III	>50 Gy	48 cm ³	<19 cm ³	n.a.	59%	0,041	
					19-48 cm ³				41%
					48-110 cm ³				49%
					>110 cm ³				40%
Van Elmpt et al. 2011	34	II-IV	>45 Gy	61,4 cm ³	n.a.	n.a.	55,9%	0,215	
Koo et al. 2014	157	III	Median 63 Gy	96,7 cm ³	< 50 cm ³	n.a.	3- Jahre: 65,7 %	<0,0001	
					>50 cm ³		3- Jahre: 28,4%		
Eigene	50	I-III	50-70 Gy	80,55 ml	<80,55 ml	12,1		0,055	
					>80,55 ml				20,3

Zu den genauen Volumenveränderungen während der Therapie finden sich in der Literatur keine übereinstimmenden Ergebnisse. Einheitlich ist, dass es in der Mehrzahl der Fälle zu einer, wenn auch nicht immer signifikanten Volumenreduktion bis zum Ende der Therapie kommt. Genauere Ergebnisse einiger Studien finden sich in Tabelle 14. Die in der Studie von Fox et al. gefundenen Volumenveränderungen lassen darauf schließen, dass es gerade zu Therapiebeginn zu einer Tumorverkleinerung kommt

(Fox et al. 2009, S. 341ff.). In einer Studie mit 10 Patienten mit helikaler Tomotherapie findet sich eine relative mediane Verkleinerung des Tumors während der Therapie von 1,2% pro Tag (0,6% bis zu 2,3%) (Kupelian et al. 2005, S. 1024ff.).

Tabelle 14: Volumenreduktion während Therapie

Autor	Patientenzahl	Stadium	mediane Abnahme GTV	Messzeitpunkt	p-Wert
Gillham et al. 2008	10	I-III	22%	50/60 Gy	n.a.
Britton et al. 2007	8	I-III	Inspiratorisch 41,7%	6. Woche	p=0,759
			Expiratorisch 37,1%		p=0,769
Siker et al. 2006	25	I-IV	18%	Ende der Therapie	n.a.
Bosmans et al. 2006	20	II-III	8,3 cm ³	2. Woche	p=0,940
Erridge et al. 2003	25	I-IIIB	20% Abn. bei 40% der Pat.	6. Woche	n.a.
Fox et al. 2009	22	I-III	24,7%	30 Gy	p<0,001
			44,3%	50 Gy	p<0,001
Woodford et a. 2007	17	III-IV	38%, tägl. 0,24-1,65%	60 Gy	Nicht signifikant
Koo et al. 2014	157	III	70,9%	Nach Therapie	0,028
Eigene	50	I-III	31,3 ml absolut	40-46 Gy	0,333
			41% relativ		0,387

Durch die teils signifikante Volumenreduktion während der Therapie steht die Vermutung nahe, dass durch eine Reevaluation des Volumens während Therapie und darauffolgender Anpassung der Bestrahlung gesundes Gewebe geschont werden und eine Dosisescalation auf den Tumor erfolgen kann. Inwieweit hierdurch die Tumorkontrolle beeinflusst wird und sich das Gesamtüberleben der Patienten verbessert, muss in weiteren Follow-up Studien untersucht werden (Fox et al. 2009). Die vorliegende Analyse der Patienten der Strahlenklinik Halle zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis bei der Auswertung der absoluten und relativen Volumenveränderungen. Das absolute Volumen im CT 2 zeigt sich als statistisch signifikanter Parameter (p=0,025).

5.2 CT Volumen nach Strahlentherapie

Die Antwort des NSCLC auf die Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie ist ein langsamer Prozess (Woodford und et al 2007). Man vermutet, dass Tumore etwa 5-11 Monate nach Bestrahlung ihre maximale Antwort bzw. ihr minimales Volumen erreicht haben (Werner-Wasik et al. 2001). Erfolgt die Bestimmung des Tumolvolumens direkt nach Therapieende kann es zu Fehlinterpretationen kommen. Wegen des langsamen Ansprechens auf die Therapie kann das Volumen durch den frühen Messzeitpunkt überschätzt bzw. das Ansprechen auf die Therapie unterschätzt werden (Siker et al. 2006).

Laut Ball et al. liegt die Vermutung nahe, dass sich die Vorhersagekraft des Tumolvolumens in der Zeit nach einer Strahlentherapie ändert. Das Tumolvolumen scheint vor allem in den 18 Monaten nach der Therapie von großer Bedeutung zu sein. In dieser Zeit zeigt sich mit einem großen Tumolvolumen eine signifikant erhöhte Mortalität. Beim Betrachten des 5-Jahres Überleben zeigt sich kein Unterschied zwischen Gruppen mit unterschiedlichen initialen Tumorumfängen. Dieser Effekt wäre mit einem PET Staging deutlicher darstellbar (Ball et al. 2013a).

5.3 PET SUV FDG während/nach Strahlentherapie

Die Durchführung einer integrierten PET/CT ist für die Bestrahlungsplanung heutzutage von großer Bedeutung, da eine sehr genaue Bestimmung des GTV und PTV möglich ist. Meist ergibt sich durch die PET Untersuchung eine Verkleinerung des mit der CT bestimmten GTV. Somit kann eine Dosisescalation für eine bestmögliche lokale Tumorkontrolle mit größtmöglicher Schonung des gesunden Gewebes, vor allem der Lunge, des Ösophagus und der spinalen Strukturen erfolgen (Ruyscher et al. 2005; Nestle et al. 2006; Lavrenkov et al. 2005; van Baardwijk et al. 2007; Edet-Sanson et al. 2012; Ruyscher und Kirsch 2010; Ashamalla et al. 2005; Bradley et al. 2004; van Baardwijk et al. 2006; Vanuytsel et al. 2000). Die Überlegenheit der PET zur alleinigen CT wurde auch in zwei Metaanalysen gezeigt (Gould et al. 2001; Gould et al. 2003).

Mehrere Studien, u. a. eine Metaanalyse (Berghmans et al. 2008, S. 6ff.) haben den Einfluss des im PET bestimmten standardized uptake value (SUV) und des Tumolvolumens (MTV) vor und während Therapie bzw. die Volumenabnahme während Therapie im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten untersucht (Gillham et al. 2008; Zhang et al. 2011; van Elmpt et al. 2012; Edet-Sanson et al. 2012; van Baardwijk

et al. 2007; Vera et al. 2014; Vanuytsel et al. 2000; Feifei Na et al. 2014; Lopez Guerra et al. 2012; Lee et al. 2007; Lee et al. 2012; Huang et al. 2011; Xiang et al. 2012). Es zeigt sich ein teils statistisch signifikanter Zusammenhang von tumoraler FDG Anreicherung im PET (zu RT Beginn, während RT oder nach RT) bzw. der Abnahme der Anreicherung während der RT und dem Gesamtüberleben der Patienten. Es gilt zu beachten, dass sich meist im gesamten Patientenkollektiv eine große Heterogenität im Hinblick auf das SUV zeigt.

Die genauen Ergebnisse einige der Studien finden sich in Tabelle 15.

Tabelle 15: PET-positives Tumervolumen und SUV im Hinblick auf Überleben und Abnahme während Therapie

Autor	Patienten- zahl Stadium	medianes Volumen/ SUV	Messzeit- punkt	Über- leben	p-Wert Über- leben	mediane Abnahme	p-Wert Abnahme		
Vera et al. 2014	52 I-IIIB	PET 1: 45,7 cm ³	RT Beginn	1 Jahr: 59% (31/52)	0,09	20,40%	0,33		
		PET 2: 23,5 cm ³	5.Woche		0,1				
		40% SUV 1: 32,9	RT Beginn		0,37			16,20%	0,19
		40% SUV 2: 23,5	5.Woche		0,008				
		SUV max 1: 10	RT Beginn		0,005			4,50%	0,77
		SUV max 2: 5,8	5.Woche		0,001				
van Elmpt et al. 2012	34 II-IV	GTV 1: 17,5 cm ³	RT Beginn	2-Jahre: 55,9%	0,215	10,80%	n.a.		
		GTV 2: 16,5%	2. Woche RT						
		medianes SUV 1: 6,6,	RT Beginn		0,007			10,40%	
		medianes SUV 2: 5,9	2. Woche RT						
		SUV max 1: 10	RT Beginn		0,015				
		SUV max 2: 8,8	2. Woche RT						
Huang et al. 2014	63 IIIA/B	SUV max 1: 14,5	RT Beginn	1-Jahr: 83%, 2- Jahre: 52%	nicht signifikant	31,70%	0,007		
		SUX max 2: 9,4	40 Gy						
		SUV 1: 6,7	RT Beginn		p<0,001			29,80%	<0,001
		SUV 2: 4,6	40 Gy						
		MTV 1: 62,3	RT Beginn					27,10%	<0,001
		MTV 2: 46,2	40 Gy						
Lopez et al. 2012	49 III	SUV max 1: 14	RT Beginn	n.a.	0,368	70%	0,158		
		SUV max 2: 3,7	< 3,5 Monate nach RT		<0,0001				
Xiang et al. 2012	84 III	SUV 1: 14,2	RT Beginn	3-Jahre: 37,2%	0,011	ΔSUV: 9,4	0,414		
		SUV 2: 3,6	6 Monate nach RT		0,006				

Das SUV im PET des Primärtumors zeigt sich in Studien aber auch als nicht signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben (Hoang et al. 2008; IKUSHIMA et al. 2010; Lopez Guerra et al. 2012). Die eine Studie erklärt es mit dem fortgeschrittenen Tumorstadium, da hier lediglich Patienten im Stadium III und IV eingeschlossen wurden. Sie vermuten, dass gerade große Tumoren bei z.B. einer zentralen Nekrose falsch niedrige SUV Werte ergeben und somit das Gesamtergebnis verfälschen (Hoang et al. 2008). Die andere Studie vermutet, dass das SUV als Prognosefaktor lediglich in Kombination mit dem T-Stadium verwendet werden kann (IKUSHIMA et al. 2010). Somit bleibt weiterhin unklar, ob das SUV allein ein signifikant unabhängiger Prognosefaktor im Vergleich zum Tumorstadium ist (Berghmans et al. 2008). Zwei Studien zeigen, dass unter Umständen das MTV für Überleben entscheidender ist als das SUV (Huang et al. 2014; Huang et al. 2011).

In der Studie von van Baardwijk et al. kommt es während der ersten Therapiewoche bei einigen Patienten zu einer Zunahme des SUV max. Es werden hierzu zwei Entstehungsursachen vermutet. Erstens kann es durch eine bestrahlungsgetriggerte Entzündung ausgelöst werden oder zweitens durch interne biologische Eigenschaften des Tumors wie z.B. die Tumorphoxie. Die Hypoxie ist an der Regulation der Glukosetransporter und somit der FDG Aufnahme in Zellen beteiligt. Diese Hypothese scheint relativ interessant, da Tumorphoxie mit Therapieresistenz und dem Auftreten von Metastasen vergesellschaftet ist (van Baardwijk et al. 2007).

In der Literatur findet man keine einheitlichen Angaben zu welchem Zeitpunkt während der Therapie eine zusätzliche PET Untersuchung stattfinden sollte. Nicht zu früh, um ein möglichst bereits stattgefundenes Ansprechen auf die Therapie darzustellen, aber auch früh genug während der Therapie, um eine Anpassung der Bestrahlung noch gewährleisten zu können. So zeigt sich in Studien, dass die FDG PET/CT Aufnahme in der zweiten Woche (van Elmpt et al. 2012; Zhang et al. 2011), als auch in der fünften Woche für das Überleben entscheidend ist (Edet-Sanson et al. 2012).

5.4 Klassische Prognosefaktoren

In der Literatur findet sich eine Vielzahl an Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika, welche als Prognosefaktoren für das NSCLC aufgezeigt werden (Brundage et al.; Buccheri und Ferrigno 1994). Ich beschränke mich hier auf die klassischen Faktoren wie das T- und N-Stadium, das Alter, den Karnofsky-Index bzw. den WHO Performance Score, die applizierte Dosis, die Gabe einer (cisplatin-

haltigen) Chemotherapie, das Geschlecht und das Vorliegen eines Pleuraerguss oder einer Atelektase. Die verschiedenen Studien zeigen unterschiedliche Faktoren als signifikante Prognosefaktoren für das Überleben der Patienten mit NSCLC auf. Einen Überblick gibt Tabelle 16.

Tabelle 16: Signifikante Prognosefaktoren in univariater bzw. multivariater Analyse aus der Literatur

	Univariat signifikant	Multivariat signifikant
T	Werner-Wasik et al. 2000, Morgensztern et al. 2012 Ball et al. 2013b	Willner et al. 2002 Etiz et al. 2002 Morgensztern et al. 2012 Alexander et al. 2011
N	Dehing-Oberije et al. 2008 Martel et al. 1997 Werner-Wasik et al. 2000, Werner-Wasik et al. 2008 Sugiura et al. 1997	Martel et al. 1997 Willner et al. 2002 Russell et al. 2014 Sugiura et al. 1997
Stadium	Martel et al. 1997 Firat et al. 2002 Morgensztern et al. 2012 Mandrekar et al. 2006 Sugiura et al. 1997	Martel et al. 1997 Etiz et al. 2002 Ramalingam et al. 1998 Tammemagi et al. 2003 Sugiura et al. 1997
Alter	Etiz et al. 2002 Werner-Wasik et al. 2000 Morgensztern et al. 2012 Ball et al. 2013b	Albain et al. 1991 Martel et al. 1997 Ramalingam et al. 1998 Tammemagi et al. 2003 Ball et al. 2013b
Karnofsky, PS WHO	Werner-Wasik et al. 2000 Firat et al. 2002 Mandrekar et al. 2006 Ball et al. 2013b Sugiura et al. 1997	Firat et al. 2002 Albain et al. 1991 Dehing-Oberije et al. 2008 Mandrekar et al. 2006 Sugiura et al. 1997
Dosis	Werner-Wasik et al. 2000	Dehing-Oberije et al. 2008 Willner et al. 2002
Simultane Chemotherapie	Werner-Wasik et al. 2000 Russell et al. 2014 Alexander et al. 2011 Ball et al. 2013b	Willner et al. 2002
Simultane cisplatin-haltige Chemotherapie	Albain et al. 1991	Albain et al. 1991
Geschlecht	Albain et al. 1991 Etiz et al. 2002 Werner-Wasik et al. 2000 Werner-Wasik et al. 2008 Russell et al. 2014 Morgensztern et al. 2012 Koo et al. 2014	Albain et al. 1991 Dehing-Oberije et al. 2008 Ramalingam et al. 1998 Russell et al. 2014 Alexander et al. 2011
Atelektase	Werner-Wasik et al. 2000	
Pleuraerguss	Werner-Wasik et al. 2000 Ryu et al. 2014 Sugiura et al. 1997	Sugiura et al. 1997

Einige der Studien haben bereits einen kritischen Blick auf die Prognosefaktoren geworfen und versuchen signifikante bzw. nicht signifikante Zusammenhänge zu erklären.

Die vorliegende Analyse der Patienten der Universitätsklinik für Strahlentherapie Halle ergibt lediglich das Vorliegen eines Pleuraerguss oder einer Atelektase zum Zeitpunkt des CT 2 als signifikanten Prognosefaktor im Hinblick auf das Gesamtüberleben.

5.4.1 T-Stadium

Das T-Stadium, wie es bis einschließlich in der 6. Auflage der TNM Klassifikation verwendet wurde, ist ein Prognosefaktor mit eingeschränkter Bedeutung in der Strahlentherapie. Es bezieht sich nicht nur auf die reine Tumorgroße, sondern schließt im Stadium T 3 und T 4 auch die Infiltration der benachbarten Strukturen mit ein. Studien zeigen keine einheitliche Signifikanz im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Falls das T-Stadium einen Effekt auf das Überleben hat, scheint es ein geringer zu sein (Ball et al. 2002). Mit der aktualisierten 7. Auflage der TNM Klassifikation werden die einzelnen T-Stadien in Bezug auf die eigentliche Tumorgroße in Zentimeter weiter unterteilt (Rami-Porta et al. 2007). Eine Studie, die das T-Stadium der 7. Auflage im Hinblick auf das Überleben untersucht, wurde 2013 veröffentlicht. Patienten mit T 1 haben ein signifikant längeres Überleben, als Patienten mit T 2 und T 3. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen T 2a und T 2b, sowie zwischen T 2 und T 3, wobei nicht nur die Tumorgroße selbst die Erklärung für die schlechtere Prognose sein könnte, sondern auch das insgesamt fortgeschrittene Tumorstadium inklusive dem Lymphknotenbefall einiger in die Studie eingeschlossener Patienten. Das N-Stadium zeigt in der univariaten Analyse im Hinblick auf das Überleben in dieser Studie keine Signifikanz (Ball et al. 2013b). Die vorliegende Analyse der Patienten der Strahlenklinik Halle zeigt keinen signifikanten Einfluss des T-Stadiums auf das Gesamtüberleben.

Da die TNM Klassifikation eher chirurgisch orientiert ist, bietet sie keine ausreichende Information im Hinblick auf die Prognose, wenn die chirurgische Therapie nicht erste Wahl ist (Dehing-Oberije et al. 2008; Firat et al. 2002). Zusammengefasst lässt sich sagen, dass in der Strahlentherapie das T-Stadium wohl eher eine entscheidende Komponente im Hinblick auf die lokale Kontrolle ist (Ball et al. 2013b).

5.4.2 N-Stadium

In einigen Studien findet man das N-Stadium als einen statistisch signifikanten Prognoseparameter, wohingegen sich in der vorliegenden Analyse kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigt. Das N-Stadium in der TNM Klassifikation

enthält lediglich die Lokalisation der befallenen Lymphknoten, nicht die Anzahl der befallenen Lymphknoten (Sobin et al. 2009). Es erfolgt also keine direkte Messung der Tumorlast, welche wohl eher eines der entscheidenden Kriterien in der Strahlentherapie ist (Alexander et al. 2011). Basaki et al. haben gezeigt, dass das Volumen der Lymphknoten in Kombination mit dem Volumen des Primärtumors einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Basaki et al. 2006).

5.4.3 Alter

In der Literatur zeigen jüngere Patienten ein insgesamt besseres Gesamtüberleben (Etiz et al. 2002; Werner-Wasik et al. 2000; Morgensztern et al. 2012). Im untersuchten Patientenkollektiv liegt das mediane Alter bei 66,3 Jahren und zeigt sich als kein signifikanter Parameter.

5.4.4 Karnofsky-Status

Der Karnofsky-Status bzw. der WHO/ECOG Performance Status zeigen sich in der Literatur als signifikante Prognosefaktoren (Werner-Wasik et al. 2000; Firat et al. 2002; Mandrekar et al. 2006; Ball et al. 2013b; Sugiura et al. 1997). Mit einem Karnofsky-Index von mehr als 80 zeigt sich auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv ein besseres Überleben (17 vs. 7,7 Monate medianes Überleben).

5.4.5 Dosis

Es ist ein Grundsatz der Radiobiologie, dass mit einer definierten Strahlendosis die Wahrscheinlichkeit für die Eradikation eines kleinen Tumors größer ist als für einen großen Tumor (Dubben et al. 1998). Retrospektive Studien haben gezeigt, dass höhere Bestrahlungsdosen zu einer besseren lokalen Kontrolle und somit zu einem längeren Überleben führen (Brundage et al.; Solan und Werner-Wasik 2003). Martel et al beschreiben in ihrer Studie die Dosis als entscheidenden, wenn auch nicht signifikanten Parameter (Martel et al. 1997). Die Dosisaufsättigung ist für die lokale Tumorkontrolle ein entscheidender Faktor, nicht nur die gesamt applizierte Dosis. Das Überleben der Patienten wird jedoch hauptsächlich beeinflusst, wenn auch eine effiziente systemische Therapie durchgeführt wird (Willner et al. 2002). In dem vorliegenden Patientenkollektiv zeigt sich ein deutlich verbessertes, wenn auch nicht signifikant verbessertes Überleben für Patienten, die eine Gesamtdosis von mehr als 66 Gy erhalten haben (17,4 vs. 6,5 Monate medianes Überleben).

5.4.6 Simultane Chemotherapie

Überraschenderweise zeigt sich bei sehr wenigen Studien die Durchführung einer simultanen Chemotherapie als ein signifikanter Parameter. Es ist bereits seit längerem bekannt, dass Patienten im Stadium IIIB mit einem NSCLC von einer simultanen Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie profitieren (Zatloukal et al. 2004). Laut der aktuellen Leitlinie ist die Durchführung einer simultanen Radiochemotherapie mit kurativer Intention bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC das Standardtherapiekonzept (Goeckenjan et al. 2010). Hieraus ergibt sich in den einzelnen Studien eine relativ geringe Patientenzahl, welche lediglich eine Radiotherapie erhalten haben und somit die jeweiligen Ergebnisse limitieren. In den vorliegenden 50 Patienten zeigt sich die Durchführung einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie als ein statistischer Trend ($p=0,086$) im Hinblick auf das Gesamtüberleben (23,2 vs. 10 Monate medianes Überleben).

5.4.7 Geschlecht

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Frauen ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu Männern haben. (Albain et al. 1991; Etiz et al. 2002; Werner-Wasik et al. 2000; Werner-Wasik et al. 2008; Russell et al. 2014; Morgensztern et al. 2012; Koo et al. 2014).

5.4.8 Atelektase

In der Literatur finden sich zum Vorliegen einer Atelektase im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten widersprüchliche Studien. In der TNM Klassifikation wird eine Atelektase als negativer Prognosefaktor aufgezählt. (Mountain 1997). Eine umfassende Studie von Werner-Wasik et al. aus dem Jahre 2000 zeigt das Vorliegen einer Atelektase als signifikanten Prognosefaktor für ein schlechteres Gesamtüberleben auf (Werner-Wasik et al. 2000). Auch die Analyse des hier vorliegenden Patientenkollektivs zeigt beim Vorliegen einer Atelektase zum Zeitpunkt des CT 1 ein schlechteres Überleben (11,2 vs. 17 Monate medianes Überleben). Das Vorliegen einer Atelektase im CT 2 ist mit einem signifikant ($p=0,047$) schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Die PET ist entscheidend für die Unterscheidung des Tumors und einer Atelektase. Ohne den CT-PET Abgleich kann das zu bestimmende Tumorumfolumen über- bzw. unterschätzt werden (Greco et al. 2007; Fox et al. 2009). Während der Strahlentherapie sollten, wenn möglich, Bildgebungen wiederholt werden, um Tumorumfolumina, welche aufgrund einer Atelektase falsch zu groß bestimmt wurden, zu revidieren und das Bestrahlungsfeld daran anzupassen (Fox et al. 2009). Dem gegenüber finden sich zwei Studien, welche das Vorliegen einer Atelektase als

statistisch signifikanter Prognosefaktor für ein längeres Überleben der Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium beschreiben. Sowohl in der univariaten (Bülbül et al. 2005; Dediu et al. 2009) als auch in der multivariaten (Dediu et al. 2009) Analyse zeigen sich signifikante Werte. In beiden Studien wurden Patienten im Stadium IIIB und IV prospektiv untersucht. Dediu et al erklären sich dieses Ergebnis anhand der unterschiedlichen Wachstumsmuster der Tumore. Lungentumore entstehen aus der Mukosa im Bronchialsystem. Es wird vermutet, dass Tumore, welche eine Atelektase verursachen, eher ein konzentrisches Wachstum aufweisen. Wohingegen exzentrisch wachsende Tumore eher das umgebende Gewebe infiltrieren. Patienten mit einer Atelektase zeigen oft früher Symptome wie Thoraxschmerzen. Es kommt schneller zu einer Bildgebung und gerade in der Bronchoskopie ist der Tumor klar zu sehen, wodurch eine schnelle Diagnosesicherung und ein schneller Therapiebeginn erfolgen kann. Eine Limitation dieser Studie ist, dass lediglich 5% des Patientenkollektivs eine Atelektase aufzeigten (Dediu et al. 2009).

5.4.9 Pleuraerguss

Es zeigen sich wenige Studien mit Analysen eines Pleuraerguss im Hinblick auf das Überleben. In der Studie von Morgensztern et al sind Patienten mit Pleuraerguss ausgeschlossen worden (Morgensztern et al. 2012). Das Vorliegen eines Pleuraerguss ist mit einem signifikant schlechteren Überleben vergesellschaftet (Werner-Wasik et al. 2000; Ryu et al. 2014; Sugiura et al. 1997). Auch die Patienten in der vorliegenden Analyse zeigen ein schlechteres Überleben mit Vorliegen eines Pleuraerguss zum Zeitpunkt des CT 1 (11,9 vs. 18,6 Monate medianes Überleben). Das Vorliegen eines Pleuraerguss zum Zeitpunkt des CT 2 ist mit einem signifikant ($p=0,03$) schlechteren Überleben vergesellschaftet.

Die Studien der klassischen Prognosefaktoren im Hinblick auf das Überleben der Patienten zeigen einige Limitationen. Erstens finden sich Unterschiede zwischen den Studien, bezogen auf die Studienpopulation, die Methodik, die Diagnostik und das Staging und die statistische Auswertung. Zweitens zeigt sich eine immense Bandbreite an Prognosefaktoren. Drittens sind einige Studien zum Teil mit wenigen Patienten und mit einer sehr heterogenen Studienpopulation durchgeführt worden. Viertens werden in wenigen prospektiven Studien die Neuen mit alten Prognosefaktoren, wie der TNM-Klassifikation kombiniert. Fünftens gilt die Prognose als multidimensionaler Begriff. Die Prognose kann sich auf die lokale Kontrolle, das rezidivfreie Überleben oder das Gesamtüberleben beziehen (Brundage et al. 2002).

5.6 Plasmamarker als frühe Indikatoren des Therapieansprechens

Osteopontin ist ein Glykoprotein der Extrazellulären Matrix. Vascular endothelial growth factor (VEGF) ist ein Signalmolekül in der Angiogenese und der Vaskulogenese. Die Carboanhydrase IX (CA IX) ist ein Enzym, welches vermutlich eines der geeignetsten für die zelluläre Hypoxie Bestimmung ist (Ostheimer et al. 2014a).

Bei Tumorerkrankungen sind niedrige Osteopontinwerte, vor allem zu Therapiebeginn, mit einer besseren Prognose im Hinblick auf das Gesamtüberleben, als auch auf das rezidivfreie Intervall, assoziiert (Isa S 2009). Bronchialkarzinom Patienten mit niedrigen Osteopontin-Plasmakonzentrationen haben eine signifikant längere Überlebenszeit als bei hoher (Mack et al. 2008). Ostheimer et al haben den Einfluss von Osteopontin, des Vascular endothelial growth factor (VEGF) und der Carboanhydrase IX (CA IX) auf das Gesamtüberleben untersucht. Der Einfluss des Osteopontins auf das Überleben wird bestätigt. Erhöhte Osteopontin Werte zu Therapiebeginn sind mit einem signifikant kürzeren Überleben vergesellschaftet. Eine vermehrte Expression des VEGF bzw. der CA IX ist mit einer schlechten Prognose von malignen Tumorerkrankungen assoziiert. Sowohl für die Zweierkombination von erhöhtem Osteopontin und erhöhter VEGF bzw. CA IX als auch für die Dreierkombinationen erhöhtes Osteopontin, erhöhtes VEGF und erhöhtes CA IX zeigt sich ein signifikant verkürztes Überleben und ein erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Werten. In der Kombination von den klassischen Prognosefaktoren mit erhöhtem Osteopontinwerten bleibt lediglich das N Stadium ein prognostisch signifikanter Faktor für das Überleben (Ostheimer et al. 2014a). Weitere Analysen mit Kombination der Osteopontinwerte mit dem Tumolvolumen und der Volumenänderung sollen folgen.

Die relative Osteopontin Plasma Wert Veränderungen ist gerade in der Zeit nach der Therapie ein Prognosefaktor für das Gesamtüberleben, unabhängig von den klassischen Prognosefaktoren. Die relative Änderung der Serumwerte nach Therapie ist im Hinblick auf die Prognose besser verwendbar als der absolute Serumwert vor Therapie. Patienten mit fallenden oder gleichbleibenden Osteopontin Serumwerten nach der Bestrahlung hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit steigenden Werten (Ostheimer et al. 2014b).

5.6 Limitationen

Die hier vorgestellte Studie hat einige Limitationen. Die Studie wurde retrospektiv und monozentrisch durchgeführt. Es liegt eine geringe Patientenzahl vor und die bestimmten Tumorumfänge sind sehr unterschiedlich. Die Tumorumfänge wurden einheitlich konturiert, wobei die Unterscheidung zwischen Atelektase und Tumor als limitierender Faktor zu erwähnen ist. Durch den PET Abgleich in einigen Fällen konnte jedoch metabolisch aktives Gewebe detektiert werden. Inwieweit durch das manuelle Einzeichnen des Tumors die mikroskopische Tumorausdehnung und die respiratorische Verschiebung im Thorax während der CT Untersuchung berücksichtigt wurde, lässt sich nicht genau sagen.

Wie bereits erwähnt, ist die Prognose ein multidimensionaler Begriff. Lokale Tumorkontrolle oder rezidivfreies Überleben sind wohl eher geeignete Messwerte für die Effektivität einer Radiochemotherapie als das Gesamtüberleben. Jedoch ist das Gesamtüberleben der verlässlichste Endpunkt und auch die TNM-Stadien Revision basiert auf Studien mit dem Gesamtüberleben als Endpunkt. Die vorliegende Studie zeichnet sich durch eine umfassende Analyse der Überlebensdaten mit medianer Nachbeobachtungszeit der noch lebenden Patienten von 26 Monaten (Minimum von 17 Monaten, Maximum von 57 Monaten) aus.

Die meisten, der zum Vergleich herangezogenen Studien, haben ebenfalls eine nur geringe Patientenzahlen und ein kurzes Follow-up, sodass die Aussagekraft begrenzt ist. In den Studien zur Analyse der Tumorumfänge sind die Volumina zu unterschiedlichen Zeitpunkten, vor bzw. nach Chemotherapie, mit unterschiedlichen Methoden und in verschiedenen Zentren bestimmt worden. Es liegt somit keine einheitliche Datenerhebung vor. Hierdurch wird ein direkter Vergleich der Literatur erschwert.

Zudem gibt es Selektionsfaktoren für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit der Radiochemotherapie. Von entscheidender Bedeutung sind die Komorbiditäten und der Allgemeinzustand mit ausreichender kardiopulmonaler Reserve des Patienten.

5.7 Fazit und Ausblick

Die Radiochemotherapie ist in der Behandlung von Bronchialkarzinomen fest etabliert. Durch die neuen molekularen Therapien haben sich in letzter Zeit neue Möglichkeiten für eine individualisierte und personalisierte Therapie des NSCLC ergeben. Es ist somit an der Zeit, auch in der Strahlentherapie die Therapie weiter an den individuellen Patienten anzupassen, um ein möglichst langes Gesamtüberleben zu ermöglichen. In dieser Studie konnten signifikante Veränderungen der Tumorumfänge bis hin zum Boost-Planungs-CT (CT 2) und zusätzlich zum Tumor vorliegenden Veränderungen, wie dem Pleuraerguss und einer Atelektase, die sich ebenso signifikant auf das Gesamtüberleben auswirken, gefunden werden. Demnach sollte eine Reevaluation während der Strahlentherapie vorgenommen werden. Dadurch könnte der Bestrahlungsplan auf mögliche stattgehabte Veränderungen bis zu diesem Zeitpunkt angepasst werden.

Bei Patienten mit NSCLC ist eine Volumenreduktion des GTV vom initialen Planungs-CT bis zum Boost-Planungs-CT in der fünften Woche nachweisbar. Eine kurative Chance scheint insbesondere bei der Kombination eines limitierten Ausgangsvolumens und größtmöglicher relativer Volumenreduktion zu bestehen. Das Vorliegen eines Pleuraergusses bzw. einer Atelektase zum Zeitpunkt des CT 2 in der fünften Woche stellt sich einen signifikant schlechten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben dar. Die Datenlage zur Bedeutung des Boost-Planungs-CT ist noch sehr limitiert. Diese Studie leistet dazu einen Beitrag. Wünschenswert wären weitere Studien zu diesem Thema, die als prospektive Multicenterstudien mit hohen Fallzahlen, einheitlicher Tumorkonturierung und langer Nachbeobachtungszeit durchgeführt werden sollten.

Schlussendlich muss man sagen, dass es wohl am ehesten die Kombination der verschiedenen Prognosefaktoren, Patienten- oder Tumorbezogen, die größte Aussagekraft im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten hat.

Weitere Analysen mit Kombination des Tumorumfanges, der Volumenänderung und der Expression von Biomarkern sollen folgen.

6 Zusammenfassung

In der kurativen Strahlentherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms wird in der fünften Therapiewoche ein zweites (Boost-)Planungs-CT erstellt. Wie sich Tumorzvolumina zum Zeitpunkt des ersten und zweiten Planungs-CTs und Volumenänderungen auf die Prognose auswirken, ist wenig untersucht. Grundlage der vorliegenden Auswertung ist eine Analyse der Überlebensdaten mit minimaler Nachbeobachtungszeit der noch lebenden Patienten von 17 Monaten (Median 26 Monate).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden inoperable Patienten mit kurativer Radiochemotherapie eines NSCLC aus dem Zeitraum Januar 2008 bis Dezember 2010 retrospektiv analysiert. Für alle Patienten wurde im Rahmen der Studie nach einheitlichen Kriterien das makroskopische Tumorzvolumen in Milliliter (ml) im initialen Planungs-CT (GTV-CT1) sowie im Boost-Planungs-CT (GTV-CT2) ermittelt und Veränderungen von pathologischen Begleiterscheinungen wie Pleuraerguss und Atelektase dokumentiert. Ein Zusammenhang der Tumorzvolumina und der Volumenänderungen mit dem Überleben der Patienten (Kaplan-Meier, Log-Rang-Test) wurde analysiert.

Es wurden 52 Patienten ausgewertet. Es ist eine Volumenreduktion des GTV vom initialen Planungs-CT bis zum Boost-Planungs-CT in der fünften Woche nachweisbar. Das initiale Tumorzvolumen GTV-CT 1 zeigt sich im Hinblick auf das Gesamtüberleben mit einem statistischen Trend ($p=0,055$). Das Volumen im CT 2 zeigt sich als signifikanter Prognosefaktor ($p=0,025$). In der Analyse der Subgruppen zeigt sich für Patienten der Gruppe 4, mit einem GTV CT1 kleiner als der Median (80,6 ml) und einer relativen Volumenabnahme um mehr als den Median (41,4%), im Vergleich zum Rest der Studienpopulation (Gruppe 1 bis 3) ein signifikant ($p=0,015$) besseres Überleben (27 Monate vs. 12 Monate). Das Vorliegen einer Atelektase oder eines Pleuraerguss zum Zeitpunkt des CT 2 ist mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Die klassischen Prognosefaktoren T-, N-Stadium, Alter, Karnofsky-Index und die applizierte Gesamtdosis zeigen sich als nicht signifikante Faktoren auf das Gesamtüberleben.

Eine kurative Chance scheint demnach insbesondere bei der Kombination eines limitierten Ausgangsvolumens und guter relativer Volumenreduktion zu bestehen. Schlussendlich muss man sagen, dass es wohl am ehesten die Kombination der verschiedenen Prognosefaktoren, Patienten- oder Tumorbezogen, die größte Aussagekraft im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten hat.

7 Literaturverzeichnis

Albain KS, Crowley J., LeBlanc M, Livingston RB (1991) Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group Experience. *JCO* 9: 1618–1626.

Alexander BM, Othus M, Caglar HB, Allen AM (2011) Tumor volume is a prognostic factor in non–small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79: 1381–1387.

Arriagada R, Bergman B, Dunant A and IALT Collaborative Group (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non–small-cell lung cancer. *NEJM* 350: 351–360.

Ashamalla H, Rafla S, Parikh K, Mokhtar B, Goswami G, Kambam S, Abdel-Dayem H, Guirguis A, Ross P, Evola A (2005) The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 1016–1023.

Baardwijk A van, Baumert BG, Bosmans G, van Kroonenburgh M, Stroobants S, Gregoire V, Lambin P, de Ruyscher D (2006) The current status of FDG–PET in tumour volume definition in radiotherapy treatment planning. *Cancer Treatment Reviews* 32: 245–260.

Baardwijk A van, Bosmans G, Dekker A, van Kroonenburgh M, Boersma L, Wanders S, Öllers M, Houben R, Minken A, Lambin P, de Ruyscher D (2007) Time trends in the maximal uptake of FDG on PET scan during thoracic radiotherapy. A prospective study in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *R & O* 82: 145–152.

Ball DL, Fisher RJ, Burmeister BH, Poulsen MG, Graham PH, Penniment MG, Vinod SK, Krawitz HE, Joseph DJ, Wheeler GC, McClure BE (2013a) The complex relationship between lung tumor volume and survival in patients with non-small cell lung cancer treated by definitive radiotherapy: A prospective, observational prognostic factor study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 99.05). *R & O* 106: 305–311.

Ball D, Mitchell A, Gioux D, Rami-Porta R, IASLC Staging Committee and Participating Institutions (2013b) Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non–small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol* 8: 315–321.

Ball D, Smith J, Wirth A, Mac Manus M (2002) Failure of T stage to predict survival in patients with non-small cell lung cancer treated by radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1007–1013.

Basaki K, Abe Y, Aoki M, Kondo H, Hatayama Y, Nakaji S (2006) Prognostic factors for survival in stage III non–small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: Impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 449–454.

Baum RP, Hellwig D, Mezzetti M, (2004) Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48: 119–142.

Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, Scherpereel A, Mascaux C, Moreau M, Roelandts M, St. Alard, Meert AP, Patz EF, Lafitte JJ, Sculier JP (2008) Primary tumor standardized uptake value (SUV max) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thoracic Oncol* 3: 6–12.

Biederer J, Wildberger J, Bolte H., Fink C, Tuegerhal S, Rehbock B, Hieckel H, Diederich S, Hofmann-Preiss K, Lörcher U, Heuseel CP (2008) Protokollempfehlung für die Computertomographie der Lunge: Konsensus der Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik der DRG.

Bosmans G, Baardwijk A van, Dekker A, Öllers M, Boersma L, Minken A, Lambin P, Ruyscher D de (2006) Intra-patient variability of tumor volume and tumor motion during conventionally fractionated radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: A prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 748–753.

Bradley JD (2005) Phase II trial of postoperative adjuvant Paclitaxel/Carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer: promising long-term results of the Radiationtherapy Oncology Group-RTOG 9705. *J Clin Oncol* 23: 3480–3487.

Bradley JD, Ieumwananonthachai N, Purdy JA, Wasserman TH, Lockett MA, Graham MV, Perez CA (2002) Gross tumor volume, critical prognostic factor in patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 49–57.

Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, Bosch W, Bertrand RJ (2004) Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 78–86.

Britton KR, Starkschall G, Tucker SL, Pan T, Nelson C, Chang JY, Cox JD, Mohan R, Komaki R (2007) Assessment of gross tumor volume regression and motion changes during radiotherapy for non-small cell lung cancer as measured by four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 1036–1046.

Brown L, Papadopoulos-Sergiou A, Berse B, Manseau EJ, Tognazzi K, Perruzzi CA, Dvorak HF, Senger SR (1994) Osteopontin expression and distribution in human carcinomas. *Am J Pathol* 145: 610–623.

Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ (2002) Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Chest*: 1037–1057.

Buccheri G, Ferrigno D (1994) Prognostic factors in lung cancer: Tables and Comments. *Eur Respir J* 7:1350–1364.

Bülbül Y, Oztuna F, Topba M, Ozlu T (2005) Survival analyses of patients with thoracic complications secondary to bronchial carcinoma at the time of diagnosis. *Respiration* 72:388–394.

Capelletto E, Novello S, Scagliotti GV (2014) First-line therapeutic options for advanced non-small cell lung cancer in the molecular medicine era. *Future Oncol* 10: 1081–1093.

Coco S, Truini A, Vanni I, Dal Bello MG, Alama A, Rijavec E, Genova C, Barletta G., Sini C, Burrafato G, Biello F, Boccardo F, Grossi F (2015) Next generation sequencing in non-small cell lung cancer: new avenues toward the personalized medicine. *Current Drug Targets* 16: 47–59.

Costanzo A, DiPerna, Wood DE (2005) Surgical Management of T3 and T4 Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 11: 5038–5044.

Dediu M, Crisan E, Radut M, Tarlea A, Median D, Alexandru A, Vremes G, Gal C (2009) The favorable prognostic significance of atelectasis in patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of a prospective observational study. *Lung Cancer* 63: 271–276.

Dehing-Oberije C, Ruyscher D de, Weide H van der, Hochstenbag M, Bootsma G, Geraedts W, Pitz C, Simons J, Teule J, Rahmy A, Thimister P, Steck H, Lambin P (2008) Tumor volume combined with number of positive lymph node stations is a more

important prognostic factor than TNM stage for survival of non-small cell lung cancer patients treated with (chemo)radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 1039–1044.

Dillman R, Herndon J, Seagren S (1996) Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88: 1210–1215.

Dubben HH, Thames HD, Beck-Bornholdt HP (1998) Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy. *R & O* 47: 167–174.

Edet-Sanson A, Dubray B, Doyeux K, Back A, Hapdey S, Modzelewski R, Bohn P, Gardin I, Vera P (2012) Serial assessment of FDG-PET FDG uptake and functional volume during radiotherapy (RT) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *R & O* 102: 251–257.

Elmpt W van, Ollers M, Dingemans AC, Lambin P, de Ruyscher D (2012) Response assessment using 18F-FDG PET early in the course of radiotherapy correlates with survival in advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 53: 1514–1520.

Erridge SC, Seppenwoolde Y, Muller SH, van Herk M, Jaeger K de, Belderbos JS, Boersma LJ, Lebesque JV (2003) Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *R & O* 66: 75–85.

Etiz D, Marks LB, Zhou SM, Bentel GC, Clough R, Hernando ML, Lind PA (2002) Influence of tumor volume on survival in patients irradiated for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 835–846.

Feifei Na, Jingwen Wang, Cong Li, Lei Deng, Jianxin Xue, You Lu (2014) Primary tumor standardized uptake value measured on F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small cell lung cancer receiving radiotherapy. *J Thoracic Oncol* 9: 834–842.

Firat S, Byhardt RW, F.A.C.R., Gore E (2002) Comorbidity and karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 357–364.

Fischer BMB, Mortensen J, Højgaard L (2001) Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2: 659–666.

Fox J, Ford E, Redmond K, Zhou J, Wong J, Song DY (2009) Quantification of tumor volume changes during radiotherapy for non-small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol* 74: 341–348.

Gillham C, Zips D, Pönisch F, Evers C, Enghardt W, Abolmaali N, Zöphel K, Appold S, Hölscher T, Steinbach J, Kotzerke J, Herrmann T, Baumann M (2008) Additional PET/CT in week 5–6 of radiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer as a means of dose escalation planning? *R & O* 88: 335–341.

Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al (2010) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 64: 1–164.

Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK (2003) Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003: 879–892.

Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK (2001) Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 285: 914–924.

Greco C, Rosenzweig KE, Cascini GL, Tamburrini O (2007) Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 57: 125–134.

Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN (1997) Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [¹⁸F] FDG positron emission tomography (PET). *Thorax* 52: 438–441.

Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, Crawford TL, Fueger BJ, Phelps ME, Czernin J, (2005) Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 126: 2289–2297.

Hayman JA, Martel MK, Haken RKT, Normolle DP, Todd III RF, Littles JF, Sullivan MA, Possert PW, Turrisi AT, Lichter AS (2001) Dose escalation in non-small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 19: 127–136.

Hoang JK, Hoagland LF, Coleman RE, Coan AD, Herndon JE, Patz EF (2008) Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography

imaging in patients with advanced-stage non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 26: 1459–1464.

Huang W, Fan M, Liu B, Fu Z, Zhou T, Zhang Z, Gong H, Li B (2014) Value of metabolic tumor volume on repeated 18F-FDG PET/CT for early prediction of survival in locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Nucl Med* 55: 1584–1590.

Huang W, Zhou T, Ma L, Sun H, Gong H, Wang J, Yu J, Li B (2011) Standard uptake value and metabolic tumor volume of 18F-FDG PET/CT predict short-term outcome early in the course of chemoradiotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38: 1628–1635.

Ikushima H, Dong L, Erasmus J, Allen P, Mcaleer MF, Zhuang Y, Sasaki R, Komaki R (2010) Predictive value of 18F-Fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography for non-small cell lung cancer patients treated with radical radiotherapy. *J Radiat Res*, 51: 465–471.

Isa S, Kawaguchi T, Teramukai S, Minato K, Ohsaki Y, Shibata K, Yonei T, Hayashibara K, Fukushima M, Kawahara M, Furuse K, Mack PC (2009) Serum osteopontin levels are highly prognostic for survival in advanced non-small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol* 4: 1104–1110.

Koo TR, Moon SH, Lim YJ, Kim JY, Kim Y, Kim HK, Cho KH, Han JY, Lee YJ, Yun T, Kim HT, Lee JS (2014) The effect of tumor volume and its change on survival in stage III non-small cell lung cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *R & O* 9: 1–8.

Kupelian PA, Ramsey C, Meeks SL, Willoughby TR, Forbes A, Wagner TH, Langen KM (2005) Serial megavoltage CT imaging during external beam radiotherapy for non-small cell lung cancer: Observations on tumor regression during treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 1024–1028.

Lardinois D, WWHTea (2003) Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N England J Med* 2003: 2500–2507.

Lavrenkov K, Partridge M, Cook G, Brada M (2005) Positron emission tomography for target volume definition in the treatment of non-small cell lung cancer. *R & O* 77: 1–4.

Lee P, Bazan JG, Lavori PW, Weerasuriya DK, Quon A, Le Q, Wakelee HA, Graves EE, Loo BW (2012) Metabolic tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated definitively for non–small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 13: 52–58.

Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, Quon A, Hara W, Maxim PG, Le Q, Wakelee HA, Donington JS, Graves EE, Loo BW (2007) Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 328–333.

Le Q (2006) An evaluation of tumor oxygenation and gene expression in patients with early stage non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 12: 1507–1514.

Lewis P, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M, Griffin S, Dussek J (1994) Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *The Lancet* 344: 1265–1266.

Liewald F, Grosse S, Storck M, Guhlmann A, Halter G, Reske S, Sunder-Plassmann L (2000) How useful is positron emission tomography for lymphnode staging in non-small cell lung cancer? *Thorac Cardiovasc Surg* 48: 93–96.

Lopez Guerra JL, Gladish G, Komaki R, Gomez D, Zhuang Y, Liao Z (2012) Large decreases in standardized uptake values after definitive radiation are associated with better survival of patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 53: 225–233.

MacDonald SL, Hansell DM (2003) Staging of non-small cell lung cancer: imaging of intrathoracic disease. *Eur J Radiol* 45: 18–30.

Mack PC, Redman MW, Chansky K, Williamson SK, Farneth NC, Lara PN, Franklin WA, Le Q, Crowley JJ, Gandara DR (2008) Lower osteopontin plasma levels are associated with superior outcomes in advanced non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: SWOG Study S0003. *J Clin Oncol* 26: 4771–4776.

Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, Allen KL, Marks RS, Mailliard JA, Krook JE, Maksymiuk AW, Chansky K, Kelly K, Adjei AA, Jett JR (2006) A prognostic model for advanced stage non-small cell lung cancer. *Cancer* 107: 781–792.

Martel MK, Strawderman M, Hazukas MB, Turrisi AT, Fraassa BA, Lichtera AS (1997) Volume and dose parameters for survival of non-small cell lung cancer patients. *R & O* 44: 23–29.

- Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, Gao F, Trinkaus K, Govindan R. (2012) Prognostic significance of tumor size in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol* 7: 1479–1484.
- Mountain CF (1997) Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111: 1710–1717.
- Nestle U, Kremp S, Grosu A (2006) Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *R & O* 81: 209–225.
- Ostheimer C, Bache M, Güttler A, Kotzsch M, Vordermark D (2014a) A pilot study on potential plasma hypoxia markers in the radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 190: 276–282.
- Ostheimer C, Bache M, Güttler A, Reese T, Vordermark D (2014b) Prognostic information of serial plasma osteopontin measurement in radiotherapy of non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2014 14: 858.
- Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, Fidler V, Pruijm J, Groen HJM (2000) Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron-emission tomography. *N England J Med* 343: 254–261.
- Pirker R, Pereira J, Szczesna A, Pawel J von, Krzakowski M, Ramlau R, Vynnychenko I, Park K, Eberhardt W, Marinis F de, Heeger S, Goddemeier T, O’Byrne K, Gatzemeier U (2012) Prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer: data from the phase III FLEX study. *Lung Cancer* 77: 376–382.
- Ruysscher D de, Kirsch C (2010) PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *R & O* 96: 335–338.
- Ruysscher D de, Wanders S, Minken A, Lumens A, Schiffelers J, Stultiens C, Halders S, Boersma L, van Baardwijk A, Verschueren T, Hochstenbag M, Snoep G, Wouters B, Nijsten S, Bentzen SM, van Kroonenburgh M, Öllers M, Lambin P (2005) Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: a planning study. *R & O* 77: 5–10.
- Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor H, Biederer J (2007) MR imaging of the chest: a practical approach at 1.5T. *Eur J Radiol* 64: 345–355.

Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP (1998) Lung cancer in young patients: analysis of a surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 16: 651–657.

Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Eric Vallières E, Goldstraw P (2007) The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2: 593–602.

Reiser M, Born C, Kuhn F, Debus J (Hrsg) (2006) *Radiologie; 104 Tabellen*. Thieme, Stuttgart.

Roberts PF, Follette DM, Haag D von, Park JA, Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM (2000) Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 70: 1154–1159.

Rowell NP, O'Rourke N (2004) Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews* 4: 1–50.

Rowell NP, Williams C (2001) Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane database systematic reviews* 1: 1–39.

Russell K, Healy B, Pantarotto J, Laurie SA, MacRae R, Sabri E, Wheatley-Price P (2014) Prognostic factors in the radical nonsurgical treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 15: 237–243.

Ryu J, Ryu HJ, Lee S, Memon A, Lee S, Nam H, Kim H, Lee K, Cho J, Hwang S (2014) Prognostic impact of minimal pleural effusion in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32: 960–967.

Sampsonas F, Ryan D, McPhillips D, Breen DP (2014) Molecular testing and personalized treatment of lung cancer. *Curr Mol Pharmacol* 7: 22–32.

Sauer R (2010) *Strahlentherapie und Onkologie*. Elsevier, Urban & Fischer, München.

Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A, Renaud A, Rodrigus P, Schuster-Uitterhoeve L, Sculier JP, van Zanwijk N, Bartelink H (1992) Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N England J Med* 326: 524–530.

- Schrevens L, Lorent N, Doooms CVJ (2004) The role of PET scan in diagnosis, staging and management of non-small cell lung cancer. *Oncologist*: 633–643.
- Sedrakyan A, van der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T (2004) Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128: 414–419.
- Siker ML, Tomé WA, Mehta MP (2006) Tumor volume changes on serial imaging with megavoltage CT for non-small cell lung cancer during intensity-modulated radiotherapy: how reliable, consistent, and meaningful is the effect? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 135–141.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2009) TNM classification of malignant tumours. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ.
- Sobin LH, Wittekind C (2002) TNM classification of malignant tumours. Wiley-Liss, New York.
- Solan MJ, Werner-Wasik M (2003) Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 21: 64–73.
- Spiro SG (2007) Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 132: 149-160.
- Stinchcombe TE, Morris DE, Moore DT, Bechtel JH, Halle JS, Mears A, Deschesne K, Rosenman JG, Socinski MA (2006) Post-chemotherapy gross tumor volume is predictive of survival in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with combined modality therapy. *Lung Cancer* 52: 67–74.
- Sugiura S, Ando Y, Minami H, Ando M, Sakai S, Shimokata K (1997) Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 3: 47–50.
- Suzuki K (2004) Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer* 46: 357–360.
- Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P (2003) Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer* 103: 792–802.
- Tinteren H van, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJM, Stallaert RA, van Velthoven PCM, Comans EFI, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJJ (2002) Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *The Lancet* 359: 1388–1392.

Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink H, Harris CH (2004) World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of the tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press: 9–124.

Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, Smith CA, Gulenchyn K, Lacchetti C, Evans WK (2007) 18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *JNCI* 99: 1753–1767.

Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, de Leyn PR, de Wever W, Verbeken EK, Gatti GG, Huyskens DP, Kutcher GJ (2000) The impact of 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *R & O* 55: 317–324.

Vera P, Mezzani-Saillard S, Edet-Sanson A, Ménard J, Modzelewski R, Thureau S, Meyer M, Jalali K, Bardet S, Lerouge D, Houzard C, Mornex F, Olivier P, Faure G, Rousseau C, Mahé M, Gomez P, Brenot-Rossi I, Salem N, Dubray B (2014) FDG PET during radiochemotherapy is predictive of outcome at 1 year in non-small cell lung cancer patients: a prospective multicentre study (RTEP2). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41: 1057–1065.

Wahidi MM (2007) Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?. *Chest* 132: 94-107.

Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Marks RS, Perry MC, Livingston RB, Johnson DH (2005) Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer* 48: 389–397.

Wannenmacher M (Hrsg.) (2013) *Strahlentherapie; Mit 298 Tabellen*. Springer, Berlin [u.a.].

Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD, Sause WT, Byhardt RW, Asbell S, Russell A, Komaki R, Lee JS, (2000) Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small cell lung cancer (LANSCLC): identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1475–1482.

Werner-Wasik M, Swann RS, Bradley J, Graham M, Emami B, Purdy J, Sause W (2008) Increasing tumor volume is predictive of poor overall and progression-free survival: secondary analysis of the Radiation Therapy Oncology Group 93-11 Phase I-II

radiation dose-escalation study in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 385–390.

Werner-Wasik M, Xiao Y, Pequignot E, Curran WJ, Hauck W (2001) Assessment of lung cancer response after nonoperative therapy: tumor diameter, bidimensional product, and volume. A serial CT scan-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 56–61.

Willner J, Baier K, Caragiani E, Tschammler Axel, Flentje M (2002) Dose, volume and tumor control predictions in primary radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 382–389.

Woodford C, Vartsev S, Dar AR, Bauman G, Dyk J van (2007) Adaptive radiotherapy planning on decreasing gross tumor volumes as seen on megavoltage computed tomography images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 1316–1322.

Xiang ZL, Erasmus J, Komaki R, Cox JD, Chang JY (2012) FDG uptake correlates with recurrence and survival after treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer with high-dose proton therapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 1–8.

Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, Kubik A, Krepela E, Fiala P, Pecen L (2004) Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 46: 87–98.

Zhang H, Yu J, Meng X, Yue J, Feng R, Ma L (2011) Prognostic value of serial [18F] Fluorodeoxyglucose PET-CT uptake in stage III patients with non-small cell lung cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Radiol* 77: 92–96.

Zentrum für Krebsregisterdaten; Lungenkrebs.
<http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs.htm>
! (Zugegriffen: 04.07.2015)

8 Thesen

1. Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) weisen in der fünften Therapiewoche eine Reduktion des makroskopischen Tumolvolumens (gross tumor volume, GTV) auf.
2. Ein kleineres absolutes Tumolvolumen vor Beginn der Radiotherapie ist mit einem verbesserten Gesamtüberleben nach Therapie assoziiert.
3. Ein kleineres absolutes Tumolvolumen im Boost-Planungs-CT in der fünften Woche der Radiotherapie ist ebenfalls mit einer verbesserten Überlebensprognose nach Behandlung assoziiert.
4. Die klassischen Prognosefaktoren T-, N-Stadium, Alter, Karnofsky-Index und die applizierte Gesamtdosis sind in einem limitierten Kollektiv keine signifikanten Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben.
5. Der Einsatz einer Cisplatin-haltigen Radiochemotherapie bei Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenem NSCLC führt zu einer verbesserten Überlebensprognose.
6. Bei Vorliegen eines Pleuraergusses oder einer Atelektase zum Zeitpunkt des Boost-Planungs-CTs in der fünften Therapiewoche ist von einer ungünstigen Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens auszugehen.
7. Eine kurative Chance liegt nur bei der Kombination eines limitierten makroskopischen Tumolvolumens vor Beginn der Radiotherapie und einer starken relativen Volumenreduktion in der fünften Therapiewoche (Boostplanungs-CT) vor.
8. Absolute Tumolvolumina vor Strahlentherapie sowie insbesondere Volumenänderungen unter Strahlentherapie des NSCLC sind bei der Entwicklung individualisierter Therapiekonzepte zu berücksichtigen.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Franziska Johanna Schweyer
Anschrift	Hartwaldstr. 25 86415 Mering
Geburtsdatum	15.06.1988
Geburtsort	Augsburg
Staatsangehörigkeit	deutsch

Ausbildung

1994 - 1998	Grundschule Mering
1998 - 2007	Maria Ward-Gymnasium, Schulwerk der Diözese Augsburg
07/2007	Allgemeine Hochschulreife
2008 - 2014	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2010	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
08/2013 – 07/2014	Praktisches Jahr: Orthopädie, Krankenhaus Bozen (Italien) Chirurgie, Spital Visp, Spitalzentrum Oberwallis (Schweiz) Innere Medizin, Universitätsklinikum Halle/Saale
11/2014	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation
Ab 04/2015	Assistenzärztin Chirurgie, Kliniken an der Paar, Friedberg

Mering, den 24.08.2015

10 Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Franziska Schweyer

Mering, den 24.08.2015

11 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Franziska Schweyer

Mering, den 24.08.2015

12 Danksagungen

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. D. Vordermark für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung, das Einzeichnen der GTVs und die vielen Verbesserungsvorschläge.

Bedanken möchte ich mich bei den Physikern der Strahlenklinik Halle (Herr Hübsch und Herr Janich) für das Laden der CT Bilder aus dem Archiv.

Frau Wolf danke ich für die Arbeit im Archiv und das Bereitstellen der Akten.

Danke an Herrn Ostheimer für die gemeinsame Publikation.

Danke an meinen Opa, der mein großes Vorbild ist.

Für das mehrmalige Lesen dieser Arbeit und die vor allem grammatikalische Korrektur bedanke ich mich bei meinem Vater. Ohne meine Eltern, die mich immer begleitet haben, würde diese Promotion nicht existieren.

Bedanken möchte ich mich bei Olli, Felix, Verena und Maxi, die mich mit ihren Computerkenntnissen und mit vielen Ermutigungen unterstützt haben.