

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger)

**Die prognostische Bedeutung der 18F-FDG-PET/CT im Therapieverlauf nach  
stereotaktischen Hochpräzisionsbestrahlungen von nichtkleinzelligen  
Bronchialkarzinomen im Stadium I**

Jana Franziska Marie Wantke

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. M. Essler
2. Univ.-Prof. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 06.02.2013 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.10.2013 angenommen.

## **Inhalt**

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis .....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	8
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1 Das Bronchialkarzinom .....	10
1.1.1 Epidemiologie.....	10
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese .....	10
1.1.3 Diagnostik.....	11
1.1.4 Histologie und Stadieneinteilung .....	12
1.1.5 Therapie .....	15
1.2 Stereotaktische Lungenbestrahlung bei funktionell inoperablen Patienten .....	16
1.3 18F-FDG-PET.....	22
1.3.1 Aufbau und Funktion der PET .....	22
1.3.2 Bedeutung der FDG-PET bei Bronchialkarzinomen .....	24
1.4 Zielsetzung und Fragestellung.....	31
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>35</b>
2.1 Einschlusskriterien.....	35
2.2 Patientenkollektiv .....	35
2.3 Stereotaktische Bestrahlung .....	37
2.4 Follow-up .....	38
2.5 PET-Untersuchung.....	38
2.6 PET-Quantifizierung.....	39
2.7 Datenauswertung und statistische Methoden .....	39
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>42</b>
3.1 Überleben .....	42
3.2 Ereignisauftreten.....	43
3.3 Prä- und Posttherapeutischer Glucosemetabolismus .....	44

3.4 Cutoff-Werte.....	48
3.5 Gesamtüberleben .....	50
3.6 Krankheitsspezifisches Überleben .....	55
3.7 Lokalrezidiv.....	60
3.8 Mediastinalrezidiv .....	65
3.9 Fernmetastasen .....	70
3.10 Progression.....	75
3.11 Ereignis .....	80
3.12 Korrelation zwischen Bestrahlungsdosis und posttherapeutischem SUV .....	85
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>87</b>
4.1 Ausblick.....	98
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>99</b>
Literaturverzeichnis .....	101
Danksagung .....	111

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

- Abb. 1: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Monaten nach SBRT
- Abb. 2: Kumulierte Inzidenzfunktion zur Todesursache der Patienten
- Abb. 3: Kumulierte Inzidenzfunktion zum Auftreten des ersten Ereignisses
- Abb. 4 a-b: Verlauf des SUV<sub>mw</sub>t
- Abb. 5 a-b: Verlauf des SUV<sub>max</sub>
- Abb. 6 a-b: Posttherapeutische SUV-Werte
- Abb. 7 a-b: Prozentuale Änderung der SUV-Werte
- Abb. 8 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung hinsichtlich des Überlebens
- Abb. 9 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUV<sub>mw</sub>t und SUV<sub>max</sub>, sowie deren prozentualer Änderung
- Abb. 10 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens
- Abb. 11 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUV<sub>mw</sub>t und SUV<sub>max</sub>, sowie deren prozentualer Änderung
- Abb. 12 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Lokalrezidiv
- Abb. 13 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des lokalrezidivfreien Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUV<sub>mw</sub>t und SUV<sub>max</sub>, sowie deren prozentualer Änderung
- Abb. 14 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Mediastinalrezidiv
- Abb. 15 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des mediastinalrezidivfreien Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUV<sub>mw</sub>t und SUV<sub>max</sub>, sowie deren prozentualer Änderung
- Abb. 16 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Fernmetastasen
- Abb. 17 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des fernmetastasenfreien Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUV<sub>mw</sub>t und SUV<sub>max</sub>, sowie deren prozentualer Änderung
- Abb. 18 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Progression
- Abb. 19 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUV<sub>mw</sub>t und SUV<sub>max</sub>, sowie deren prozentualer Änderung
- Abb. 20 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Ereignis

Abb. 21 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des ereignisfreien Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmwt und SUVmax, sowie deren prozentualer Änderung

Abb. 22 a-d: Zusammenhang zwischen kumulativer Gesamtdosis und posttherapeutischen SUV-Werten, bzw. deren prozentualer Änderung

## **TABELLENVERZEICHNIS**

- Tab. 1: WHO-Klassifikation der Bronchialkarzinome [88]
- Tab. 2: TNM-Klassifikation der Bronchialkarzinome nach IASLC 2007 [88]
- Tab. 3: Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms [88]
- Tab. 4: Spezifikation der Risikoorgandosen (außer Lunge) entsprechend einer Literaturrecherche (Zimmermann, Holy, Strassmann), der Heidelberger Daten für Einzeitbestrahlung sowie der derzeit laufenden prospektiven Studien zur Bestrahlung in drei Fraktionen à 20 Gy (RTOG-0236-Studie) und vier Fraktionen à 12 Gy (japanische JCOG-0403-Studie) [92]
- Tab. 5: Übersicht der Studienergebnisse zur stereotaktischen Bestrahlung von Patienten mit NSCLC Stadium I
- Tab. 6: Metaanalyse zur Rolle der FDG-PET in der Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden
- Tab. 7: Übersicht der Studien über die prognostische Wertigkeit des prätherapeutischen SUVs
- Tab. 8: Übersicht der Studien über die prognostische Wertigkeit des posttherapeutischen SUVs
- Tab. 9: Übersicht über das Gesamtkollektiv
- Tab. 10: Zusammenfassung des untersuchten Patientenkollektivs
- Tab. 11: Häufigkeit der Ereignisse nach 12, 36 und 60 Monaten
- Tab. 12: Gemessene SUV-Werte prä- und posttherapeutisch
- Tab. 13: Übersicht über die errechneten Cutoff-Werte
- Tab. 14-15: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung hinsichtlich des Überlebens
- Tab. 16: Medianes Gesamtüberleben
- Tab. 17: Schätzer für Gesamtüberleben nach 24 Monaten
- Tab. 18: Risikoverhältnis für Gesamtüberleben
- Tab. 19-20: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens
- Tab. 21: Medianes krankheitsspezifisches Überleben
- Tab. 22: Schätzer für krankheitsspezifisches Überleben nach 24 Monaten
- Tab. 23: Risikoverhältnis für krankheitsspezifisches Überleben
- Tab. 24-25: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Lokalrezidiv
- Tab. 26: Medianes lokalrezidivfreies Überleben
- Tab. 27: Schätzer für lokalrezidivfreies Überleben nach 12 Monaten
- Tab. 28: Risikoverhältnis für lokalrezidivfreies Überleben

- Tab. 29-30: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Mediastinalrezidiv
- Tab. 31: Medianes mediastinalrezidivfreies Überleben
- Tab. 32: Schätzer für mediastinalrezidivfreies Überleben nach 12 Monaten
- Tab. 33: Risikoverhältnis für mediastinalrezidivfreies Überleben
- Tab. 34-35: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Fernmetastasen
- Tab. 36: Medianes fernmetastasenfreies Überleben
- Tab. 37: Schätzer für fernmetastasenfreies Überleben nach 11 Monaten
- Tab. 38: Risikoverhältnis für fernmetastasenfreies Überleben
- Tab. 39-40: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Progression
- Tab. 41: Medianes progressionsfreies Überleben
- Tab. 42: Schätzer für progressionsfreies Überleben nach 12 Monaten
- Tab. 43: Risikoverhältnis für progressionsfreies Überleben
- Tab. 44-45: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Ereignis
- Tab. 46: Medianes ereignisfreies Überleben
- Tab. 47: Schätzer für ereignisfreies Überleben nach 12 Monaten
- Tab. 48: Risikoverhältnis für ereignisfreies Überleben
- Tab. 49: Übersicht über die mittleren posttherapeutischen SUV-Werte in Bezug auf die kumulative Bestrahlungsgesamtdosis

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

Abb.	–	Abbildung
BED	–	biologische Effektivdosis
Bq	–	Becquerel
bzw.	–	beziehungsweise
Ccm	–	Kubikzentimeter
CEA	–	Carcinoembryonales Antigen
Cm	–	Zentimeter
CT	–	Computertomographie / Computertomogramm
CTV	–	clinical target volume
dl	–	Deziliter
FDG	–	Fluorodesoxyglucose
ggf.	–	gegebenenfalls
GI	–	Gastrointestinal
GLUT 1	–	Glucose-Transporter 1
GTV	–	gross tumor volume
Gy	–	Gray
IASLC	–	International Association for the Study of Lung Cancer
Kap.	–	Kapitel
keV	–	Kiloelektronenvolt
KI	–	Konfidenzintervall
LK	–	Lymphknoten
MaxStat	–	Maximally selected logrank Statistik
MBq	–	Megabecquerel
mg	–	Milligramm
min.	–	Minuten
mm	–	Millimeter
Mo.	–	Monate
MRT	–	Magnetresonanztomographie
N.	–	Nervus
n	–	Anzahl der Patienten
NSCLC	–	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
Pat.	–	Patient / Patienten
PET	–	Positronenemissionstomographie / -tomogramm



PTV	– planning target volume
ROI	– regions of interest
SBRT	– stereotactic body radiation therapy
SCLC	– kleinzelliges Bronchialkarzinom
SUV	– standardized uptake value
SUVlean	– SUV based on lean body mass
SUVmax	– maximaler SUV
SUVmean	– mittlerer SUV
SUVmwt	– mittlerer SUV
Tab.	– Tabelle
TGV	– total glycolytic volume
TNM	– Tumor (T), Nodes (N), Metastasen (M)
UICC	– Union for International Cancer Control
VOI	– volumes of interest
Vol.	– Volumen
Wo.	– Wochen
WHO	– World Health Organization
3 D	– 3-dimensional
4 D	– 4-dimensional

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Das Bronchialkarzinom**

### **1.1.1 Epidemiologie**

Etwa 1,4 Millionen Menschen verstarben 2008 weltweit an Lungenkrebs. Das Bronchialkarzinom ist damit die häufigste Krebstodesursache weltweit. Bei Männern stellt es den häufigsten malignen Tumor dar und bei Frauen steht das Lungenkarzinom in der weltweiten Todesursachenstatistik nach Brustkrebs auf Platz 2 und europaweit hinter Colon- und Mammakarzinom an dritter Stelle [30; 42].

2009 war Lungenkrebs die vierthäufigste Todesursache in Deutschland, wobei hier insgesamt 42.221 Menschen verstarben. Darunter waren 29.133 (69%) Männer und 13.088 (31%) Frauen. 2002 verstarben 39.105 Menschen, davon waren 73,5% männlichen und 26,5% weiblichen Geschlechts [74; 73]. Die Erkrankungs- und Sterberaten bei Männern und Frauen entwickelten sich also in den letzten Jahren entgegengesetzt: Während sich die Erkrankungs- und Sterberaten bei Frauen seit 1980 um etwa 50% erhöhten, gingen sie bei Männern in den letzten Jahren deutlich zurück. Die Mortalität nahm bei ihnen um ein Viertel ab, die Inzidenz verminderte sich um ein Drittel [68]. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Frauen erst Jahrzehnte später mit dem Rauchen begonnen haben und heutzutage mehr und mehr Frauen im Verhältnis zu Männern rauchen [42].

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt etwa 69 Jahre, bei nur etwa 5% der Patienten tritt das Lungenkarzinom vor dem 40. Lebensjahr auf [34; 68].

Vom Bronchialkarzinom sind Männer gegenüber Frauen im Verhältnis 3:1 betroffen. Das Adenokarzinom bildet hierbei eine Ausnahme. Es befällt Männer und Frauen im Verhältnis 1:6 [34].

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten betragen bei Frauen 18% und bei Männern 15%, wobei diese wesentlich von Krankheitsstadium, Tumortyp und Komorbiditäten abhängen [67; 41].

### **1.1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Der wichtigste Risikofaktor für das Bronchialkarzinom ist das Rauchen. Aufgrund der zahlreichen im Zigarettenrauch enthaltenen Karzinogene (u.a. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Nitrosamine) ist es bei 85% der Lungenkarzinome die Ursache [34; 29].

Bis zu 90% der Bronchialkarzinome bei Männern und bis zu 60% bei Frauen werden durch das inhalative Rauchen hervorgerufen [68].

Das Krebsrisiko ist abhängig von der Dauer des Rauchens und der Menge gerauchter Zigaretten. Auch spielt das Alter bei Beginn des Rauchens eine Rolle: je früher der Anfang des Tabakkonsums, desto höher das Risiko. Auch das Passivrauchen ist für die Entstehung von Bronchialkarzinomen verantwortlich [29].

Als weiteren Auslöser für die Krebsentstehung ist die berufliche Exposition gegenüber karzinogenen Stoffen, wie Asbest (>90%) [34], Arsen, Chromate, ionisierende Strahlung, Nickel etc. anzusehen. Zudem tragen noch Luftverschmutzung, und genetische Faktoren zur Entstehung bei [20; 29].

Die Pathogenese des Bronchialkarzinoms ist nicht vollständig geklärt. Es handelt sich dabei um einen komplexen Prozess mit Veränderungen auf genetischer und zellulärer Ebene, der dann zur Entstehung eines invasiven Karzinoms führt [18].

### **1.1.3 Diagnostik**

Aufgrund der vorwiegend unspezifischen Symptome wie Husten, Atemnot und thorakale Schmerzen wird das Bronchialkarzinom meist erst spät diagnostiziert. Nur etwa 30% der Bronchialkarzinome werden in Stadium I und II erkannt [38].

Zur Basisdiagnostik bei vorliegendem Verdacht gehören eine ausführliche Anamnese unter Berücksichtigung der familiären Krebsbelastung, eventueller beruflicher Kanzerogenexposition und der Risikofaktoren, insbesondere der Raucheranamnese des Patienten und zudem die klinische Untersuchung unter besonderer Beachtung der Lymphknoten und der thorakalen Organe und schließlich die Labordiagnostik mit Differenzialblutbild, Elektrolyten und Leber- und Nierenparametern. Des Weiteren ist eine Röntgenthoraxaufnahme zur Abklärung notwendig. Bei einem sich erhärtenden Verdacht sollte diesem ein Kontrastmittel-CT des Thorax und des Oberbauchs zur Beurteilung von Nebennieren und Leber folgen.

Zur histologischen und zytologischen Sicherung der Diagnose dienen die Bronchoskopie, die perkutane Lungenbiopsie oder alternativ die weniger invasive Sputumzytologie. Ist die Diagnose eines Bronchialkarzinoms gesichert, so schließen sich die Staginguntersuchungen zur Bestimmung der exakten Tumorgöße, sowie des mediastinalen Lymphknotenstatus und zur Suche nach Fernmetastasen an. Dabei kommen für die lokale Diagnostik Bronchoskopie und Computertomographie zum Einsatz. Zur Bewertung von Fernmetastasen werden CT und Sonographie des

Abdomens, MRT und Skelettszintigraphie eingesetzt. Die PET/CT-Untersuchung zur Abklärung der mediastinalen Lymphknoten und zur Diagnostik von Fernmetastasen gewinnt mehr und mehr an Bedeutung [20; 38; 5]. Auf die Bedeutung der PET/CT bei Bronchialkarzinomen wird im Kap. 1.3.2 noch genauer eingegangen.

#### 1.1.4 Histologie und Stadieneinteilung

Mehr als 99% aller Malignome der Lunge sind Karzinome, also epitheliale Tumoren [88]. Diese wurden von der WHO 2004 hinsichtlich ihrer Histologie klassifiziert (siehe Tab. 1).

- 1. Plattenepithelkarzinom**
  - papillär
  - klarzellig
  - kleinzellig
  - basaloid
- 2. Kleinzelliges Karzinom**
  - Kombiniertes kleinzelliges Karzinom
- 3. Adenokarzinom**
  - gemischter Subtyp
  - azinär
  - papillär
  - bronchioloalveolär
  - solides Adenokarzinom mit Schleimbildung
- 4. Großzelliges Karzinom**
  - großzellig neuroendokrin
  - kombiniert großzellig neuroendokrin
  - basaloid
  - lymphoepithelial
  - klarzellig
  - großzellig mit rhabdoidem Phänotyp
- 5. Adenosquamöses Karzinom**
- 6. Sarkomatoide Karzinome**
- 7. Karzinoidtumoren**
  - typisch
  - atypisch
- 8. Bronchialdrüsenkarzinom**
  - mukoepidermoid
  - adenoidzystisch
  - epithelial-myoepithelial

**Tab. 1: WHO-Klassifikation der Bronchialkarzinome [88]**

In Anlehnung daran unterscheidet man das kleinzellige Lungenkarzinom (15%) von den nichtkleinzelligen Karzinomen (85%), die weiter unterteilt werden in Plattenepithel- (40%), Adeno- (35%) und großzelliges Bronchialkarzinom (10%) [34]. Aus Gründen der Relevanz für die folgende Studie wird im weiteren Verlauf nur noch auf die nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) eingegangen.

Das Plattenepithelkarzinom geht aus dem Bronchialepithel hervor und ist meist zentral lokalisiert. Die Form der Metastasierung hängt vorwiegend vom Grad der Differenzierung ab. Gering differenzierte Karzinome metastasieren eher früh und in die Peripherie, während hoch differenzierte Karzinome sich eher lokal ausbreiten und in benachbarte Regionen einfallen.

Adenokarzinome treten vorwiegend bei Nichtrauchern auf, finden sich meist peripher und entstehen häufig in Narbengewebe. Sie entstehen aus Drüsengewebe, wobei man azinäre, papilläre, bronchioloalveoläre und solide Wachstumsformen mit Muzinproduktion unterscheiden kann. Häufig existieren Mischtypen. Der Metastasierungsweg ist meist lymphogen und hämatogen.

Zu den großzelligen Karzinomen werden alle Karzinome gerechnet, die weder kleinzellig sind, noch differenzierte Merkmale besitzen. Sie sind meist peripher lokalisiert und metastasieren in angrenzende Gebiete.

Darüber hinaus treten Mischformen oben genannter Typen auf [88].

Die Stadieneinteilung erfolgt international nach der TNM-Klassifikation der UICC. Das aktuelle TNM-Klassifikationsschema wird in Tab. 2 gezeigt. Dieses dient als wichtige Entscheidungshilfe für die Wahl der Therapie und zur prognostischen Einschätzung. Das Klassifikationsschema umfasst die Beschreibung der Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), den Lymphknotenbefall (N), sowie dessen Ausdehnung und die Existenz von Fernmetastasen (M) [82].

<b>T (Primärtumor)</b>	
<b>Tx</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden, Nachweis maligner Zellen im Sputum oder in der Bronchialspülung, die weder bildgebend noch in der Bronchoskopie sichtbar sind
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura ohne eine Infiltration proximal eines Lappenbronchus
<b>T1a</b>	Tumor ≤ 2 cm
<b>T1b</b>	Tumor > 2 cm und ≤ 3 cm
<b>T2</b>	Tumor > 3 cm und ≤ 7cm oder Tumor mit einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltration des Hauptbronchus, ≥ 2 cm distal der Karina</li> <li>- Infiltration der viszeralen Pleura</li> <li>- Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung, die sich bis zur Hilusregion ausbreiten, jedoch nicht über die gesamte Lunge</li> </ul>
<b>T2a</b>	Tumor > 3 cm aber ≤ 5 cm
<b>T2b</b>	Tumor > 5 cm aber ≤ 7 cm
<b>T3</b>	Tumor > 7cm oder Tumor mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina, aber Karina selbst nicht befallen; oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der gesamten Lunge; oder getrennter Tumorherd im gleichen Lappen
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina; Getrennter Tumorherd in einem anderen ipsilateralen Lappen
<b>N (regionäre Lymphknoten)</b>	
<b>Nx</b>	Regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären LK und intrapulmonalen LK, einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors
<b>N2</b>	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen LK
<b>N3</b>	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsilateralen oder kontralateralen skalenischen oder supraklavikulären LK
<b>M (Fernmetastasen)</b>	
<b>Mx</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
<b>M1a</b>	Getrennte Tumorherde in kontralateralem Lappen; Tumor mit Pleuraherden oder malignem Pleura- oder Perikarderguss
<b>M1b</b>	Fernmetastasen

**Tab. 2: TNM-Klassifikation der Bronchialkarzinome nach IASLC 2007 [88]**

Anhand des Klassifikationsschemas kann dann eine Stadieneinteilung erfolgen. Diese Einteilung der IASLC von 2009 wird in Tab. 3 illustriert.

Okkultes Karzinom		Tx	N0	M0
Stadium	0	Tis	N0	M0
Stadium	IA	T1a-T1b	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Stadium	IIA	T1a-T2a	N1	M0
		T2b	N0	M0
	IIB	T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium	IIIA	T1a-T3	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0-N1	M0
	IIIB	T4	N2	M0
		T1a-T4	N3	M0
Stadium	IV	Jedes T	Jedes N	M1a oder M1b

**Tab. 3: Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms [88]**

Hinsichtlich der Prognostik von Lungentumoren spielen Größe, Ausbreitung, Differenzierung und Tumortyp eine große Rolle. Des Weiteren haben eine hohe Kapillarisation oder eine Gefäßinfiltration meist negativen Einfluss [88].

Bevorzugte Orte für Metastasen sind Leber, Gehirn, Nebennieren und Skelettknochen.

### 1.1.5 Therapie

Grundsätzlich sollte vor Therapiebeginn eine umfangreiche Herz- und Lungenfunktionsdiagnostik durchgeführt werden, um Komorbiditäten und Funktionseinschränkungen, die zum Ausschluss einer Operation führen, zu erfassen.

In den Stadien I, II und IIIA ist eine operative Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphknotendissektion in kurativer Absicht das Mittel der Wahl. Hierbei können für das Stadium I 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 70% und für das Stadium II von bis zu 60% erreicht werden. Ab Stadium II wird eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie empfohlen. Bei Patienten im Stadium IIIA mit mediastinalem Lymphknotenbefall sollte zusätzlich postoperativ eine Bestrahlung des Mediastinums durchgeführt werden. Für Patienten im Stadium IIIA mit multiplem Lymphknotenbefall wird eine definitive Radio-/Chemotherapie empfohlen. Hierbei werden für die Chemotherapie Kombinationen aus Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Paclitaxel eingesetzt. Die Bestrahlungsdosis liegt bei etwa 60 Gy in fraktionierten Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy.

Bei vorbestehenden Kontraindikationen gegenüber der operativen Resektion,

wie z.B. Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkungen, stellt die Strahlentherapie die Methode der Wahl dar. Für Patienten im Stadium T1-T2 N0 bietet sich die stereotaktische Hochpräzisionsbestrahlung als effektivste Methode an, auf diese wird später im Kap. 1.2 näher eingegangen.

Da die mediane Überlebenszeit bei Patienten im Stadium IIIB/IV nur etwa 8-12 Monate beträgt, liegt der Therapieschwerpunkt auf einer Verbesserung der Lebensqualität durch Verminderung der Symptome und einer Verlängerung der Überlebenszeit mittels platinbasierter Kombinationschemotherapie.

Zur Therapie von Rezidiven sind in Deutschland derzeit die beiden Chemotherapeutika Docetaxel und Pemetrexed zugelassen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erstellung eines individuellen, multimodalen Therapieansatzes zunehmend an Bedeutung gewinnt, da die Rezidivraten auch nach den derzeit gängigen Therapieschemata noch relativ hoch sind [20; 38; 75; 70].

## **1.2 Stereotaktische Lungenbestrahlung bei funktionell inoperablen Patienten**

Für Patienten mit funktionell inoperablem NSCLC im Stadium I und II stellt die Strahlentherapie der Lunge die Methode der Wahl dar. Dabei unterscheidet man zwischen konventioneller und stereotaktischer Bestrahlung. Die Strahlentherapie beruht auf dem Prinzip der direkten Schädigung oder Inaktivierung von Zellen durch ionisierende Strahlung. Es kommt zum Absterben der Zelle meist aufgrund eines postmitotischen Zelltodes.

Im Gegensatz zur konventionellen Strahlentherapie werden bei der stereotaktischen Strahlentherapie wesentlich höhere Einzeldosen (7-26 Gy/Fraktion) in einem kurzen Zeitraum (üblicherweise 7-14 Tage) appliziert. Die unter anderem bei Lungentumoren beobachtete akzelerierte Repopulierung, die typischerweise etwa 14 Tage nach Behandlungsbeginn auftritt und zu einer Verminderung der Wirkung einer fraktionierten Strahlentherapie führen kann, spielt somit keine Rolle und kann durch diese hypofraktionierten Konzepte effektiv umgangen werden.

Das Zielvolumen ist bei der extrakraniellen stereotaktischen Strahlentherapie wesentlich kleiner als bei konventioneller Strahlentherapie von Lungentumoren.

Dadurch ist es möglich, eine sehr hohe Strahlendosis im Tumorgewebe zu deponieren und gleichzeitig insbesondere die Strahlendosis über die gesamte Lunge



gemittelt gering zu halten. Dabei lässt es sich nicht vermeiden, dass auch kleine Volumenanteile gesunden Gewebes (Lunge, Gefäße, Bronchien, Rippen, Ösophagus) teilweise sehr hohen Einzel- und Gesamtdosen exponiert werden. Für die Lunge hat sich gezeigt, dass dies bei den kleinen Volumina unproblematisch ist und lediglich zu einer narbigen Fibrose mit Funktionsverlust im Hochdosisbereich führt. Bei den übrigen Thoraxorganen hat die klinische Erfahrung gezeigt, dass es angebracht ist, für jedes Organ individuelle Grenzwerte einzuhalten, um schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden. Eine Übersicht zu den verschiedenen Risikoorgandosen wurde in der DEGRO-Leitlinie zur extrakraniellen stereotaktischen Strahlenbehandlung aus unterschiedlichen Studien gezeigt [92]:

Organ	Zimmermann, Holy, Strassmann TD5/5 ( $\alpha/\beta=3$ ) Einzeit	Zimmermann, Holy, Strassmann TD5/5 ( $\alpha/\beta=3$ ) 3x12.5Gy	Heidelberg 1x26Gy/ Isozentrum, PTVumschl. 80%-Isodose		RTOG 0236 3x20Gy/ PTV-umschl. 80%-Isodose		JCOG 0403 4x12Gy/ Isozentrum	
	Dosis	Dosis	Volumen	Dosis	Volumen	Dosis (max.)	1cm <sup>3</sup>	10cm <sup>3</sup>
Rückenmark	-	-	-	8 Gy	jedes	18 Gy (3x6 Gy)	25 Gy (max)	-
Ipsilateraler Plexus brachialis	-	-	-	-	jedes	24 Gy (3x8 Gy)	48 Gy	40 Gy
Ösophagus	17 Gy	27 Gy (3x9 Gy)	-	14 Gy	jedes	27 Gy (3x9 Gy)	40 Gy	35 Gy
Herz	16,5 Gy	25,95 Gy (3x8,65 Gy)	-	-	jedes	30 Gy (3x10 Gy)	48 Gy	40 Gy
Trachea und ipsilateraler Hauptbronchus	16Gy	26,1 Gy (3x8,7 Gy)	-	-	jedes	30 Gy (3x10 Gy)	40 Gy	30 Gy
Haut	-	-	-	-	-	-	40 Gy (max.)	-
Thoraxwand	-	-	-	-	-	-	-	-
Rippen	12,67 Gy	21,42 Gy (3x7,14 Gy)	-	-	-	-	-	-
Intercostal-nerven	11,25 Gy	18,9 Gy (3x6,3 Gy)	-	-	-	-	-	-
GI	-	-	-	12 Gy	-	-	-	36 Gy

**Tab. 4: Spezifikation der Risikoorgandosen (außer Lunge) entsprechend einer Literaturrecherche (Zimmermann, Holy, Strassmann), der Heidelberger Daten für Einzeitbestrahlung sowie der derzeit laufenden prospektiven Studien zur Bestrahlung in drei Fraktionen à 20 Gy (RTOG-0236-Studie) und vier Fraktionen à 12 Gy (japanische JCOG-0403-Studie) [92]**

In der Regel wird vor der Bestrahlung ein Befall mediastinaler Lymphknoten durch die Untersuchung mittels PET und CT ausgeschlossen, da im Rahmen der stereotaktischen Strahlentherapie eine elektive Strahlenbehandlung des Mediastinums nicht durchgeführt wird. Um eine Schonung des umgebenden Normalgewebes gewährleisten und gleichzeitig hohe Einzeldosen einstrahlen zu können, sind geringe Sicherheitssäume für das Planungszielvolumen (PTV) wichtig.

Deshalb ist bei der stereotaktischen Bestrahlung eine sehr hohe Präzision unabdingbar.

Zur präzisen und reproduzierbaren Patientenlagerung stehen komplexe Lagerungssysteme zur Verfügung, die zudem noch die Atembewegungen des Patienten einschränken können.

Die Bestrahlungsplanung mit Zielvolumendefinition und Dosisberechnung erfolgt auf Basis einer Computertomographie in Bestrahlungsposition mit Abbildung des kompletten zu bestrahlenden Organs und dessen umgebender Strukturen. Bei einem Bronchialkarzinom müssen Lunge und Herz komplett abgebildet sein. Zusätzlich ist zur Zielvolumendefinition eine FDG-PET hilfreich. Die PET ermöglicht einerseits die Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und atelektatischem Gewebe, andererseits dient sie zum Ausschluss weiterer Herde und hilft dabei, die genaue Tumorausdehnung besser eingrenzen zu können.

Die Atembeweglichkeit des Tumors muss bei der Zielvolumendefinition bzw. bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden. Dies erfolgt entweder durch spezielle CT-Untersuchungen (4D CT), um die Atemexkursion direkt für die Zielvolumendefinition zu visualisieren oder durch das Einbringen von röntgendichtem Marker in der Nähe des Tumors, um diese während der Strahlenbehandlung für das sogenannte Tumortracking in der Durchleuchtung zu erfassen.

Das Zielvolumen muss in Bezug auf das Isozentrum unter Beachtung des Sicherheitsabstandes und der Atemmobilität vor jeder Bestrahlung überprüft und gewährleistet werden. Generell sollte die Atembeweglichkeit der Tumoren möglichst auf <10mm reduziert werden. Hierfür bestehen unterschiedliche Möglichkeiten wie z.B. die mechanische Bauchpresse, Atemtriggerung durch Atmen in bestimmten Atemphasen, oder durch Anhalten des Atems, die Hochfrequenz-Jet-Ventilation oder das sog. „Tracking“, wobei das Bestrahlungsfeld dynamisch der Tumorbewegung folgt. Das Planungszielvolumen (PTV) umfasst den makroskopisch fassbaren Tumor (GTV) sowie einen Sicherheitssaum, der Lagerungsungenauigkeiten, die Atembeweglichkeiten sowie Lagerungsunsicherheiten berücksichtigt. Als Gesamtdosis wird die Bestrahlungsdosis bezeichnet, die das PTV umfasst [92]. Zur Vergleichbarkeit verschiedener Fraktionierungsschemata und somit zum Vergleich mit anderen Studien dient die Berechnung der biologischen Effektivdosis am Rand des PTV.

Diese wird üblicherweise auf Basis des LQ-Modells mittels folgender Formel bestimmt:

$$\text{BED[Gy]} = nd(1+d/(\alpha/\beta))$$

n=Anzahl der Fraktionen, d=Fraktionsdosis,  $\alpha/\beta=10$  bei Tumorgewebe

Vor der Bestrahlung von Lungentumoren muss mittels Lungenfunktionstests darauf geachtet werden, dass der Patient über ausreichend Lungenreserve verfügt und eine Schonung der Risikoorgane (Lunge, Herz, Rückenmark und Ösophagus) gewährleistet werden kann. Für die Wahl der Dosierung in Bezug auf die Höhe der Einzeldosen und ihrer Verteilung auf das PTV, sowie der Fraktionierung existiert kein festes Schema, sie ist abhängig von Lage und Größe des Tumors und den Lungenfunktionsparametern des Patienten [92].

Mittels konventioneller Strahlentherapie bei einer Bestrahlungsdosis von über 65 Gy wurden 5-Jahres-Überlebensraten von 10-30% erzielt und Tumorkontrollraten von 40-70% erreicht [66; 92; 71].

In mehreren Studien wurden mittels stereotaktischer Hochpräzisionsbestrahlung hingegen deutlich bessere lokale Tumorkontrollraten von > 80% und wesentlich höhere 5-Jahres-Überlebensraten erzielt. In Tab. 5 ist eine Übersicht der Ergebnisse aus Studien bei Patienten mit stereotaktischer Bestrahlung aufgelistet.

Studie	Publikationsjahr	Pat. zahl	Tumorstadium	Ergebnisse
Wulf et al. [91]	2004	20	I-II	Lokale Tumorkontrolle: 95%
Zimmermann et al. [95]	2005	51	I	Lokale Tumorkontrolle nach 12 Mo.: 100% nach 24 Mo.: 87% Krankheitsspezifisches Überleben nach 12 Mo.: 84% nach 24 Mo.: 72%
Nyman et al. [60]	2006	45	I	Krankheitsspezifisches Überleben nach 12 Mo.: 88% nach 24 Mo.: 83% nach 36 Mo.: 67% nach 60 Mo.: 41%
Zimmermann et al. [94]	2006	68	I	Lokale Tumorkontrolle nach 12 Mo.: 96% nach 24 Mo.: 88% nach 36 Mo.: 88% Krankheitsspezifisches Überleben nach 12 Mo.: 96% nach 24 Mo.: 82% nach 36 Mo.: 73%
Hof et al. [36]	2007	42	I,II	Lokale Tumorkontrolle nach 12 Mo.: 89,5% nach 24 Mo.: 67,9% nach 36 Mo.: 67,9% Krankheitsspezifisches Überleben nach 12 Mo.: 70,2% nach 24 Mo.: 49,1% nach 36 Mo.: 49,1%
Hoopes et al. [37]	2007	58	I	Lokale Tumorkontrolle nach 36 Mo.: 74,8%
Onishi et al. [62]	2007	257	I	Krankheitsspezifisches Überleben: nach 36 Mo.: 76,9% nach 60 Mo.: 73,2%
Lagerwaard et al. [50]	2008	206	I	Lokale Tumorkontrolle nach 12 Mo.: 98% nach 24 Mo.: 93% Krankheitsspezifisches Überleben: nach 12 Mo.: 83% nach 24 Mo.: 68%
Baumann et al. [4]	2009	57	I	Krankheitsspezifisches Überleben nach 12 Mo.: 93% nach 24 Mo.: 88% nach 36 Mo.: 88% Lokale Tumorkontrolle nach 36 Mo.: 92%
Fakiris et al. [14]	2009	70	I	Lokale Tumorkontrolle nach 36 Mo.: 88,1% Krankheitsspezifisches Überleben nach 36 Mo.: 81,7%
Vahdat et al. [83]	2010	20	I	Lokale Tumorkontrolle nach 24 Mo.: 95%
Turzer et al. [80]	2011	36	I	Krankheitsspezifisches Überleben nach 12 Mo.: 83% Lokale Tumorkontrolle nach 12 Mo.: 100%
Andratschke et al. [3]	2011	92	I	Lokale Tumorkontrolle: nach 12 Mo.: 89% nach 36 Mo.: 83% nach 60 Mo.: 83% Krankheitsspezifisches Überleben nach 12 Mo.: 93% nach 36 Mo.: 64% nach 60 Mo.: 48%

**Tab. 5: Übersicht der Studienergebnisse zur stereotaktischen Bestrahlung von Patienten mit NSCLC Stadium I**

Studien haben gezeigt, dass ein wesentliches Problem der konventionellen Strahlentherapie – neben dem Auftreten von Fernmetastasen – die geringe lokale Tumorkontrolle aufgrund einer nicht ausreichenden Gesamtdosis darstellt. Es hat

sich herausgestellt, dass mit höheren Bestrahlungsdosen eine deutlich bessere lokale Tumorkontrolle mit einem höheren Überleben erzielt werden konnte [71]. Ein isoliertes Auftreten von mediastinalen Lymphknotenmetastasen war von untergeordneter Bedeutung [69; 79; 50]. Sulman et al. [79] haben Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom mittels konventioneller Bestrahlung, unter Auslassung PET- bzw. CT- negativer Lymphknoten, behandelt. Dennoch war das Auftreten von isolierten mediastinalen Lymphknotenmetastasen mit 4,3% selten, während Lokalrezidive und Fernmetastasen gehäuft auftraten.

Bei der stereotaktischen Bestrahlung werden so hohe Strahlendosen verabreicht, dass eine prophylaktische Mitbestrahlung des Mediastinums mit einem deutlich erhöhten Risiko schwerer Nebenwirkungen einhergehen würde, sodass man sich auf konzentrierte Hochdosisbestrahlung des Tumors mit dem Ziel der bestmöglichen lokalen Tumorkontrolle begrenzt. Dies wird kontrovers diskutiert, da eine operative Resektion immer die Lymphadenektomie mit einschließt und unklar ist, ob der Mediastinalbefall durch ein rein klinisches Staging nicht unterschätzt wird, da eventuell vorhandene Mikrometastasen nicht erfasst werden [66]. Die Studie von Zimmermann et al. 2006 deutet darauf hin, dass eine adjuvante Chemotherapie auch bei Patienten mit inoperablem NSCLC in Stadium I sinnvoll sein könnte, da 12% der Patienten an Fernmetastasen und nur 3% aufgrund eines Lokalrezidivs verstarben [94].

Nach der Bestrahlung können zahlreiche Nebenwirkungen auftreten. Wenige Stunden danach kommt es bei etwa 25-30% der Patienten zu grippalen Symptomen, wie Fieber, Schüttelfrost und Abgeschlagenheit, Übelkeit und Erbrechen oder zu leichten Schmerzen, diese Beschwerden verschwinden in der Regel von selbst.

Im weiteren Verlauf der Strahlentherapie kann als typische Nebenwirkung eine radiogene Pneumonitis auftreten, die in den meisten Fällen asymptomatisch bleibt und nur radiologisch im CT-Bild nachzuweisen ist. In 10-15% kann es zu einer symptomatischen, behandlungsbedürftigen Pneumonitis kommen, die jedoch in weniger als 3% zur Hospitalisierung führt.

Gelegentlich beobachtet man je nach Lage und Größe des Tumors eine Obstruktion der Bronchien mit konsekutiver Atelektase. Je nach betroffenem Abschnitt im Bronchialsystem kann dies zu einer relevanten und irreversiblen Lungenfunktionseinschränkung mit Störung des Gasaustauschs führen.

Weitere Nebenwirkungen können Trachea, Hauptbronchien, Ösophagus und Magen betreffen. Typische Symptome sind hierbei akute und chronische Entzündungen, wobei es bei der Frühreaktion zu Hustenreiz oder Schluckbeschwerden kommen kann. Späte Komplikationen manifestieren sich als Blutungen und Vernarbungen, die im Extremfall zu Geschwüren und Fisteln führen können. An der Haut können Erytheme entstehen und auch Rippenfrakturen sind aufgetreten. Man versucht, derartige Nebenwirkungen durch hypofraktionierte Bestrahlung zu vermeiden [92].

Im Allgemeinen haben die meisten Studien gezeigt, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen sehr gering war und es sich um eine sehr schonende Therapie handelt, so dass gerade multimorbide oder ältere Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion sicher und effektiv behandelt werden konnten [94; 95; 91; 44; 37]. Parenchymveränderungen wie Fibrose oder akute Pneumonitis sind häufige radiologische Befunde nach stereotaktischer Bestrahlung. Meist bleiben sie allerdings asymptomatisch und damit ohne klinische Relevanz [80].

## **1.3 18F-FDG-PET**

### **1.3.1 Aufbau und Funktion der PET**

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin zur Darstellung metabolischer Prozesse des Körpers. Bei dem Zerfall radioaktiver Isotope werden Positronen frei, die sich daraufhin mit Elektronen vereinigen und zerfallen. Die aufgrund des Zerfalls freigewordene Energie wird in Form zweier Gammaquanten mit einer Energie von jeweils 511 keV in entgegengesetzter Richtung ( $180^\circ$ ) emittiert, eine Abweichung von bis zu  $0,5^\circ$  ist möglich. Der Ort des Zerfalls des Positronen-Elektronenpaares kann durch die Energie der Gammaquanten mittels zweier gegenüberliegender Detektoren lokalisiert und gemessen werden. Hierbei werden nur die Quanten gemessen, die zeitgleich im  $180^\circ$ -Winkel am Detektor auftreffen (Koinzidenzprinzip). Dieses Prinzip liegt der PET zugrunde. Ringförmig um den Patienten angeordnete und miteinander verschaltete Detektoren nehmen die Emission der Gammaquanten im zugehörigen Winkel jeweils als Signal wahr, registrieren diese und wandeln diese mittels eingebauter Kristalle wie Bismuthgermanat, Gadoliniumoxyorthosilikat, thalliumaktiviertes Natriumiodid oder Lutetiumoxyorthosilikat in Lichtsignale um. Diese werden mittels Photomultipliern in elektrische Impulse verwandelt. Je mehr Energie durch die Kristalle absorbiert wird, umso größer ist die Amplitude des elektrischen Signals. Sowohl

nebeneinander-, als auch sich gegenüberliegende Kristalldetektoren sind miteinander verschaltet, wobei mehrere Kristalle als Block zusammen mit einem Photomultiplier verbunden sind. Daraus lassen sich dann mittels Projektion und gefilterter Rückprojektion Aktivitätsverteilungsmuster in allen drei Ebenen des Körpers rekonstruieren, die danach unter anderem auf Schwächung durch unterschiedliche Strahlungsabsorption im Gewebe, Streustrahlung und zufällige Koinzidenzen korrigiert werden müssen und danach als Schnittbilder dargestellt werden können. Je mehr Detektoren nebeneinander angeordnet sind, desto höher wird die räumliche Auflösung. Heutzutage liegt sie bei etwa 4-6mm. Eine Verbindung mehrerer Detektorenringe ermöglicht die Erstellung mehrerer Schnittbilder zu gleicher Zeit.

Durch die Fusion von PET und CT lässt sich die genaue anatomische Lage des erhöhten Stoffwechsels im Körper bestimmen [56; 65; 49].

Es gibt unterschiedliche Radioisotope, die für die PET verwendet werden. In der Onkologie wird zu über 90% an Desoxyglucose gebundenes Fluor 18 als Radionuklid benutzt und in Form von Fluorodesoxyglucose(FDG) intravenös appliziert. Fluor wird aufgrund seiner Halbwertszeit von 110 Minuten in der Onkologie bevorzugt verwendet [93]. Da Tumorzellen einen erhöhten Glucosestoffwechsel mit erhöhter Expression des Glucosetransporters GLUT1 und der Hexokinase besitzen, wird das FDG mittels GLUT1 vermehrt in diese Zellen transportiert, dort durch die Hexokinase zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert und dann nur sehr langsam weiter verstoffwechselt. Dies führt zu einer FDG-Anreicherung im Tumorgewebe. Die emittierten Photonen können lokalisiert und dargestellt werden. Neben Tumorzellen zeigen Zellen des Gehirns, des Herzens, des braunen Fettgewebes, sowie entzündetes Gewebe aufgrund ihres erhöhten Glucosestoffwechsels und Nieren und Harnblase, in denen FDG ausgeschieden wird, allerdings ebenfalls eine erhöhte FDG- Anreicherung.

Da FDG gleichsam wie Glucose glomerulär filtriert, jedoch nicht tubulär rückresorbiert wird, wird es relativ schnell ausgeschieden [26; 72].

Patienten müssen vier bis sechs Stunden vor der Untersuchung mittels PET nüchtern bleiben, um den Blutzucker- und den Seruminsulinspiegel zu senken. Dies vermindert die Traceraufnahme im Normalgewebe. Der Blutglucosespiegel soll < 150mg/dl betragen und muss vor der Untersuchung bestimmt werden, da Hyperglykämie zu verminderter FDG-Aufnahme führen kann. Während und nach der FDG-

Injektion ist eine ruhige und entspannte Haltung des Patienten notwendig, um eine gesteigerte Aufnahme in die Muskulatur zu vermeiden. Normalerweise beträgt die intravenös applizierte Aktivität des FDG 5MBq pro kg Körpergewicht. Die Untersuchung sollte frühestens 60 Minuten nach FDG-Injektion erfolgen, wobei der Zeitraum standardisiert festgelegt werden sollte, um hinterher semiquantitativ erhobene Werte vergleichen zu können [49]. Für eine Ganzkörperaufnahme mittels PET erfolgt die Bildaquisition in etwa sechs bis acht Bettpositionen à zwei Minuten. Der Positionswechsel ist erforderlich, da das axial von der PET erfasste Gebiet nur etwa 15cm beträgt [79].

Eine Methode zur semiquantitativen Bestimmung des Glucosestoffwechsels ist die Messung des SUV (standardized uptake value). Dieser errechnet sich aus dem Produkt der Aktivitätskonzentration der Läsion und dem Körpergewicht, dividiert durch die injizierte Aktivität. Damit wird ermöglicht, die FDG-Aufnahme sowohl eines Patienten nach mehreren Untersuchungen und bei verschiedenen Patienten zu vergleichen [49].

### **1.3.2 Bedeutung der FDG-PET bei Bronchialkarzinomen**

Die PET kann bei der Diagnostik, Behandlungsplanung und Verlaufsbeobachtung zur Evaluation des Therapieansprechens, sowie der Früherkennung von Rezidiven bei Bronchialkarzinomen vielfach zum Einsatz kommen.

Durch die Verwendung der PET in der Primärdiagnostik des Bronchialkarzinoms kann die Zahl überflüssiger Thorakotomien deutlich gesenkt werden.

Die prätherapeutische Untersuchung mittels PET führt durch die Detektion von CT-unauffälligen positiven Lymphknoten, oder entfernt gelegenen Metastasen oftmals zur Änderung des Therapieregimes. Auch durch die exaktere Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen können Patienten mit gutartigen Befunden vor unnötigen Eingriffen bewahrt werden. Fischer et al. haben in einer prospektiven randomisierten Studie den Nutzen des PET/CTs gegenüber dem alleinigen CT im präoperativen Staging bei 189 Patienten mit NSCLC untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass mittels PET überflüssige Thorakotomien durch ein genaueres Staging vermieden werden können und konnten zeigen, dass durch eine von fünf PET/CT-Untersuchungen eine überflüssige Thorakotomie vermieden werden kann [16].



Dies liegt einerseits daran, dass benigne von malignen Läsionen signifikant besser differenziert werden können als im CT, da sich der Glucosestoffwechsel bei gutartigen und bösartigen Lungenherden unterscheidet [87]. Zum anderen spielt die PET für das Staging eine wichtige Rolle. Lardinois et al. haben in einer prospektiven Studie mit 50 Patienten mit NSCLC die diagnostische Genauigkeit von integrierten PET-CTs, alleinigem CT, alleiniger PET und visuell korreliertem PET/CT hinsichtlich des Stagings verglichen. Die Studie ergab, dass die kombinierte PET/CT-Untersuchung der alleinigen PET- und CT-Untersuchung überlegen ist. Bei 41% der Patienten erbrachte die PET/CT zusätzliche Informationen im Hinblick auf genauere Lymphknotenlokalisation, exaktere Evaluation der Tumordinfiltration in Thoraxwand oder Mediastinum und Differenzierung zwischen Tumorgewebe und atelektatischem oder entzündetem Gewebe [51].

In einer Studie von Bradley et al. wurden 20 Patienten mit einem NSCLC im Stadium I-III prätherapeutisch mittels PET zur Bestrahlungsplanung untersucht. Bei 31% der Patienten wurde das TNM-Stadium aufgrund der Untersuchung geändert. Die Untersuchung führte von über 50% der Patienten zu einer Therapieänderung [8]. Auch Van Tinteren et al. konnten in ihrer multizentrischen Studie zeigen, dass durch ein präoperatives Staging mittels PET Patienten mit primär operablem Bronchialkarzinom durch die Detektion bisher unbekannter Fernmetastasen vor überflüssigen Operationen bewahrt werden konnten [85].

In weiteren Studien konnte einheitlich verdeutlicht werden, dass die PET dem CT sowohl für das N- als auch für das M-Staging hinsichtlich Sensivität und Spezifität deutlich überlegen ist [64; 21; 7; 10; 32].

Pneumonische Infiltrate oder granulomatöse Erkrankungen können zu falsch positiven Lymphknotenbefunden in der PET führen, sodass PET-positive Lymphknoten immer zusätzlich histologisch abgeklärt werden sollten, um die Indikation einer kurativen Operation des Patienten zu überprüfen. Dennoch können Mikrometastasen in mediastinalen Lymphknoten weder mittels CT noch mittels PET sicher ausgeschlossen werden.

Hellwig et al. untersuchten in einer Metaanalyse die diagnostische Genauigkeit der PET im Lymphknotenstaging bei Patienten mit NSCLC. Für die sichere Detektion mediastinaler Lymphknotenmetastasen bei im CT nicht vergrößerten Lymphknoten ergaben sich für die PET eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 94%. Bei im CT vergrößerten mediastinalen Lymphknoten lagen Sensitivität und Spezifität der

PET bei 91% bzw. 70%. Im Vergleich dazu lagen Sensitivität und Spezifität einer Mediastinoskopie bei im CT vergrößerten Lymphknoten bei 82% bzw. 100%. Bei Patienten mit CT-positiven Lymphknoten und anschließender negativer Mediastinoskopie lag das Restrisiko bei 17%, dass vorhandene Metastasen nicht detektiert wurden. Bei etwa jedem fünften Patienten wurde also eine Mediastinoskopie durchgeführt, die negativ ausfiel, obwohl Metastasen vorhanden waren.

Bei negativer PET betrug das Risiko, bereits vorhandene Metastasen nicht zu detektieren, nur 13%. Eine negative Mediastinoskopie würde das Restrisiko in dieser Patientengruppe auf 3% minimieren.

Hellwig et al. empfahlen daher, PET-positive mediastinale Lymphknoten weiter invasiv mittels Mediastinoskopie abzuklären. Bei computertomographisch positiven und im PET negativen Lymphknoten kann hingegen auf eine invasive Sicherung verzichtet werden, es sei denn, die Sensitivität der FDG-PET ist aufgrund diabetischer Stoffwechsellage, geringer FDG-Aufnahme des Primärtumors oder zentraler Tumoren mit peritumoralen Lymphknoten eingeschränkt. Im CT und PET unauffällige Lymphknoten müssen ebenfalls nicht invasiv abgeklärt werden [31].

So kann man zusammenfassend sagen, dass das N-Staging mittels PET die beste nicht invasive Methode darstellt und man vielen Patienten dadurch unnötige operative Eingriffe erspart.

Auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive hat sich die PET-Untersuchung zur Diagnostik von solitären Lungenrundherden als kosteneffektivste Maßnahme gegenüber „Wait and watch“-Strategie mit regelmäßigen CT-Kontrollen, Nadelbiopsie und diagnostischer Chirurgie gezeigt. Die FDG-PET bot die höchste Lebenserwartung bei akzeptablen Kosten.

Hinsichtlich des präoperativen Stagings mittels PET bei Patienten mit unauffälligem Lymphknotenstatus erwies sich der Einsatz der FDG-PET ebenfalls als kosteneffektive Methode. Aufgrund des exakteren Stagings konnte die Anzahl chirurgischer Eingriffe deutlich vermindert und somit die durch die PET-Untersuchung entstandenen Mehrkosten kompensiert werden. Insgesamt scheint die Kombination aus CT und anschließender PET die kosteneffektivste Staging-Strategie darzustellen.

Insgesamt gibt es hierzu bisher allerdings nur wenige Studien, hinzu kommt, dass sich die Kosteneffektivität aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme international nur eingeschränkt vergleichen lässt [20].

Besonderen Stellenwert hat die FDG-PET bei der Dignitätsbeurteilung von isolierten Lungenrundherden. Hierbei konnte in mehreren Metaanalysen eine Sensitivität von etwa 90% und eine Spezifität von ca. 78% belegt werden (siehe Tab. 6). Maligne Läsionen mit einem Durchmesser von über 10mm wurden sogar mit einer Sensitivität von 96% detektiert [17]. Eine derartige Genauigkeit konnte bisher für keine andere nicht invasive Methode nachgewiesen werden. Die Rate falsch negativer Befunde in der PET-Untersuchung ist bei kleinen Herden unter 6-7mm besonders hoch, da die räumliche Auflösungsfähigkeit der PET begrenzt ist. Zudem können beispielsweise bronchioalveoläre Karzinome oder Karzinoid-Tumoren durch einen niedrigen FDG-uptake zu falsch negativen Befunden führen.

Bei Durchmessern unter 10mm sinkt die Sensitivität für maligne Lungenrundherde deutlich ab. Die genaue Untergrenze ist abhängig von der räumlichen Auflösung des PET-Gerätes. Somit ist eine Untersuchung mittels PET bei kleinen solitären Lungenrundherden unter 10mm nicht indiziert [20; 31].

Studie	Publikationsjahr	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Fischer et al. [17]	2001	96 ± 1	78 ± 3
Gould et al. [22]	2001	91 (89-93)	78 (Median)
Hellwig et al. [32]	2001	96 (94-97)	80 (76-85)
Wahidi et al. [89]	2007	87	83
Ung et al. [81]	2007	79-100	40-90

Werte in Klammern bezeichnen 95%-Konfidenzintervalle

**Tab. 6: Metaanalysen zur Rolle der FDG-PET in der Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden.**

Des Weiteren dient die PET der Bestrahlungsplanung und zur Verlaufsbeobachtung für die Beurteilung des Therapieansprechens und für die frühe Detektion von Rezidiven.

Bei der Bestrahlungsplanung verhilft die PET zur exakteren Definition tumorbefallener Strukturen, so dass an diesen Stellen die Strahlendosis maximiert werden kann. Eine exaktere Zielvolumendefinition wird durch die PET ebenfalls ermöglicht. In mehreren Studien führte eine Untersuchung mittels PET durch die bessere Unterscheidung zwischen Tumor und atelektatischem Gewebe, sowie genauerem Lymphknotenstaging in 20-100% zu deutlichen Änderungen des vorher durch CT bestimmten Zielvolumens [15]. Es konnte nachgewiesen werden, dass durch die genauere Bestimmung des Tumorumfanges und bessere Differenzierung zwischen atelektatischen und malignen Läsionen Tumoren gezielter und effektiver bestrahlt werden konnten, während das Normalgewebe geschont wurde. Auch die

Unterschiede in der Zielvolumenbestimmung durch mehrere Untersucher konnten durch die PET vermindert werden [24].

Aufgrund der exakteren Zielvolumendefinition ließ sich die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit von 13% mittels PET auf 18% steigern [58]. In Studien konnte gezeigt werden, dass die kombinierte PET/CT positiven Einfluss auf die Optimierung der Bestrahlungsplanung hat [25; 12].

Laut Fink et al. [15] ist die Effektivität der PET in der Bestrahlungsplanung immer noch dadurch eingeschränkt, dass es kein einheitliches Konzept für die Konturierungsmethode mittels PET gibt. Dies führt zu einer auflösungs- und bewegungsabhängigen Unschärfe, die unterschiedlich große Zielvolumina zur Folge hat. Es gibt verschiedene Konturierungsmöglichkeiten. Dabei unterscheidet man Methoden der Schwellenwertbildung und kontrastorientierte Methoden. Eine Methode der Schwellenwertbildung umschreibt das Gewebe mit einem SUV ab 2,5 als Tumorgewebe und schließt dieses in das GTV ein. Diese Methode ist jedoch deshalb problematisch, da die SUV-Werte in Tumoren stark variieren und es keine „Normalwerte“ gibt. Bei einer weiteren Methode wird beispielsweise der SUVmax im Tumor gemessen, danach wird das umgebende Gewebe, das einen SUV von mindestens 40% des SUVmax aufweist, mit als positiv gewertet und in das Zielvolumen eingeschlossen. Allerdings birgt diese Methode laut Nestle et al. die Gefahr, dass das Tumorgewebe nicht vollständig in das Zielvolumen eingeschlossen wird [59].

Bei den kontrastorientierten Methoden orientiert man sich bei der Tumorkonturierung an den farblich hervortretenden und sich deutlich vom umgebenden Gewebe abgrenzenden Strukturen in der PET. Eine leicht anwendbare und in Softwareprogramme implementierbare Methode ist der „Homburg Algorithmus“, wobei ein SUV-Grenzwert anhand des SUV-Grundwertes im umliegenden Gewebe und dem SUV im Tumorgewebe berechnet wird [59]:

$$\text{SUV-Grenzwert} = a \times \text{mSUV70} + b \times \text{Hintergrund}$$

Die Faktoren a und b müssen hierbei durch Phantommessungen am jeweiligen System kalibriert werden. Kontrastorientierte Algorithmen sind unter klinischen Bedingungen weitestgehend stabil und erbrachten in bisherigen Studien zufriedenstellende Ergebnisse [59]. Dennoch gibt es bisher keine einheitliche standardisierte Methode und ein Einstellungsalgorithmus zur richtigen Größendefinition sollte daher unbedingt noch allgemein definiert werden [58].

Laut Zhu et al. [93] ist ein weiterer Vorteil der PET, dass man in der Verlaufsbeobachtung sich im CT morphologisch nicht unterscheidende Tumorreste von Rezidiven mittel PET voneinander abgrenzen kann, da diese in ihrer FDG-Aufnahme unterschiedlich sind. Im Gegensatz dazu wurde in anderen Studien betont, dass eine Unterscheidung zwischen persistierendem Tumorgewebe oder Rezidiven und atelektatischem bzw. fibrosierendem Gewebe nur schwer möglich ist [33].

Bisher konnte gezeigt werden, dass die FDG-PET eine zuverlässige Methode zur Beurteilung des Therapieansprechens und zur Prognoseabschätzung nach Radio- und Radiochemotherapie ist.

Mac-Manus et al. [54] konnten 2003 in einer Studie zeigen, dass die PET bei Patienten mit NSCLC nach konventioneller Strahlentherapie oder Radiochemotherapie ein besserer Prädiktor für das Überleben war als CT, Höhe der Gewichtsabnahme, Tumorstadium, oder Leistungsfähigkeit des Patienten. Eschmann et al. [13] konnten in einer Studie bei Patienten mit NSCLC Stadium III und neoadjuvanter Radiochemotherapie nachweisen, dass die SUV-Veränderung im Tumorgewebe prädiktiv für Überleben und Therapieerfolg war. Sie beobachteten eine signifikante Korrelation zwischen sinkendem Glucosestoffwechsel und Überleben.

In einigen Studien zeigte die posttherapeutische metabolische Aktivität des Tumorgewebes eine bessere prognostische Aussagekraft als die Änderung der Tumorgroße im CT. Änderungen des Glucosestoffwechsels traten nach konventioneller Strahlentherapie oder Radiochemotherapie deutlich früher auf als Größenveränderungen des Tumors, sodass ein Therapieansprechen mittels PET früher beurteilt werden konnte [19]. Dies ist jedoch kritisch zu sehen, da bei Chemotherapie in den ersten Therapiewochen ein verminderter Glucosestoffwechsel zu falsch negativen Befunden führen kann [58]. Ferner ist unklar, ob sich die Ergebnisse aus Studien mit konventioneller Bestrahlung ohne weiteres auch mit denen bei stereotaktischer Bestrahlung vergleichen lassen, da das Gewebe aufgrund der wesentlich höheren Strahlenexposition eventuell anders reagiert als bei niedrigerer Dosis [33].

Wiegman et al. [90] haben 2010 in einer Studie untersucht, ob man mittels SUV-Messungen im Verlauf und nach Abschluss der stereotaktischen Strahlentherapie das Therapieansprechen beurteilen kann. Allerdings kamen sie zu dem Ergebnis, dass die Messung des Glucosestoffwechsels keinen geeigneten Parameter darstellt. Hoopes et al. [37] betonten die Problematik, dass auch ein bis zwei Jahre nach

stereotaktischer Bestrahlung noch eine erhöhte FDG-Aktivität ohne radiologischen oder klinischen Nachweis eines Rezidivauftritts persistieren kann. Um die metabolischen Veränderungen nach stereotaktischer Bestrahlung besser interpretieren zu können, werden weitere Studien benötigt.

Einige Studien ergaben, dass Primärtumoren mit hoher metabolischer Aktivität, also höherem SUV, eine schlechtere Prognose hatten als Tumoren mit niedrigeren Werten. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen SUV und Überleben nachgewiesen werden. Dabei stieg das Risiko mit der Höhe des SUV [6; 63; 19]. Tab. 7 stellt eine Übersicht über die Studien zur Aussagekraft des prätherapeutischen Glucosestoffwechsels im Primärtumor dar. Dabei wird deutlich, dass bisher keine Einigkeit über die prädiktive Wertigkeit des prätherapeutischen Glucosemetabolismus herrscht. Insgesamt müssen die Ergebnisse unterschiedlicher Studien hinsichtlich des SUV kritisch verglichen werden, da keine einheitliche Standardisierung für die Bildakquisition, deren Rekonstruktion und die SUV-Messung existiert. Bei Patienten mit inoperablem NSCLC Stadium I ist es äußerst schwierig, in Studien anhand des prätherapeutischen SUVs Aussagen über das Überleben zu treffen, da viele Patienten aufgrund ihrer Multimorbidität wegen anderer Ursachen versterben [37].

Studie	Publikations-jahr	Pat. zahl	Stadium	Ausgewerteter SUV	Ergebnisse
Vansteenkiste et al. [86]	1999	125	I-IIIB	SUVmax	SUVmax – Prädiktor für Überleben
Sugawara et al. [76]	1999	38	I-IV	SUVlean	SUVlean – kein unabhängiger prognostischer Prädiktor
Jeong et al. [43]	2002	73	I-IV	SUVmax	Hoher SUVmax – kürzeres Überleben
Sasaki et al. [69]	2005	162	I-IIIB	SUVmax	SUVmax – unabhängiger Prädiktor für Gesamtüberleben
Hoopes et al. [37]	2006	58	I (SBRT)	SUVmax	Keine Korrelation zwischen SUV und Überleben, oder lokaler Tumorkontrolle
Klopp et al. [47]	2007	35	IA-IIIB	SUVmax	SUV – Prädiktor für Rezidivaufreten
Hanin et al. [28]	2008	96	I,II	SUVmax	Stadium I: hoher SUV – signifikant niedrigeres medianes Überleben Stadium II: kein signifikanter Unterschied Hoher SUV – niedriges Gesamt- und krankheitsfreies Überleben
Hoang et al. [35]	2008	214	IIIA, IIIB, IV	SUVmax	Keine Korrelation
Al-Sarraf et al. [2]	2008	176	I-IV	SUVmax	Hoher SUV – signifikant kürzeres Überleben
Agarwal et al. [1]	2009	363	I, II	SUVmax	SUVmax – kein unabhängiger Prädiktor für das Überleben
Okereke et al. [61]	2009	584	I-IV	SUV-Tmax; SUV-Nmax	SUV-T und SUV-N – Prädiktoren für Überleben
Kim et al. [46]	2010	19	III, IV	SUVmax	Der prozentuale Abfall des SUVmax stellte Prädiktor für Überleben dar
Nair et al. [57]	2010	75	IA	SUVmax ; SUVmean	SUVmax – Prädiktor für Überleben
Ikushima et al. [39]	2010	149	I-IIIB	SUVmax	SUVmax – kein konstant signifikanter Prädiktor für Überleben
Burdick et al. [9]	2010	72	I (SBRT)	SUVmax	SUVmax – kein Prädiktor für mediastinale Lymphknoten- und Fernmetastasen, sowie für Überleben
Imamura et al. [40]	2010	62	IIB-IV	SUVmax	Niedriger SUVmax – längeres Gesamtüberleben
Hamamoto et al. [27]	2010	86	I (SBRT)	SUVmax	Hoher SUV – schlechtere lokale Tumorkontrolle nach Stereotaxie

**Tab. 7: Übersicht der Studien über die prognostische Wertigkeit des prätherapeutischen SUVs**

## 1.4 Zielsetzung und Fragestellung

Für Patienten mit inoperablem Bronchialkarzinom im Stadium T1-T2 N0 ist die stereotaktische Hochpräzisionsbestrahlung heutzutage die effektivste Therapiemethode. Die Inoperabilität der Patienten beruht auf deren stark eingeschränkter Lungenfunktion, deren hohem Alter und deren Multimorbidität oder schwerer Komorbiditäten. Mittels stereotaktischer Hochpräzisionsbestrahlung werden die Tumoren hochdosiert bestrahlt und das umgebende Gewebe maximal geschont, um die Toxizität auf das gesunde Gewebe möglichst gering zu halten und schweren Nebenwirkungen, bzw. zusätzlichen Einschränkungen und Beeinträchtigungen der Patienten weitestgehend vorzubeugen. Daher verzichtet man auf die prophylaktische Mitbestrahlung des Mediastinums. Meist sind die Patienten so eingeschränkt therapiefähig, dass auch eine zusätzliche Chemotherapie nicht möglich ist.

Es besteht daher die Problematik, dass man bei diesen Patienten aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes und der dadurch eingeschränkten Therapiemöglichkeiten mittels stereotaktischer Bestrahlung in Kauf nimmt, dass eventuell schon vorhandene Mikrometastasen durch die Strahlentherapie nicht mit erfasst werden. Diese Rate der in der PET als falsch negativ eingestuften Lymphknoten wird auf etwa 5-10% geschätzt [58]. Hinzu kommt, dass das Risiko für Mediastinal- und Fernmetastasen mit der Effektivität der Lokalthherapie steigt.

Bislang ist unklar, welche Parameter zur Untersuchung des Therapieerfolges aussagekräftig und zuverlässig sind. Die prognostische Relevanz von Serummarkern wie der Lactatdehydrogenase, der neuronenspezifischen Enolase oder Cytokeratin 21-1 wurde zwar untersucht, allerdings sind diese Parameter zur Individualisierung der Therapie nicht ausreichend. In mehreren Publikationen wurde über eine prognostische Relevanz bezüglich der CEA-Konzentration, sowie einiger p53-Mutationen berichtet [23; 45; 53; 77].

Bei Patienten nach Radio- und Radiochemotherapie hat sich die FDG-PET als nützliche Untersuchung für die prognostische Einschätzung und die Beurteilung des Therapieansprechens erwiesen. Bisher gibt es noch äußerst wenige Studien, die die prognostische Wertigkeit der PET nach stereotaktischer Strahlentherapie untersucht haben.

Wiegman et al. [90] haben sich in einer Studie bei zehn Patienten mit inoperablem NSCLC und stereotaktischer Bestrahlung damit beschäftigt, ob die FDG-PET als Untersuchungsmethode zur Beurteilung des Therapieansprechens geeignet ist. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Messung des Glucosestoffwechsels während der Strahlentherapie kein geeigneter Parameter für die Überprüfung des Therapieansprechens darstellt, da der SUV initial leicht anstieg. Vahdat et al. [83] fanden heraus, dass ein SUV Anstieg im Anschluss an die stereotaktische Bestrahlung am ehesten auf eine strahleninduzierte Pneumonitis zurückzuführen ist, sodass die PET als frühe Untersuchungsmethode zur Beurteilung des Therapieansprechens eher ungeeignet ist. Des Weiteren ergab die Studie, dass der SUVmax nach etwa 18-24 Monaten bei erfolgreicher Therapie auf die gleichen Werte wie das umgebende Gewebe gesunken war, was die Erkennung von Lokalrezidiven mittels PET gut möglich machte.

Coon et al. [11] kamen zu dem Ergebnis, dass der posttherapeutische SUV nach stereotaktischer Bestrahlung einen guten Parameter zur Voraussage von Therapie-



ansprechen und Rezidivaufreten darzustellen scheint. Tab. 8 zeigt eine Übersicht bisheriger Studien über die Aussagekraft des posttherapeutischen SUVs bei Patienten mit NSCLC. Drei Studien untersuchten die prognostische Wertigkeit des posttherapeutischen SUVs bei Patienten mit stereotaktischer Bestrahlung und kamen zu dem Ergebnis, dass der SUV keinen geeigneten Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens darstellt.

Studie	Publikationsjahr	Pat.-zahl	Stadium	Gemessener SUV	Ergebnisse
Mac Manus et al. [54]	2003	73	I-IV	SUV -prätherapeutisch -posttherapeutisch (Median=70 d nach Radiotherapie)	Frühe posttherapeutische PET-Untersuchung ist besserer Prädiktor für Überleben, als CT, Tumorstadium, oder klinischer Status vor Therapie
Eschmann et al. [13]	2007	70	III	SUVavg, SUVmax -prätherapeutisch -nach 2 Wo.	Signifikante Korrelation zwischen sinkendem FDG-Uptake und Überleben
Kim et al. [46]	2009	19	III-IV	SUVmax -prätherapeutisch -posttherapeutisch	Die prozentuale Änderung des SUVmax ist ein prognostischer Prädiktor für das Überleben
Vahdat et al. [83]	2010	20	IA (SBRT)	SUVmax -prätherapeutisch -posttherapeutisch -nach 3-6 Mo. -nach 9-15 Mo. -nach 18-24 Mo.	Früher posttherapeutischer SUV-Anstieg oft in Verbindung mit Strahleninduzierter Pneumonitis  Nach 18-24 Mo.: SUVmax auf Werte des Umgebungsgewebes gesunken
Henderson et al. [33]	2010	14	I (SBRT)	SUVmax -prätherapeutisch - 2 Wo. post-SBRT -26 Wo. post-SBRT -52 Wo. post-SBRT	Persistenz erhöhter SUV-Werte nach 12 Mo. ohne Anzeichen eines Rezidivs Kein Nachweis für Prädiktion der lokalen Tumorkontrolle oder Toxizität
Wiegman et al. [90]	2011	10	I (SBRT)	SUVmax; SUV70% -prätherapeutisch - Tag 6 (SBRT) - 12 Wo. post-SBRT	Initial SUV-Anstieg nach der 1. Fraktion Nach 12 Wo. signifikanter Abfall. 18F-FDG PET kein Prädiktor für Behandlungserfolg während der Therapie.

**Tab. 8: Übersicht der Studien über die prognostische Wertigkeit des posttherapeutischen SUVs**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob man anhand posttherapeutischer FDG-PET-Untersuchungen zwölf Monate nach Therapie Hinweise auf das Therapieansprechen nach stereotaktischer Hochpräzisionsbestrahlung erhält. Es soll überprüft werden, ob mittels PET Aussagen über die Suffizienz der Bestrahlung getroffen werden können, sodass damit eventuell weitere Entscheidungen bezüglich erneuter Therapieeinleitung oder Änderung des Therapieregimes gefällt werden können. So soll untersucht werden, ob es eventuell doch Patienten gibt, die von einer Mitbestrahlung des Mediastinums, einer zusätzlichen Chemotherapie oder einer erneuten Bestrahlung profitieren würden und ob die FDG-PET-Untersuchung hierfür eine geeignete Methode darstellt, um diese Patienten herauszufiltern. Ziel ist es daher herauszufinden, ob die PET möglichst

züglich nach der Therapie als zusätzlicher Parameter zur Entscheidung einer weiteren Therapieindikation hilfreich ist, um den Patienten eine optimale Therapie gewährleisten zu können und sie so einerseits vor überflüssigen Behandlungen zu bewahren, ihnen aber andererseits noch notwendige Zusatztherapien frühzeitig anbieten zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurde hierfür die Eignung des posttherapeutischen mittleren SUV und des maximalen SUV im Tumorgewebe, sowie die prozentuale Änderung des mittleren und maximalen SUVs als Parameter für die Beurteilung in Bezug auf unterschiedliche Variablen untersucht. Hierzu gehörten das Gesamtüberleben sowie das krankheitsspezifische Überleben und das Auftreten von Lokalrezidiven, Mediastinal- und Fernmetastasen.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Einschlusskriterien**

Patienten mit histologisch gesichertem nicht-operablem NSCLC (cT1-2 cN0 cM0) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Entscheidung über Inoperabilität wurde in einem interdisziplinären Tumorboard gefällt. Die prätherapeutischen Untersuchungen bei allen Patienten umfassten klinische Untersuchung, Lungenfunktionstests, CT des Thorax und Abdomens sowie ein FDG-PET/CT zum Ausschluss mediastinaler Lymphknotenmetastasen. Hierbei wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine kombinierte PET/CT-Untersuchung erhalten hatten, nicht jedoch jene mit „stand alone“ PET. Es wurden nur PET/CTs unseres Zentrums eingeschlossen.

Alle Patienten wurden bronchoskopisch mittels Feinnadelpunktion histologisch und zytologisch untersucht. Bei negativer bronchoskopischer Biopsie wurde eine CT-geführte Biopsie durchgeführt, um die Diagnose eines NSCLC zu bestätigen. Es gab keine Beschränkung bezüglich Tumorgröße, -lokalisierung oder allgemeiner Lungenfunktion.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Im Rahmen einer bereits publizierten Studie unseres Zentrums mit einem Patientenkollektiv von 92 Patienten mit nicht-operablem NSCLC Stadium I und stereotaktischer Bestrahlung wurden diejenigen Patienten für vorliegende Studie ausgewählt, die sowohl prätherapeutisch als auch posttherapeutisch PET-Untersuchungen erhalten haben. Tab. 9 zeigt das Gesamtkollektiv, aus welchem dann die folgende Subgruppenanalyse durchgeführt wurde [3].

<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>92</b>		
<b>Geschlecht</b>	Weiblich: 28	Männlich: 64	
<b>Alter [Jahre]</b>	Median: 75 (Spanne: 53-93)		
<b>Nachbeobachtungszeit [Monate]</b>	Median: 21 (Spanne: 3-87)		
<b>Karnowsky-Index</b>	Median: 70 (Spanne: 60-100)		
<b>Tumortyp</b>	Plattenepithelkarzinom: 49	NSCLC (nicht weiter klassifiziert): 6	
	Adenokarzinom: 35	Bronchioloalveoläres Karzinom: 2	
<b>Tumorklassifikation</b>	T1: 31 T2: 61		
	N0: 92		M0: 92
<b>Tumorlokalisation</b>	Zentral: 24	Peripher: 68	
<b>Rezidive</b>	Lokalrezidiv: 10	Mediastinale Lymphknotenmetastasen: 15	Fernmetastasen: 19
<b>Überleben</b>	Verstorben: 59		An Behandlungsdiagnose verstorben: 25
<b>Gesamtdosis (bezogen auf 60%-Isodosenlinie) [Gy]</b>	Median: 37,5 (Spanne: 24-45)		
<b>Dosis pro Fraktion (bezogen auf 60%-Isodosenlinie) [Gy]</b>	Median: 12,5 (Spanne: 5-15)		
<b>Anzahl der Fraktionen</b>	Median: 3 (Spanne: 3-7)		

**Tab. 9: Übersicht über das Gesamtkollektiv**

Das in der aktuellen Studie untersuchte Patientenkollektiv umfasst 29 Patienten, darunter zehn Frauen und 19 Männer, die im Zeitraum von 2004 bis 2010 wegen eines medizinisch oder technisch nicht operablen NSCLC am Klinikum rechts der Isar behandelt wurden. Die Patienten waren im Mittel 73 +/- 8 Jahre alt, der Median lag bei 76 Jahren. Der jüngste Patient war 59 Jahre alt, der älteste 84. Bei allen Patienten wurde histologisch ein nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom gesichert. 15 Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom, elf ein Adenokarzinom, ein Patient litt an einem bronchioloalveolärem Karzinom und bei zwei Patienten war der histologische Tumortyp nicht weiter differenzierbar. Alle Patienten hatten ein Tumorstadium I, also T1 oder T2 ohne mediastinale Lymphknoten-, oder Fernmetastasen. Der Differenzierungsgrad wurde bei 17 Patienten mit G0, bei sieben mit G2 und bei fünf Patienten mit G3 eingestuft. Alle Patienten wurden aufgrund technischer oder medizinischer Inoperabilität stereotaktisch hypofraktioniert bestrahlt. Der Karnowsky-Index betrug bei allen Patienten mindestens 60, es gab keinerlei Ausschlusskriterien hinsichtlich der Lungenfunktion der Patienten. Vor der stereotaktischen Bestrahlung wurde bei allen Patienten eine FDG-PET-Untersuchung gemacht. Die kumulative Bestrahlungsgesamtdosis lag zwischen 35 und 45 Gy, wobei etwa die Hälfte der Patienten mit 37 Gy bestrahlt wurde. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 31 +/- 18 Monate, der Median lag bei 27 Monaten. Im Verlauf traten bei zehn Patienten mediastinale Lymphknoten-, oder Fernmetastasen auf, bei sechs Patienten wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Hierbei hatten vier Patienten sowohl Lymphknoten- als

auch Fernmetastasen, drei Patienten ein Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastasen und zwei Patienten ein Lokalrezidiv und Fernmetastasen. Das Lokalrezidiv trat also nur einmal, mediastinale Lymphknotenmetastasen nur dreimal und Fernmetastasen nur viermal isoliert auf.

Bei 17 Patienten war im Verlauf eine Progression des Tumors feststellbar. Insgesamt blieben nur sieben Patienten ohne Rezidiv und Tumorprogression.

Während der Beobachtungszeit verstarben im Verlauf 18 Patienten, unter ihnen neun auch an der Behandlungsdiagnose.

<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>29</b>		
<b>Geschlecht</b>	Weiblich: 10		Männlich: 19
<b>Alter [Jahre]</b>	Mittelwert: 73 +/- 8		Median: 76
<b>Nachbeobachtungszeit [Monate]</b>	Mittelwert: 31 +/- 18		Median: 27
<b>Karnowsky-Index</b>	Median: 80 (Spanne: 60-100)		
<b>Erste Follow-Up-Untersuchung mittels PET [Monate]</b>	Mittelwert: 11 +/- 7		Median: 11
<b>Tumortyp</b>	Plattenepithelkarzinom: 15		NSCLC (nicht weiter klassifiziert): 2
	Adenokarzinom: 11		Bronchioloalveoläres Karzinom: 1
<b>Tumorklassifikation</b>	T1: 7 T2: 22		G0: 17 G2: 7 G3: 5
	N0: 29		M0: 29
<b>Tumorlokalisation</b>	Zentral: 7		Peripher: 22
<b>Rezidive</b>	Lokalrezidiv: 6	Mediastinale Lymphknotenmetastasen: 10	Fernmetastasen: 10
<b>Tumorprogression</b>	17		
<b>Anzahl der Patienten mit Ereignis</b>	22		
<b>Überleben</b>	Verstorben: 18		An Behandlungsdiagnose verstorben: 9
<b>Gesamtdosis (bezogen auf 60%-Isodosenlinie) [Gy]</b>	Median: 37,5 (Spanne: 35-45)		
<b>Dosis pro Fraktion (bezogen auf 60%-Isodosenlinie) [Gy]</b>	Median: 12,5 (Spanne: 7-15)		
<b>Anzahl der Fraktionen</b>	Median: 3 (Spanne: 3-5)		

**Tab. 10: Zusammenfassung des untersuchten Patientenkollektivs**

## **2.3 Stereotaktische Bestrahlung**

Alle Patienten wurden stereotaktisch hypofraktioniert mit kurativer Intention bestrahlt. Die Gesamtdosis betrug zwischen 35 und 45 Gy und wurde in drei bis fünf Fraktionen innerhalb von fünf bis zwölf Tagen appliziert. Die jeweiligen Dosis- und Fraktionierungsschemata wurden in Abhängigkeit von Tumorgröße und -lokalisation sowie Lungenfunktionsparametern bestimmt. Periphere Tumoren mit einem Durchmesser  $\leq 5$ cm wurden mit 30-45 Gy in drei Fraktionen bestrahlt. Tumoren  $> 5$ cm, oder Tumoren, die nahe an den großen Pulmonalgefäßen bzw. Bronchen lokalisiert waren, erhielten Dosen zwischen 35-40 Gy in vier bis fünf Fraktionen. Die Dosis wurde auf die das PTV komplett umschließende 60%-Isodose verschrieben.

Mittels Vakuummattmatratze und Niederdruckfolie (Medical Intelligence GmbH, Schwabmünchen) wurde die Immobilität der Patienten gewährleistet. Um die Atembewegungen zu minimieren, erhielten die Patienten während der Bestrahlung Sauerstoff.

Das GTV wurde mittels CT definiert und war mit dem CTV identisch. Die 60%-Isodosenlinie umfasste das PTV komplett. Durch individuelle CT-Untersuchungen vor jeder Bestrahlung wurde die exakte Lagerung und Zielvolumendefinition der Patienten gewährleistet.

## **2.4 Follow-up**

Während der Stereotaxie-Behandlung wurden alle Patienten täglich untersucht, um strahlenbedingte Toxizität frühzeitig zu erfassen. Nach Therapieende wurden die Patienten nach vier bis sechs Wochen, sowie vier, sieben und zwölf Monate später untersucht. Im Anschluss daran sollten sie sich alle sechs Monate erneut vorstellen. Die Untersuchungen umfassten ein CT des Thorax und Lungenfunktionstests. Zusätzlich dazu wurden bei Verdacht auf regionale Metastasen oder Fernmetastasen weitere bildgebende Untersuchungen wie die FDG-PET durchgeführt.

Rezidive wurden individuell behandelt. Dabei wurde über die Therapie in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes entschieden. Lokalrezidive wurden teilweise rebestrahlt, teilweise palliativ chemotherapiert, und teilweise wurde auf weitere Therapiemaßnahmen verzichtet. Mediastinale Lymphknotenmetastasen wurden entweder bestrahlt oder radiochemo- bzw. chemotherapiert. Fernmetastasen wurden symptomatisch oder mittels Chemotherapie behandelt.

## **2.5 PET-Untersuchung**

Die Untersuchung wurde mittels Biograph 16 PET/CT der Firma Siemens durchgeführt. Die Patienten mussten mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben; vor jeder PET-Untersuchung wurde der Blutzucker gemessen, dieser musste unter 150mg/dl betragen. Die <sup>18</sup>F-FDG wurde den Patienten 60 Minuten vor der Untersuchung intravenös appliziert. Dabei wurden 5MBq/kg Körpergewicht injiziert. Zudem erhielten die Patienten 30 Minuten vor der FDG-Gabe 300ml Imeron als orales Kontrastmittel für das CT. Die Untersuchung dauerte pro Bettposition zwei Minuten. Je nach Größe des Patienten wurde in sechs

bis acht Positionen gemessen. Die Aufnahmen wurden unter Normalatmung durchgeführt.

Die prätherapeutische Untersuchung fand im Mittel 36 +/- 36 Tage vor der ersten Bestrahlung statt. Dabei lag der Median bei 26 Tagen. Der kürzeste Zeitabstand zwischen Bestrahlung und Untersuchung betrug vier Tage, der längste 187 Tage.

Die erste Follow-up-Untersuchung mittels FDG-PET wurde im Mittel 11 +/- 7 Monate nach der letzten Bestrahlung durchgeführt, der Median betrug ebenfalls elf Monate. Der kürzeste Zeitabstand lag bei einem Monat, der längste bei 26 Monaten.

## **2.6 PET-Quantifizierung**

Zur Datenanalyse wurde die Aktivitätsaufnahme als SUV quantifiziert und auf das Körpergewicht des Patienten sowie die injizierte Dosis normiert.

Die Bildanalyse erfolgte mittels Siemens Software syngo MMWP (Multi Modality Workplace), Version VE 36 A.

Mit Unterstützung der Software erfolgte die Bildauswertung mit der 3D-ROI-Technik („regions of interest“). Dabei wurde in der prätherapeutischen Untersuchung der Tumor, der sich durch die hohe FDG-Anreicherung abgrenzte, mittels 3D-ROI umschrieben und der jeweilige mittlere und maximale SUV abgelesen. Die 3D-ROI wurde dann in der Follow-up-Untersuchung in das Tumorgebiet kopiert. Dabei orientierte man sich an den anatomischen Strukturen. Danach wurden mittlerer und maximaler SUV ebenfalls abgelesen.

Die Auswertung erfolgte durch einen Untersucher.

## **2.7 Datenauswertung und statistische Methoden**

Die prognostische Wertigkeit des posttherapeutischen SUVs wurde bezüglich folgender Variablen untersucht:

**Gesamtüberleben:** Hierbei wurde jeder Tod als Ereignis gewertet.

**Krankheitsspezifisches Überleben:** Jeder Tod infolge des NSCLC wurde als Ereignis definiert.

**Lokalrezidiv:** Dies wurde definiert als Anstieg des Tumolvolumens um mehr als 25%, gefolgt von einer erhöhten metabolischen Aktivität in der PET oder durch positive Histologie gesichert.

**Mediastinale Lymphknotenmetastasen:** Im CT neu aufgetretene Lymphknoten oder ein Größenprogress eines Lymphknotens wurden mittels PET/CT untersucht. Bei positiver metabolischer Aktivität wurde dies als Mediastinalrezidiv gewertet.

**Fernmetastasen:** Fernmetastasen wurden je nach Lokalisation mit den hierfür üblichen Staginguntersuchungen nachgewiesen.

**Progression:** Dies umfasste die Ereignisse Lokalrezidiv, Mediastinalrezidiv und Fernmetastasen.

**Ereignisfreies Überleben:** Hierbei wurden Lokalrezidiv, Mediastinalrezidiv, Fernmetastasen und krankheitsbedingter Tod als Ereignis gewertet.

Zur Beschreibung quantitativer Merkmale wurden Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben. Für qualitative Merkmale wurden relative und absolute Häufigkeiten gezeigt. Die graphische Darstellung quantitativer Merkmale erfolgt mittels Liniendiagrammen, Scatterplots oder Boxplots.

Zur Evaluation einer Assoziation zwischen Bestrahlungsdosis und dem posttherapeutischen Glucosemetabolismus wurden Fehlerbalken verwendet.

Das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse berechnet. Dabei wurden die Patienten, die zu Ende des Nachbeobachtungszeitraumes noch lebten, bzw. jene, die während des Follow-ups ausschieden, als zensierte Beobachtungen betrachtet. Das geschätzte mediane Überleben wurde mit 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer krankheitsspezifischen Todesursache im Zeitverlauf und zur Darstellung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven wurden kumulierte Inzidenzfunktionen verwendet.

Die besten Cutoff-Werte zur Unterscheidung zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko bezüglich Gesamtüberleben, krankheitsspezifischem Überleben, Lokalrezidiv, Mediastinalrezidiv, Fernmetastasen, Progression und Ereignis wurden mittels maximally selected logrank Statistik berechnet.

Anhand der errechneten Cutoff-Werte wurden Überlebenskurven mittels Kaplan-Meier-Analyse erstellt.

Dies ist allerdings insofern kritisch zu sehen, als der Kaplan-Meier-Schätzer bei Vorliegen mehrerer konkurrierender Ereignisse etwas verzerrte Ergebnisse darlegt, da er konkurrierende Ereignisse als zensierte Beobachtungen wertet.

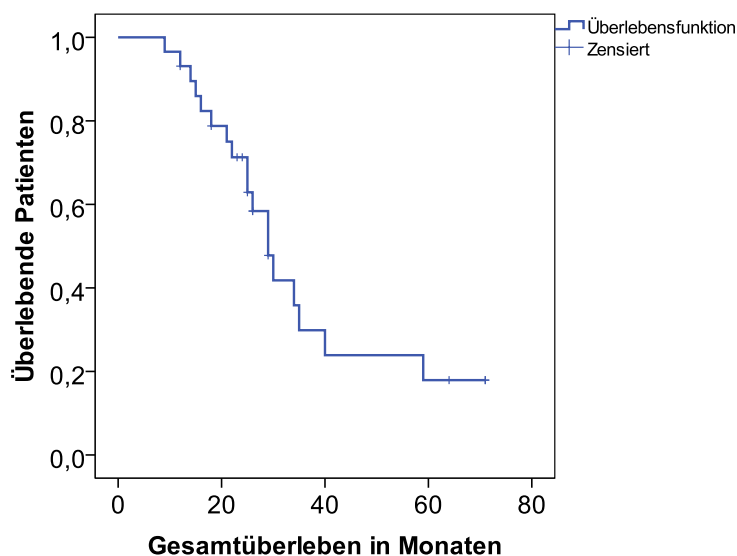


Anschließend wurde mittels Cox-Regressionsanalyse das Risikoverhältnis berechnet. Hierbei wurde berechnet, wie sich das Risiko des Patienten ändert, wenn sich der SUV um eine Einheit ändert bzw. wenn sich der SUV um 10% ändert.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software SPSS für Windows (IBM Statistics SPSS Version 17.0 und 19.0) und R sowie zusätzlicher Programme wie cmprsk und coin. Außerdem wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel der Firma Microsoft (Bestandteil des Microsoft Windows Office Paket 2007) verwendet. Zu Beginn wurden alle Daten deskriptiv analysiert. Das Signifikanzniveau wurde in allen statistischen Analysen bei 5% festgelegt.

### 3 ERGEBNISSE

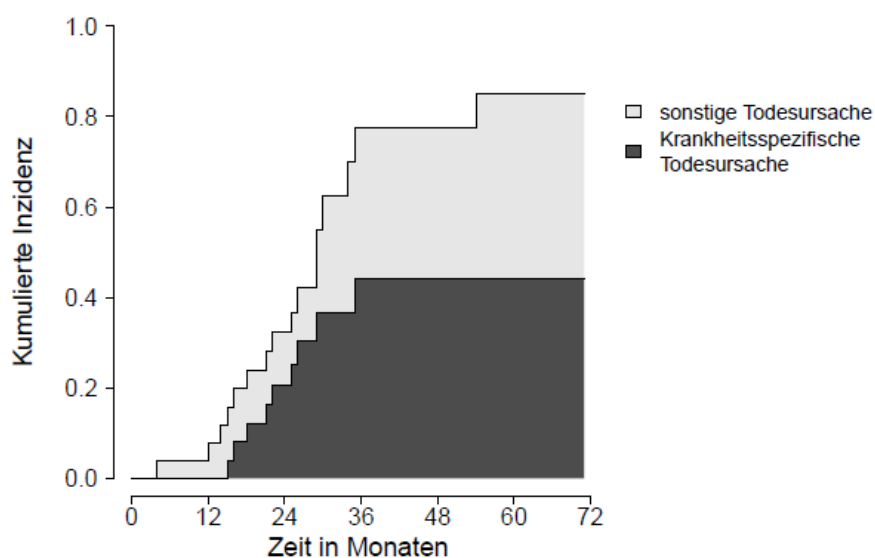
#### 3.1 Überleben



**Abb.1: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Monaten nach SBRT**

Mittels Kaplan-Meier-Analyse wurde das Gesamtüberleben in Monaten nach der stereotaktischen Strahlenbehandlung untersucht.

Die mediane Überlebenszeit des untersuchten Kollektivs von 29 Patienten betrug 29 Monate (95%Konfidenzintervall: 24,05 bis 33,95 Monate).

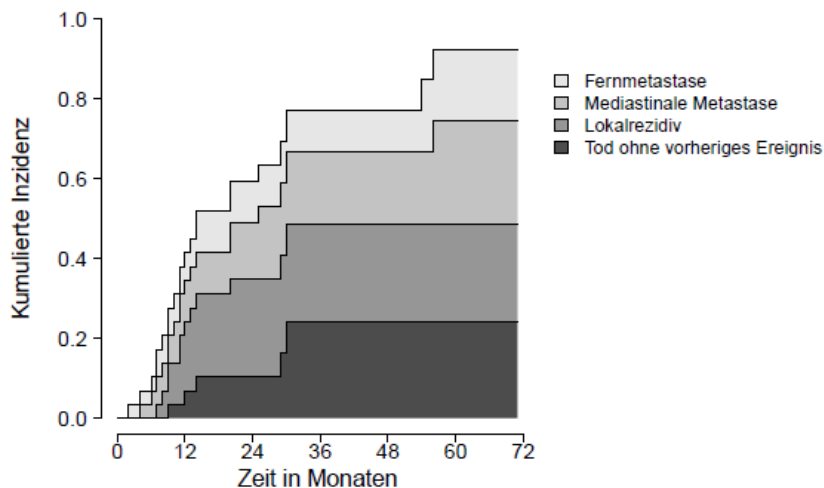


**Abb. 2: Kumulierte Inzidenzfunktion zur Todesursache der Patienten**

In der obigen Abb. wird deutlich, dass nach einem Jahr noch niemand krankheitsbedingt verstorben war, zwei Patienten allerdings aufgrund anderer

Todesursachen. Nach 36 Monaten waren bereits neun Patienten infolge der Erkrankung verstorben, weitere sieben Patienten waren ihren kardiopulmonalen Komorbiditäten erlegen. Nach sechs Jahren waren etwa 62% der Patienten verstorben, davon etwa 50% krankheitsbedingt.

### 3.2 Ereignisaufreten



**Abb. 3: Kumulierte Inzidenzfunktion zum Auftreten des ersten Ereignisses**

Mittels kumulierter Inzidenzfunktionen wurde der Zeitpunkt des Auftretens des ersten kritischen Ereignisses (Lokalrezidiv, Mediastinalrezidiv, Fernmetastasen oder Tod ohne vorheriges Ereignis) dargestellt.

	Anzahl der Betroffenen nach 1 Jahr	Anzahl der Betroffenen nach 3 Jahren	Anzahl der Betroffenen nach 5 Jahren
Lokalrezidiv	5 Pat.	6 Pat.	6 Pat.
Mediastinalrezidiv	4 Pat.	9 Pat.	10 Pat.
Fernmetastasen	5 Pat.	9 Pat.	10 Pat.
Progression	10 Pat.	15 Pat.	17 Pat.
Ereignis	11 Pat.	21 Pat.	22 Pat.
An Behandlungsdiagnose verstorben	0 Pat.	9 Pat.	9 Pat.
Verstorben	2 Pat.	16 Pat.	18 Pat.

**Tab. 11: Häufigkeit der Ereignisse nach 12, 36 und 60 Monaten**

Obige Tab. und Abb. 3 zeigen, dass über 80% der Lokalrezidive schon innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung auftraten. 90% aller Mediastinal- und Fernmetastasen erschienen in den ersten drei Jahren. Ein Jahr nach Diagnosestellung war noch kein Patient aufgrund der Erkrankung verstorben. Nach 36 Monaten jedoch waren alle Patienten mit krankheitsspezifischer Todesursache bereits tot.

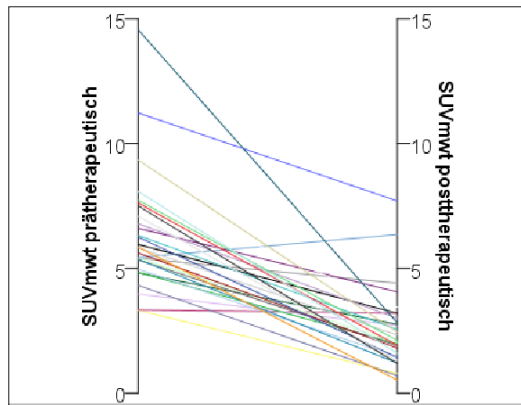
### 3.3 Prä- und Posttherapeutischer Glucosemetabolismus

Pat.	SUVmwt prätherapeutisch	SUVmwt posttherapeutisch	Änderung des SUVmwt [%]	SUVmax prätherapeutisch	SUVmax posttherapeutisch	Änderung des SUVmax [%]
1	6,25	1,43	-77,12%	13,04	1,59	-87,81%
2	4,84	1,97	-59,30%	9,62	2,23	-76,82%
3	9,33	2,44	-73,85%	15,21	2,44	-83,96%
4	6,61	4,06	-38,58%	9,67	6,16	-36,30%
5	3,32	0,79	-76,21%	3,33	0,79	-76,28%
6	7,61	1,91	-74,90%	13,85	1,91	-86,21%
7	6,32	2,55	-59,65%	11,64	2,55	-78,09%
8	5,83	2,33	-60,03%	8,7	2,8	-67,82%
9	5,44	6,36	16,91%	14,84	18,2	22,64%
10	4,82	2,75	-42,94%	8,85	4,22	-52,31%
11	5,85	0,52	-91,11%	17,82	1,66	-90,68%
12	3,97	2,71	-31,74%	7,75	3,45	-55,48%
13	14,55	2,81	-80,69%	43,12	3,32	-92,30%
14	5,42	2,03	-62,55%	11	2,03	-81,55%
15	3,34	3,2	-04,19%	4,46	4,19	-6,05%
16	5,41	4,41	-18,48%	10,31	8,32	-19,30%
17	5,96	3,2	-46,31%	12,25	4,64	-62,12%
18	8,07	1,59	-80,30%	22,38	1,59	-92,90%
19	8,06	3,44	-57,32%	17,29	11,11	-35,74%
20	4,32	0,7	-83,80%	7	1,34	-80,86%
21	7,72	2,11	-72,67%	20,45	2,11	-89,68%
22	7,5	1,19	-84,13%	20,31	5,48	-73,02%
23	4,97	1,45	-70,83%	9,5	1,45	-84,74%
24	5,62	1,81	-68,33%	11,17	1,81	-83,80%
25	11,22	7,69	-31,46%	26,21	20,76	-20,79%
26	7,09	1,31	-81,52%	16,01	1,31	-91,82%
27	5,36	1,2	-77,61%	10,85	1,2	-88,94%
28	6,79	3	-55,82%	15,69	3,68	-76,55%
29	5,34	1,9	-64,42%	8,58	2,09	-77,86%

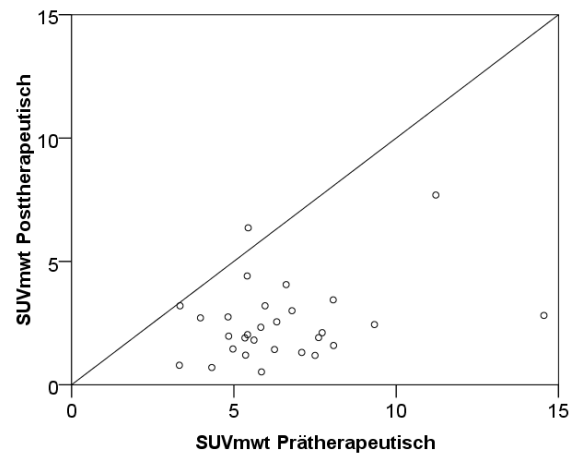
**Tab. 12: Gemessene SUV-Werte prä- und posttherapeutisch**

In der obigen Abbildung sind alle gemessenen Werte der prätherapeutischen und der ersten posttherapeutischen Untersuchung dargestellt.

Alle Patienten wurden vor der stereotaktischen Bestrahlung und posttherapeutisch mittels PET/CT untersucht. Dabei wurden SUVmwt und SUVmax im Tumorgewebe ermittelt. Aus beiden Messungen wurde dann die prozentuale Änderung des SUVmwt und SUVmax berechnet. Die Werte sind in Tab. 12 dargestellt.



**Abb. 4a**



**Abb. 4b**

**Abb. 4 a-b: Verlauf des SUVmwt**

In beiden Abbildungen wurde der prätherapeutische SUVmwt gegen den posttherapeutischen SUVmwt abgetragen.

In Abb. 4a wird der Verlauf des SUVmwt jedes Patienten jeweils durch eine Linie dargestellt.

Abb. 4b zeigt, dass bei allen Punkten unterhalb der Winkelhalbierenden die SUVmwt-Werte posttherapeutisch gesunken sind. Punkte auf bzw. nahe der Winkelhalbierenden zeigen, dass sich die SUV-Werte posttherapeutisch kaum verändert haben. Bei einem Patienten ist der SUVmwt um nur 4,09% gesunken. Der Punkt oberhalb der Winkelhalbierenden zeigt, dass der SUVmwt bei diesem Patienten posttherapeutisch gestiegen ist.

Der prätherapeutische SUVmwt lag im Mittel bei 6,45 (+/-2,33). Posttherapeutisch war der Wert im Mittel bei 2,51 (+/-1,58).

Bei 28 Patienten ist der SUVmwt posttherapeutisch um mindestens 4,09% und maximal 91,11% gesunken, bei einem Patienten ist er von 5,44 auf 6,36 um 16,91% gestiegen.

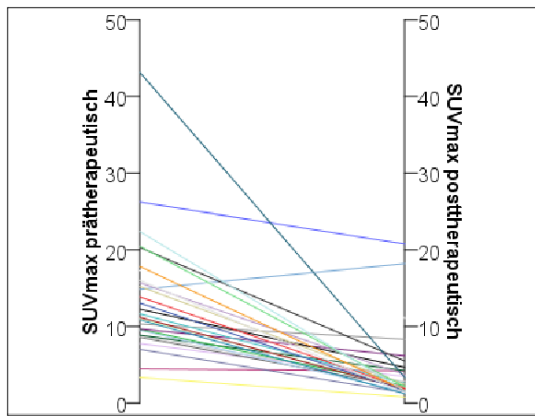


Abb. 5a

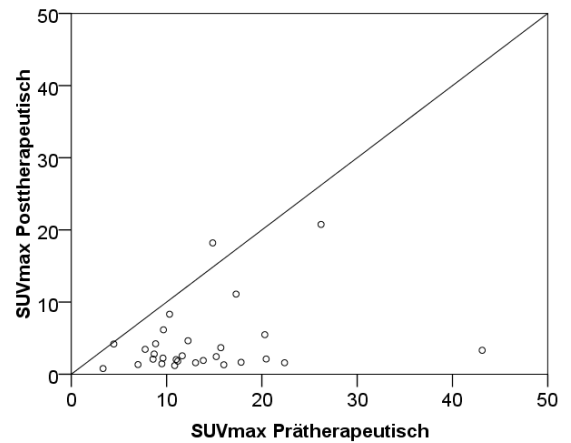


Abb. 5b

**Abb. 5 a-b: Verlauf des SUVmax**

In beiden Abbildungen wurde der Verlauf des SUVmax graphisch dargestellt.

In Abb. 5a wird der Verlauf des SUVmax jedes Patienten jeweils durch eine Linie dargestellt.

Abb. 5b zeigt, dass der SUVmax bei fast allen Patienten posttherapeutisch gesunken ist, bei diesen Patienten liegen die Punkte unterhalb der Winkelhalbierenden. Bei einem Patienten veränderte sich der SUVmax posttherapeutisch kaum, er sank um nur 6,05%, hier berührt der Punkt die Winkelhalbierende. Bei einem Patienten stieg der SUVmax im Verlauf, der Punkt liegt oberhalb der Winkelhalbierenden.

Der prätherapeutische SUVmax lag im Mittel bei einem Wert von 13,82 mit einer Standardabweichung von 7,72. Posttherapeutisch war der Wert im Mittel bei 4,29 mit einer Standardabweichung von 4,79. Bei 28 Patienten sank der SUVmax posttherapeutisch um mindestens 6,05% und maximal 92,90%. Bei einem Patienten stieg der SUVmax im Verlauf von 14,84 auf 18,2, also um 22,64%.

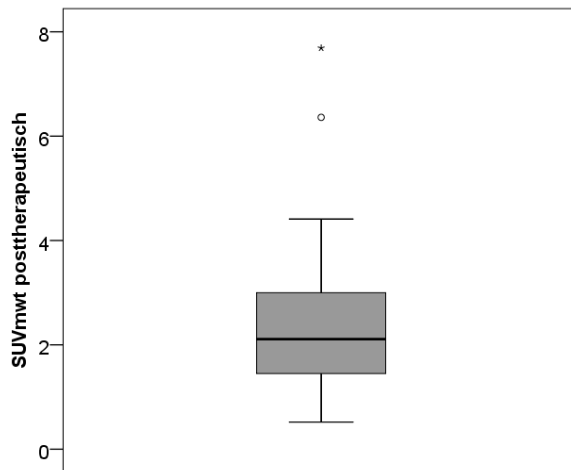


Abb. 6a: Posttherapeutischer SUVmwt

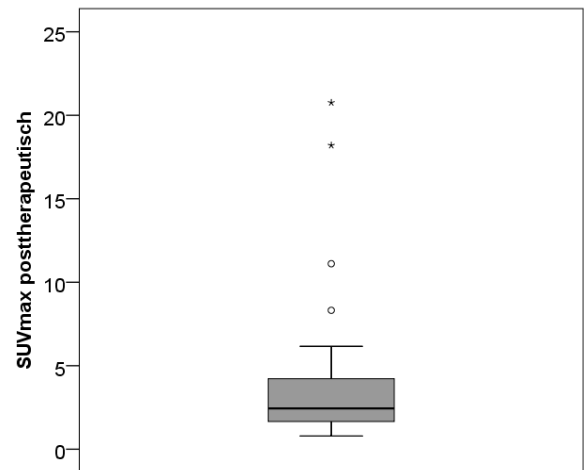


Abb. 6b: Posttherapeutischer SUVmax

**Abb. 6 a-b: Posttherapeutische SUV-Werte**

Mittels Boxplot wurden die posttherapeutischen SUV-Werte dargestellt

Der SUVmwt betrug posttherapeutisch im Mittel 2,51 (+/- 1,58). Der Median lag bei 2,11. Im Minimum war der SUVmwt bei 0,52, im Maximum bei 7,69. Der zweite Ausreißer kennzeichnet einen SUV bei 6,36.

Der SUVmax betrug posttherapeutisch im Mittel 4,29 (+/- 4,79). Der Median lag bei 2,44. Im Minimum war der SUVmax bei 0,79, im Maximum bei 20,76. Die anderen Ausreißer kennzeichnen einen SUV bei 18,2, 11,11 und 8,32.

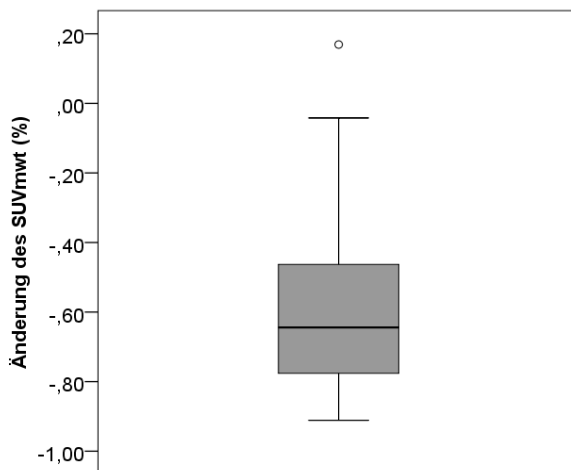


Abb. 7a: Prozentuale Änderung des SUVmwt

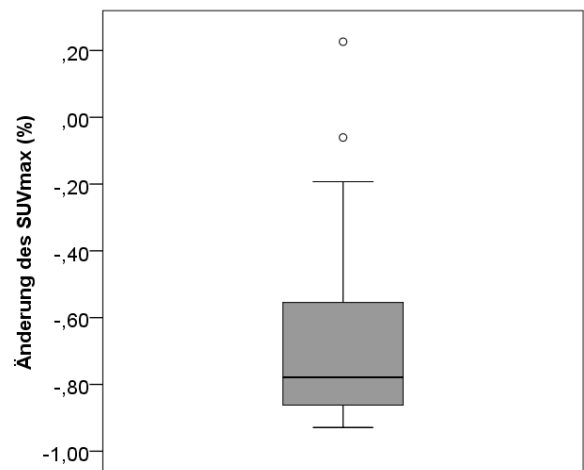


Abb. 7b: Prozentuale Änderung des SUVmax

**Abb. 7 a-b : Prozentuale Änderung der SUV-Werte**

Mittels Boxplot wurde die prozentuale Änderung der SUV-Werte graphisch dargestellt.

Die prozentuale Änderung des SUVmwt lag im Mittel bei -59,47% (+/- 25,98%), der Median betrug 64,42%. Bei einem Patienten stieg der SUVmwt um 16,91%, bei

einem weiteren Patienten war der prozentuale Abfall mit 4,19% deutlich niedriger als bei den anderen Patienten. Der größte prozentuale Abfall betrug 91,11%.

Die prozentuale Abnahme des SUVmax betrug im Mittel 66,46% (+/- 29,62%). Der Median lag bei -77,86%. Der höchste Abfall betrug 92,9%, bei einem Patienten stieg der SUVmax posttherapeutisch um 22,64%. Bei einem weiteren Patienten fiel der SUVmax mit 6,05% deutlich weniger als bei den meisten anderen.

### 3.4 Cutoff-Werte

	SUVmwT		SUVmax		Prozentuale Änderung des SUVmwT		Prozentuale Änderung des SUVmax	
	p-Wert	Cutoff	p-Wert	Cutoff	p-Wert	Cutoff	p-Wert	Cutoff
<b>Gesamtüberleben</b>	0,346	2,71	0,091	3,45	0,131	-78%	0,129	-55%
<b>Krankheitsspezifisches Überleben</b>	0,032	3	0,01	3,68	0,015	-32%	0,013	-52%
<b>Lokalrezidiv</b>	0,001	3,44	0,009	5,48	0,03	-43%	0,025	-52%
<b>Mediastinale Lymphknotenmetastasen</b>	0,055	3,2	0,055	5,48	0,059	-78%	0,04	-62%
<b>Fernmetastasen</b>	0,895	3	0,575	8,32	0,654	-31%	0,66	-21%
<b>Progressionsfreies Intervall</b>	0,261	3	0,12	4,64	0,062	-43%	0,081	-62%
<b>Ereignisfreies Intervall</b>	0,18	1,9	0,109	3,32	0,021	-78%	0,065	-62%

**Tab. 13: Übersicht über die errechneten Cutoff-Werte**

Mittels Maxstat-Test wurden die besten Cutoff-Werte für den posttherapeutischen SUVmwT, SUVmax und die prozentuale Veränderung des SUVmwT und SUVmax zur Unterscheidung von Patienten mit hohem Risiko und jenen mit niedrigem Risiko in Bezug auf unterschiedliche Einflussgrößen bestimmt.

Die obige Abb. zeigt die mittels Maxstat-Test ermittelten Cutoff-Werte. Hierbei wurde untersucht, ob man in Bezug auf die unterschiedlichen Einflussgrößen Cutoff-Werte für SUVmwT, SUVmax und deren prozentuale Änderung bestimmen konnte. Bezüglich des Gesamtüberlebens und des Vorkommens von Fernmetastasen konnte hinsichtlich SUVmwT, SUVmax und der prozentualen Änderung des SUVmwT sowie des SUVmax kein signifikanter Cutoff-Wert errechnet werden.

Für das krankheitsspezifische Überleben und das Lokalrezidiv ließ sich für alle vier Variablen ein signifikanter Cutoff-Wert bestimmen.



Hinsichtlich des Mediastinalrezidivs konnte man für den SUVmwt, SUVmax und die prozentuale Änderung des SUVmwt eine deutliche Tendenz feststellen, allerdings war nur der Cutoff-Wert für die prozentuale Änderung des SUVmax signifikant.

Für das progressionsfreie Intervall wurde bezüglich der prozentualen Änderung des SUVmwt und des SUVmax eine deutliche Tendenz erkennbar, wobei sich jedoch bei allen vier Variablen keine signifikanten Cutoff-Werte ergaben.

Des Weiteren konnte im Hinblick auf das ereignisfreie Intervall ein signifikanter Cutoff-Wert für die prozentuale Änderung des SUVmwt bestimmt werden, der Cutoff-Wert für die prozentuale Änderung des SUVmax zeigte eine deutliche Tendenz, wobei er jedoch nicht signifikant war. Zudem waren die beiden Cutoff-Werte für SUVmwt und SUVmax ebenfalls nicht signifikant.

### 3.5 Gesamtüberleben

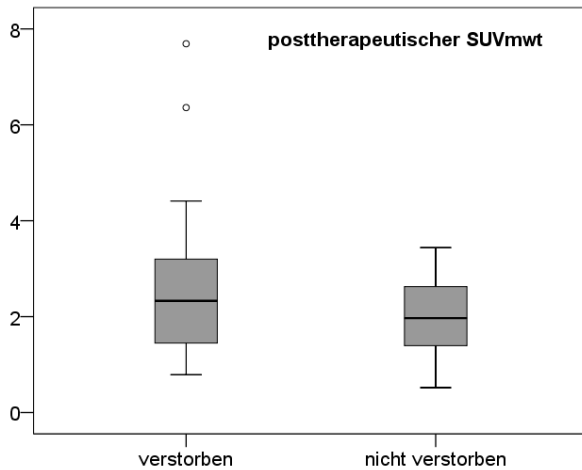


Abb. 8a

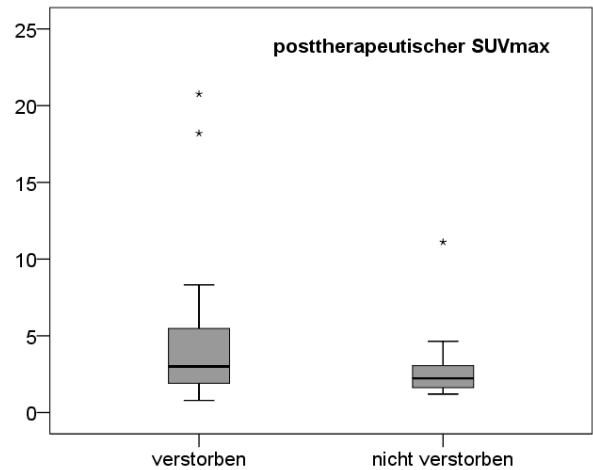


Abb. 8b

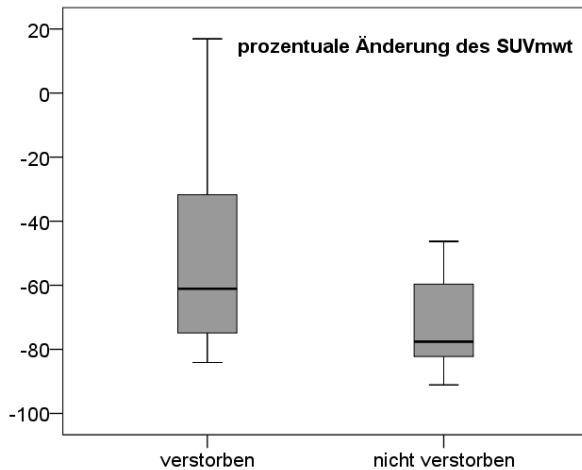


Abb. 8c

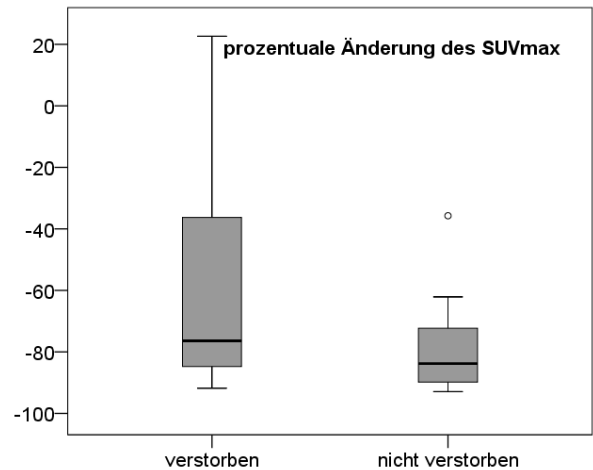


Abb. 8d

**Abb. 8a-c: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung hinsichtlich des Überlebens**

Die Patienten wurden in zwei Gruppen getrennt. Eine Gruppe umfasste alle während des Untersuchungszeitraumes verstorbenen Patienten, die andere Gruppe umfasste jene, die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebten.

Mittels Boxplot wurde der SUVmw (Abb. 8a), SUVmax (Abb. 8b), die prozentuale Änderung des SUVmw (Abb. 8c) und die prozentuale Änderung des SUVmax (Abb. 8d) in beiden Gruppen verglichen

	Verstorben	Nicht Verstorben
	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mittelwert +/- Standardabweichung
SUVmwT posttherapeutisch	2,83 +/- 1,82	2,00 +/- 0,96
SUVmax posttherapeutisch	5,02 +/- 5,62	3,10 +/- 2,84
Prozentuale Änderung des SUVmwT	-51,68% +/- 28,71%	-72,20% +/- 14,16%
Prozentuale Änderung des SUVmax	-59,51% +/- 33,74%	-77,81% +/- 17,11%

Tab. 14

	Signifikanz	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SUVmwT posttherapeutisch	0,178	0,824	0,596	-0,398	2,047
SUVmax posttherapeutisch	0,305	1,912	1,831	-1,844	5,669
Prozentuale Änderung des SUVmwT	0,016	20,52	8,002	4,077	36,964
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,064	18,30	9,480	1,171	37,774

Tab. 15

**Tab. 14-15: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung hinsichtlich des Überlebens**

Tab. 14 zeigt die zugehörigen Mittelwerte +/- Standardabweichung zu den Abb. 8 a-d.

Tab. 15 stellt die Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben dar und zeigt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der unterschiedlichen Variablen besteht.

In den Abb. 8 a-d wurden die verstorbenen mit den überlebenden Patienten bezüglich ihrer SUV-Werte verglichen. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte nur in Bezug auf die prozentuale Änderung des SUVmwT ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Der prozentuale Abfall des SUVmwT war bei den Überlebenden signifikant höher, als bei den Verstorbenen.

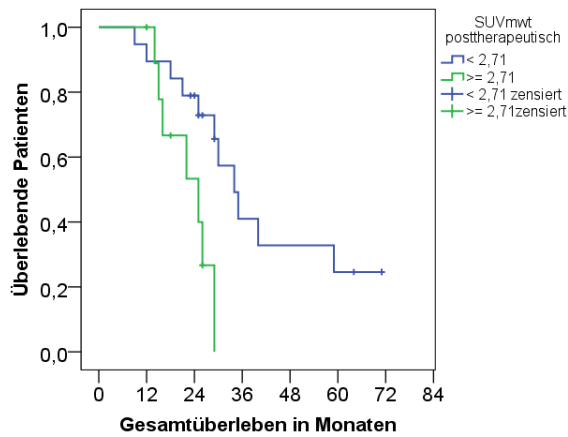


Abb. 9a

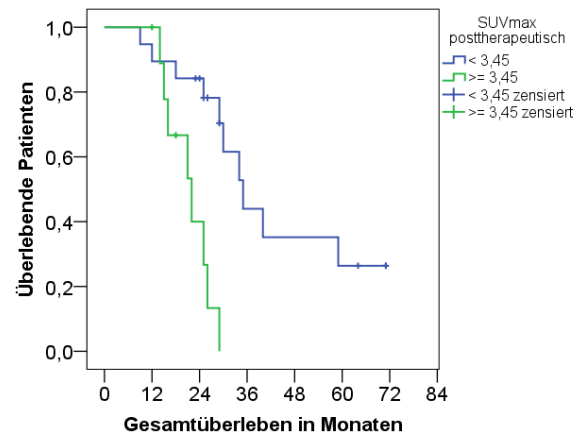


Abb. 9b

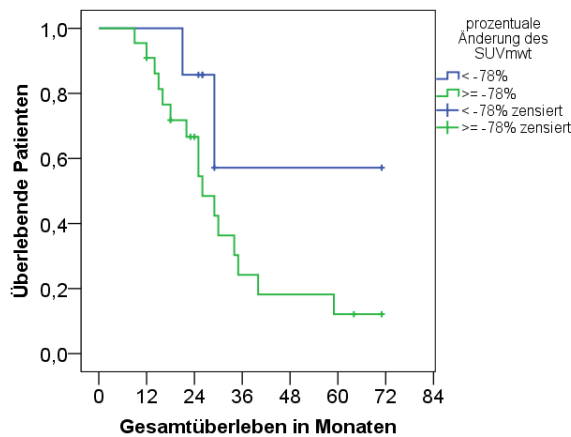


Abb. 9c

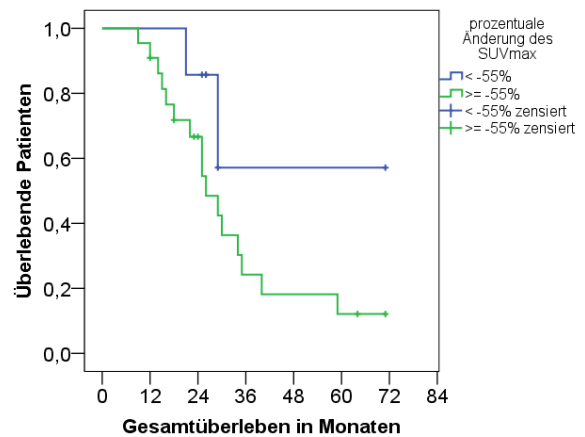


Abb. 9d

**Abb. 9 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmw und SUVmax, sowie deren prozentualer Änderung**

Im analysierten Kollektiv wurden die Patienten anhand des errechneten Cutoff-Wertes in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich ihres Überlebens verglichen. Die blaue Linie umfasst die Patienten mit Werten kleiner des Cutoffs, die grüne Linie umschreibt jene mit Werten größer oder gleich dem Cutoff.

	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Medianes Überleben +/- Standardfehler	Medianes Überleben +/- Standardfehler
SUVmwT posttherapeutisch	34 +/- 4,06 Mo.	25 +/- 5,87 Mo.
SUVmax posttherapeutisch	35 +/- 3,98 Mo.	22 +/- 3,91 Mo.
Prozentuale Änderung des SUVmwT	Nicht erreicht	26 +/- 3,38 Mo.
Prozentuale Änderung des SUVmax	Nicht erreicht	26 +/- 3,38 Mo.

**Tab. 16: Medianes Gesamtüberleben**

Mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 9 a-d) wurde das mediane Gesamtüberleben in beiden Patientengruppen verglichen

	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Schätzer +/- Standardfehler	Schätzer +/- Standardfehler
SUVmwT posttherapeutisch	78,9% +/- 9,4%	53,3% +/- 17,3%
SUVmax posttherapeutisch	84,2% +/- 8,4%	40% +/- 17,4%
Prozentuale Änderung des SUVmwT	85,7% +/- 13,2%	66,6% +/- 10,3%
Prozentuale Änderung des SUVmax	85,7% +/- 13,2%	66,6% +/- 10,3%

**Tab. 17: Schätzer für Gesamtüberleben nach 24 Monaten**

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 9 a-d) wurde untersucht, wie hoch der Schätzer für das kumulative Überleben in beiden Patientengruppen nach 24 Monaten war.

In den Abb. 9 a-d wurden die Patienten anhand des aus dem Maxstat-Test errechneten Cutoff-Wertes in zwei Gruppen unterteilt. Mittels Kaplan-Meier-Analyse wurde der prognostische Verlauf bezüglich der SUV-Werte verglichen. Die oberen Abbildungen lassen einen Trend erkennen, dass Patienten mit posttherapeutischen SUV-Werten unter dem Cutoff-Wert, bzw. mit größerem prozentualem SUV-Abfall ein tendenziell längeres Gesamtüberleben hatten, wobei hierfür keine statistische Signifikanz besteht. Der Schätzer für das kumulative Überleben (Tab. 17) zeigt, wie viel Prozent der Patienten in beiden Gruppen nach 24 Monaten überlebt haben. In der Patientengruppe mit Werten kleiner dem Cutoff war das Überleben tendenziell höher als in der anderen Gruppe.

	Sig.	Exp (B)	95% Konfidenzintervall für Exp (B)	
			Untergrenze	Obergrenze
SUVmwT posttherapeutisch	0,016	1,405	1,065	1,854
SUVmax posttherapeutisch	0,012	1,118	1,025	1,219
Prozentuale Änderung des SUVmwT	0,009	1,121	1,029	1,221
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,003	1,300	1,095	1,544

**Tab. 18: Risikoverhältnis für Gesamtüberleben**

Im analysierten Kollektiv wurde mittels Cox-Regression die Hazard Ratio in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmwT, SUVmax, die prozentuale Änderung des SUVmwT, sowie des SUVmax hinsichtlich des Gesamtüberlebens bestimmt. Hierbei wurde untersucht, wie sich das Risiko bei einer SUV-Änderung um eine Einheit bzw. um 10%, ändert.

In Tab. 18 wurde untersucht, ob der posttherapeutische SUV bzw. dessen prozentuale Änderung einen Effekt auf das Gesamtüberleben hat. Es ergab sich ein signifikant höheres Risiko, je höher der posttherapeutische SUV bzw. je niedriger dessen prozentuale Änderung war. So konnte man nachweisen, dass ein um eine Einheit höherer posttherapeutischer SUVmwt bzw. SUVmax ein um 40,5% bzw. 11,8% höheres Risiko bedeutete. Eine Änderung des SUVmwt bzw. SUVmax um 10% war mit einem um 12,1% bzw. 30% höheren Risiko verbunden

### 3.6 Krankheitsspezifisches Überleben

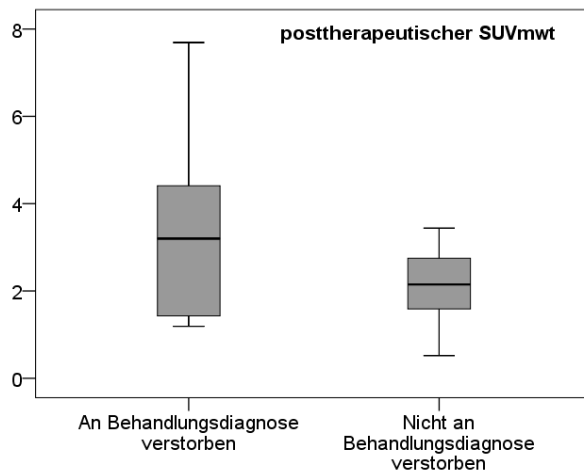


Abb. 10a

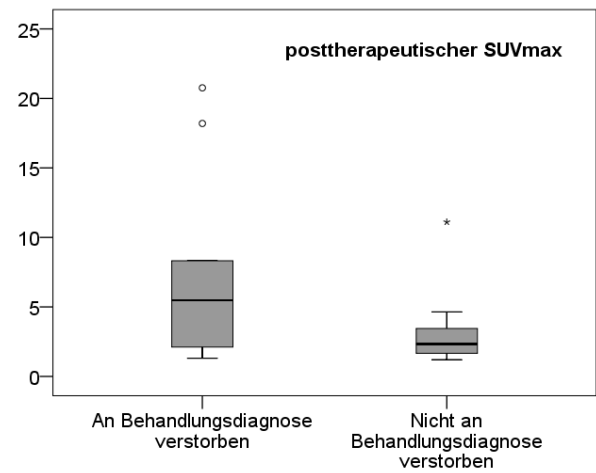


Abb. 10b

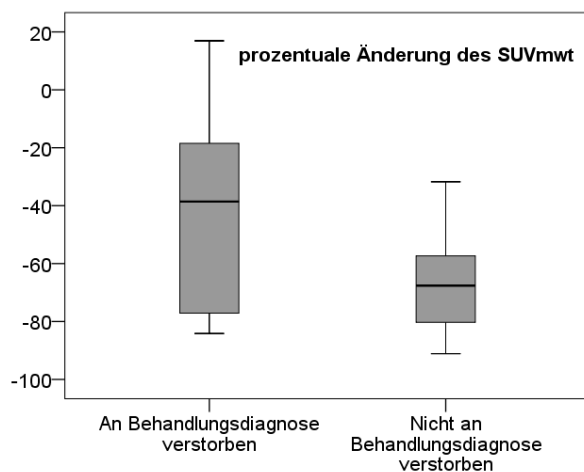


Abb. 10c

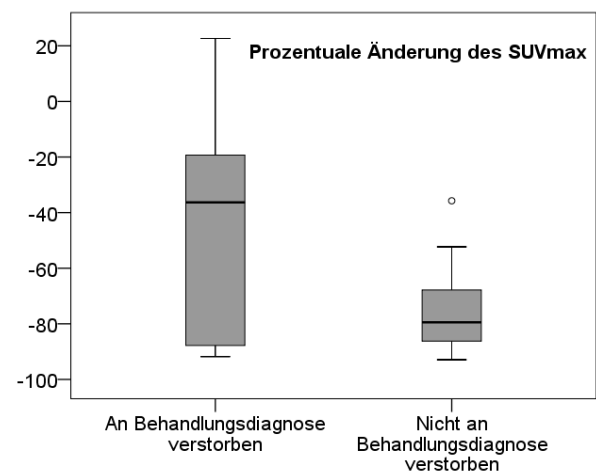


Abb. 10d

#### Abb. 10 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens

Die Patienten wurden in zwei Gruppen getrennt. Eine Gruppe umfasste alle Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes an ihrer Behandlungsdiagnose verstorben sind. Die andere Gruppe umfasste die Patienten, die entweder eine andere Todesursache hatten, oder am Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebten. Mittels Boxplot wurde der SUVmt (Abb. 10a), SUVmax (Abb. 10b), die prozentuale Änderung des SUVmt (Abb. 10c) und die prozentuale Änderung des SUVmax (Abb. 10d) in beiden Gruppen verglichen.

	An Behandlungsdiagnose verstorben	Nicht an Behandlungsdiagnose verstorben
	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mittelwert +/- Standardabweichung
SUVmw posttherapeutisch	3,53 +/- 2,33	2,13 +/- 0,83
SUVmax posttherapeutisch	7,57 +/- 7,16	2,97 +/- 2,27
Prozentuale Änderung des SUVmw	-43,47% +/- 37,19%	-66,36% +/- 16,05%
Prozentuale Änderung des SUVmax	-44,69% +/- 42,16%	-75,95% +/- 15,60%

**Tab. 19**

	Signifikanz	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SUVmw posttherapeutisch	0,113	1,402	0,800	-0,406	3,210
SUVmax posttherapeutisch	0,094	4,597	2,446	-0,953	10,148
Prozentuale Änderung des SUVmw	0,109	22,892	12,963	6,189	51,973
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,009	31,273	11,062	8,491	54,055

**Tab. 20**

**Tab. 19-20: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens**

Tab. 19 zeigt die zugehörigen Mittelwerte +/- Standardabweichung zu den Abb. 10 a-d.

Tab. 20 stellt die Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben dar und zeigt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der unterschiedlichen Variablen besteht.

In den Abb. 10 a-d wurden die Patienten, die an ihrer Behandlungsdiagnose verstorben sind, mit den restlichen Patienten des Kollektivs hinsichtlich ihrer posttherapeutischen SUV-Werte verglichen.

Es bestand ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den prozentualen Abfall des SUVmax zwischen der Gruppe der an ihrer Behandlungsdiagnose Verstorbenen und dem Rest des Kollektivs. Bei ersteren war der prozentuale Abfall signifikant niedriger.



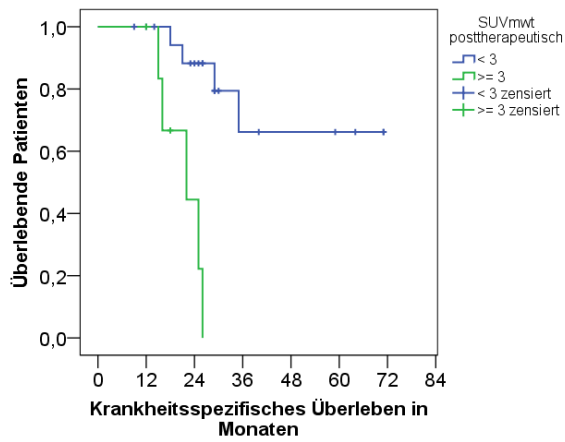


Abb. 11a

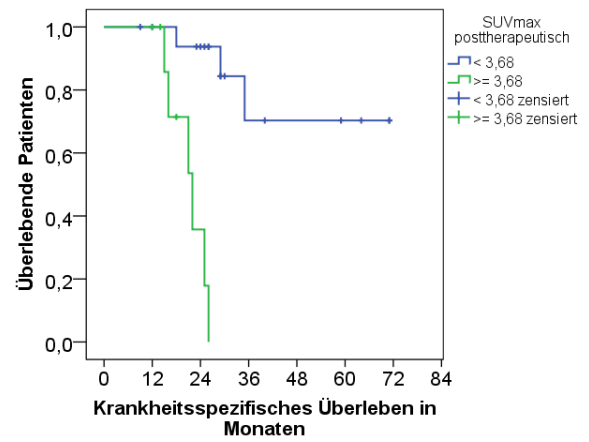


Abb. 11b

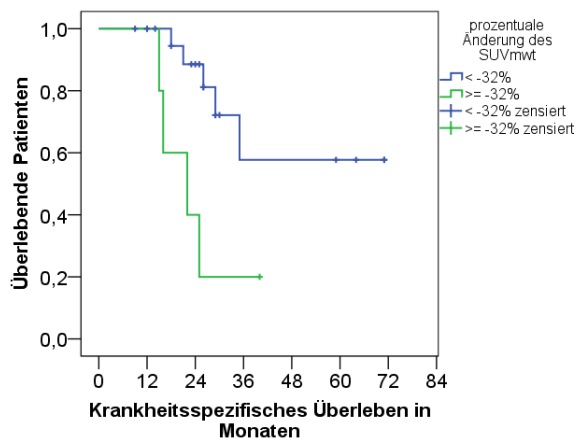


Abb. 11c

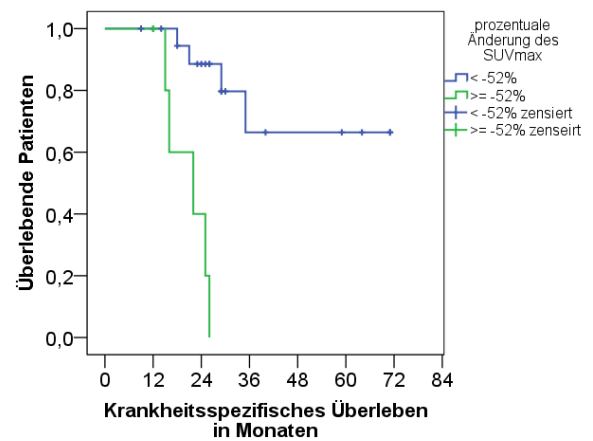


Abb. 11d

**Abb. 11 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmwT und SUVmax, sowie deren prozentualer Änderung**

Im analysierten Kollektiv wurden die Patienten anhand des errechneten Cutoff-Wertes in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich ihres krankheitsspezifischen Überlebens verglichen. Die blaue Linie umfasst die Patienten mit Werten kleiner des Cutoffs, die grüne Linie umschreibt jene mit Werten größer oder gleich dem Cutoff.

	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Medianes Überleben +/- Standardfehler	Medianes Überleben +/- Standardfehler
SUVmwT posttherapeutisch	Nicht erreicht	22 +/- 6,00 Mo.
SUVmax posttherapeutisch	Nicht erreicht	22 +/- 3,33 Mo.
Prozentuale Änderung des SUVmwT	Nicht erreicht	22 +/- 6,57 Mo.
Prozentuale Änderung des SUVmax	Nicht erreicht	22 +/- 6,57 Mo.

**Tab. 21: Medianes krankheitsspezifisches Überleben**

Mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 11 a-d) wurde das mediane krankheitsspezifische Überleben in beiden Patientengruppen verglichen.

	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Schätzer +/- Standardfehler	Schätzer +/- Standardfehler
SUV mwT posttherapeutisch	88,2% +/- 7,8%	44,4% +/- 22,2%
SUV max posttherapeutisch	93,8% +/- 6,1%	35,7% +/- 19,8%
Prozentuale Veränderung des SUVmwT	88,5% +/- 7,6%	40% +/- 21,9%
Prozentuale Veränderung des SUVmax	88,5% +/- 7,6%	40% +/- 21,9%

**Tab. 22: Schätzer für krankheitsspezifisches Überleben nach 24 Monaten**

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 11 a-d) wurde untersucht, wie hoch der Schätzer für das krankheitsspezifische Überleben in beiden Patientengruppen nach 24 Monaten war.

In den Abb. 11 a-d wurden die Patienten anhand des aus dem Maxstat-Test ermittelten Cutoff-Wertes in zwei Gruppen unterteilt. Mittels Kaplan-Meier-Analyse wurde der prognostische Verlauf hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens in beiden Gruppen verglichen. Aus den Abbildungen wird erkennbar, dass ein deutlicher Unterschied bezüglich des Überlebens besteht. Patienten mit SUVmwT-, bzw. SUVmax-Werten < 3 bzw. 3,68, oder Patienten mit einem prozentualen Abfall des SUVmwT bzw. SUVmax über 32% bzw. 52% hatten eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit höheren posttherapeutischen SUV-Werten oder geringem prozentualen SUV-Abfall.

Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der Schätzer für das krankheitsspezifische Überleben (Tab. 22) zeigt, dass zwei Jahre nach der Stereotaxiebehandlung in der Gruppe der Patienten mit kleineren SUV-Werten bzw. größerem prozentualen Abfall des SUV deutlich mehr Menschen überlebt hatten als in der anderen Gruppe. So wurde der Median für das krankheitsspezifische Überleben in dieser Gruppe nicht erreicht, während er bei den anderen bei etwa 22 Monaten lag.

	Sig.	Exp (B)	95% Konfidenzintervall für Exp (B)	
			Untergrenze	Obergrenze
SUVmwt	0,007	1,568	1,128	2,180
SUVmax	0,002	1,168	1,056	1,292
Prozentuale Änderung des SUVmwt	0,028	1,373	1,035	1,822
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,001	1,569	1,200	2,052

**Tab. 23: Risikoverhältnis für krankheitsspezifisches Überleben**

Im analysierten Kollektiv wurde mittels Cox-Regression die Hazard Ratio in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmwt, SUVmax, die prozentuale Änderung des SUVmwt, sowie des SUVmax hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens bestimmt. Hierbei wurde untersucht, wie sich das Risiko bei einer SUV-Änderung um eine Einheit bzw. um 10%, ändert.

Mittels Cox-Regression konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Höhe des posttherapeutischen SUV, bzw. die Höhe der prozentualen Änderung einen signifikanten Effekt auf das Risiko für das krankheitsspezifische Überleben hatte. Ein um eine Einheit höherer posttherapeutischer SUVmwt, bzw. SUVmax erhöhte das Risiko, an der Erkrankung zu versterben, um 56,8% bzw. 16,8%. Eine Änderung des SUVmwt bzw. SUVmax um 10% veränderte das Risiko um 37,3% bzw. 56,9%.

### 3.7 Lokalrezidiv

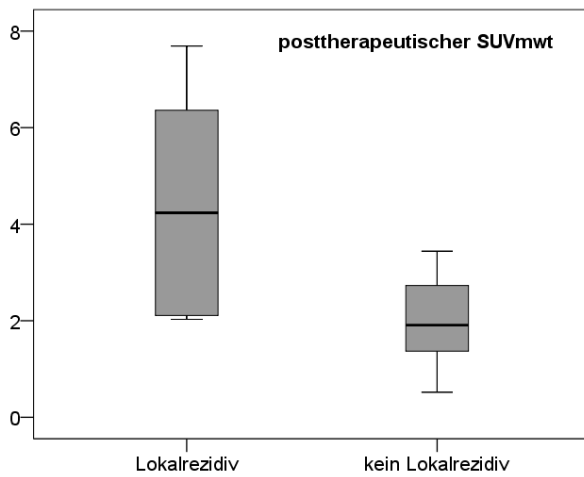


Abb. 12a

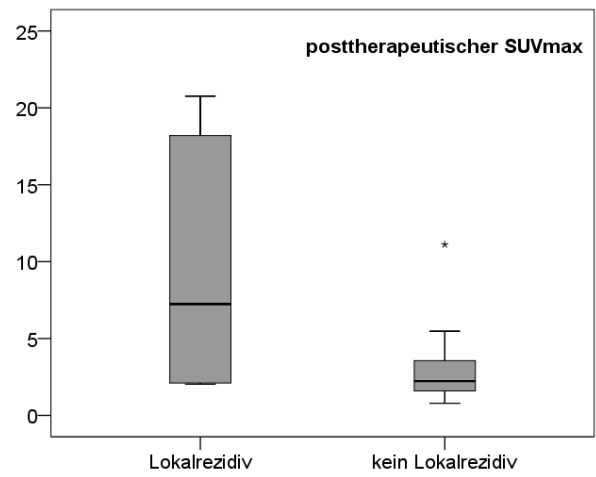


Abb. 12b

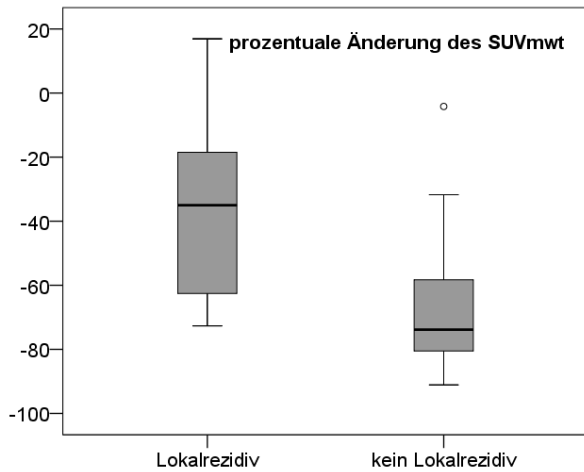


Abb. 12c

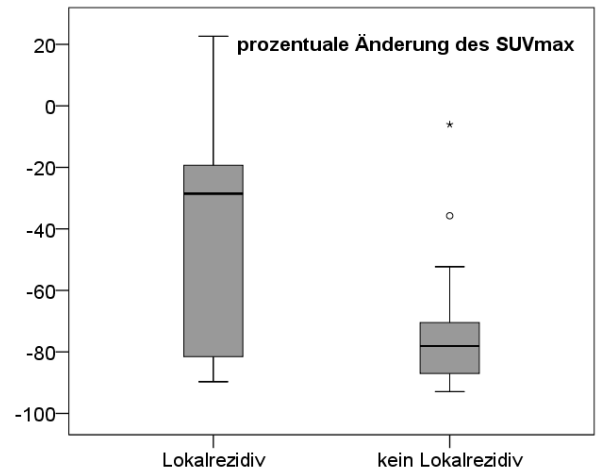


Abb. 12d

**Abb. 12 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Lokalrezidiv**

Die Patienten wurden in zwei Gruppen getrennt. Eine Gruppe umfasste alle Patienten mit Lokalrezidiv, die andere Gruppe umfasste jene ohne Lokalrezidiv.

Mittels Boxplot wurde der SUVmw (Abb. 12a), SUVmax (Abb. 12b), die prozentuale Änderung des SUVmw (Abb. 12c) und die prozentuale Änderung des SUVmax (Abb. 12d) in beiden Gruppen verglichen.

	Lokalrezidiv	Kein Lokalrezidiv
	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mittelwert +/- Standardabweichung
SUVmwT posttherapeutisch	4,44 +/- 2,26	2,01 +/- 0,86
SUVmax posttherapeutisch	9,60 +/- 8,07	2,91 +/- 2,18
Prozentuale Änderung des SUVmwT	-34,47% +/- 32,15%	-65,99% +/- 20,23%
Prozentuale Änderung des SUVmax	-37,50% +/- 42,17%	-74,01% +/- 20,60%

Tab. 24

	Signifikanz	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SUVmwT posttherapeutisch	0,046	2,435	0,942	0,065	4,804
SUVmax posttherapeutisch	0,098	6,690	3,325	-1,762	15,142
Prozentuale Änderung des SUVmwT	0,006	31,516	10,502	9,968	53,064
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,088	36,510	17,744	-7,595	80,615

Tab. 25

**Tab. 24-25: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Lokalrezidiv**

Tab. 24 zeigt die zugehörigen Mittelwerte +/- Standardabweichung zu den Abb. 12 a-d.

Tab. 25 stellt die Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben dar und zeigt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der unterschiedlichen Variablen besteht.

In den Abb. 12 a-d wurden die Patienten mit und ohne Lokalrezidiv bezüglich ihrer posttherapeutischen SUV-Werte verglichen.

Die Unterschiede des posttherapeutischen SUVmwT und dessen prozentualer Abfall zwischen beiden Gruppen waren signifikant. Der prozentuale Abfall des SUVmwT war bei Patienten mit Lokalrezidiv deutlich niedriger, der gemessene SUVmwT war in dieser Gruppe posttherapeutisch deutlich höher als bei Patienten ohne Lokalrezidiv.

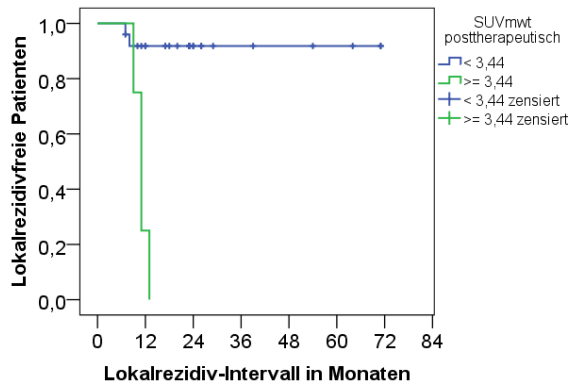


Abb. 13a

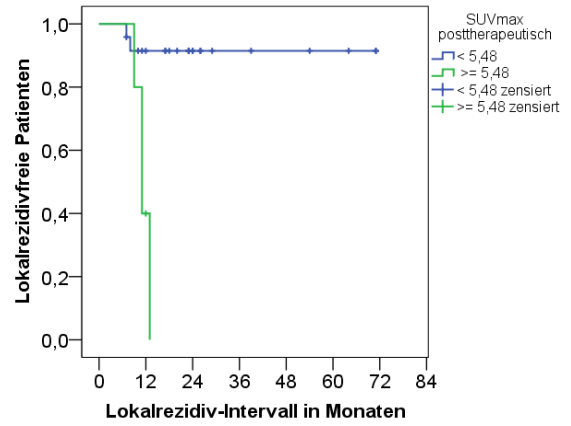


Abb. 13b

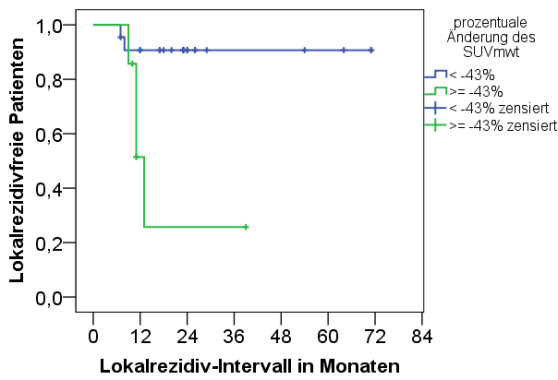


Abb. 13c

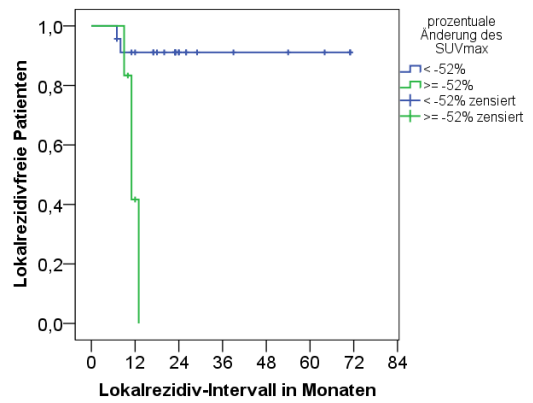


Abb. 13d

**Abb. 13 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des lokalrezidivfreien Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmwT und SUVmax, sowie deren prozentualer Änderung**

Im analysierten Kollektiv wurden die Patienten anhand des errechneten Cutoff-Wertes in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich ihres lokalrezidivfreien Überlebens verglichen. Die blaue Linie umfasst die Patienten mit Werten kleiner des Cutoffs, die grüne Linie umschreibt jene mit Werten größer oder gleich dem Cutoff

	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Medianes Überleben +/- Standardfehler	Medianes Überleben +/- Standardfehler
SUVmwT posttherapeutisch	Nicht erreicht	11 +/- 0,87 Mo.
SUVmax posttherapeutisch	Nicht erreicht	11 +/- 1,1 Mo
Prozentuale Änderung des SUVmwT	Nicht erreicht	13 +/- 1,39 Mo.
Prozentuale Änderung des SUVmax	Nicht erreicht	11 +/- 1,07 Mo.

**Tab. 26: Medianes lokalrezidivfreies Überleben**

Mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 13 a-d) wurde das mediane lokalrezidivfreie Überleben in beiden Patientengruppen verglichen.

	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Schätzer +/- Standardfehler	Schätzer +/- Standardfehler
SUV mwT posttherapeutisch	91,8% +/- 5,5%	25% +/- 21,7%
SUV max posttherapeutisch	91,5% +/- 5,8%	40% +/- 21,9%
Prozentuale Veränderung des SUVmwT	90,7% +/- 6,3%	51,4% +/- 20,4%
Prozentuale Veränderung des SUVmax	91,11% +/- 6%	41,7% +/- 22,2%

**Tab. 27: Schätzer für lokalrezidivfreies Überleben nach 12 Monaten**

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 13 a-d) wurde untersucht, wie hoch der Schätzer für das lokalrezidivfreie Überleben in beiden Patientengruppen nach 12 Monaten war.

In den Abb. 13 a-d wurden die Patienten anhand des aus dem Maxstat-Test ermittelten Cut-off-Wertes in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich des Rezidivauftritts mittels Kaplan-Meier-Analyse verglichen. Dabei wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven deutlich. Bei Patienten mit SUVmwT-, bzw. SUVmax-Werten < 3,44, bzw. 5,48 oder einem prozentualen Abfall des SUVmwT, bzw. SUVmax größer 43%, bzw. 52% traten signifikant weniger Lokalrezidive auf als bei Patienten mit hohen SUV-Werten oder geringem prozentualen Abfall des SUV.

Dies wird auch anhand des Schätzers für rezidivfreies Überleben nach einem Jahr deutlich, denn in der Patientengruppe mit prognostisch günstigeren SUV-Werten waren zu dieser Zeit etwa 91% ohne Rezidiv, während in der anderen Gruppe schon mindestens die Hälfte der Patienten betroffen war. Das mediane lokalrezidivfreie Überleben wurde bei den Patienten mit niedrigen SUV-Werten aufgrund des günstigen Kurvenverlaufs nicht erreicht, in der anderen Gruppe lag es bei elf (Abb. 13 a, b, d) bzw. 13 Monaten (Abb. 13c).

	Sig.	Exp (B)	95% Konfidenzintervall für Exp (B)	
			Untergrenze	Obergrenze
SUVmwat posttherapeutisch	0,005	1,652	1,160	2,351
SUVmax posttherapeutisch	0,013	1,147	1,030	1,279
Prozentuale Änderung des SUVmwat	0,029	1,100	1,010	1,198
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,014	1,295	1,053	1,591

**Tab. 28: Risikoverhältnis für lokalrezidivfreies Überleben**

Im analysierten Kollektiv wurde mittels Cox-Regression die Hazard Ratio in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmwat, SUVmax, die prozentuale Änderung des SUVmwat, sowie des SUVmax hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens bestimmt. Hierbei wurde untersucht, wie sich das Risiko bei einer SUV-Änderung um eine Einheit bzw. um 10%, ändert.

Die Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass die Höhe des posttherapeutischen SUVs und dessen prozentuale Änderung einen signifikanten Einfluss auf das Risiko hinsichtlich des Lokalrezidivauftretens hatten. Eine Erhöhung des posttherapeutischen SUVmwat, bzw. SUVmax um eine Einheit, bedeutete eine Risikoerhöhung um 65,2%, bzw. 14,7%. Eine Änderung des SUVmwat bzw. SUVmax um 10% veränderte das Risiko um 10% bzw. 29,5%.



### 3.8 Mediastinalrezidiv

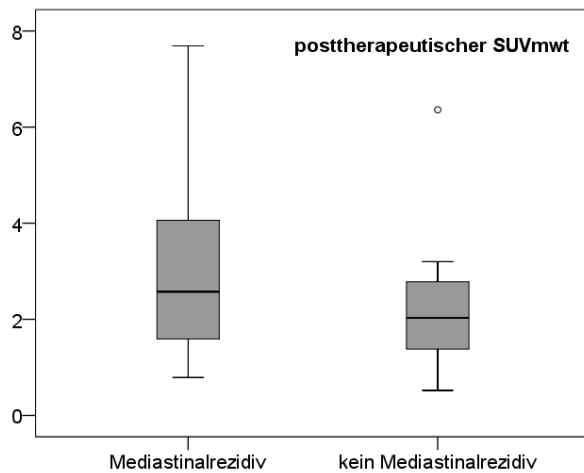


Abb. 14a

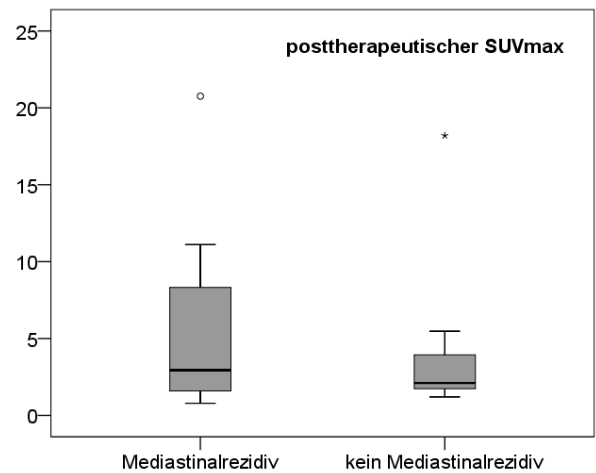


Abb. 14b

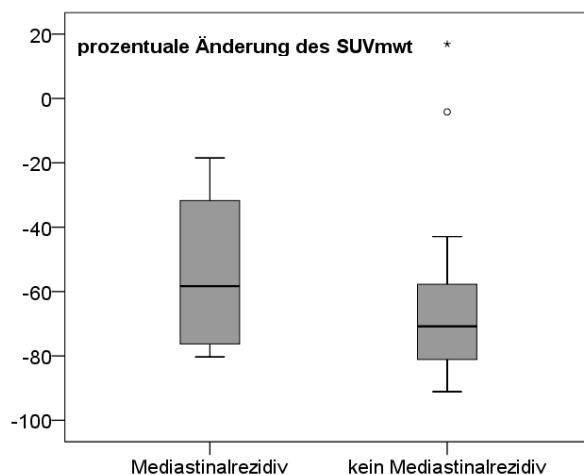


Abb. 14c

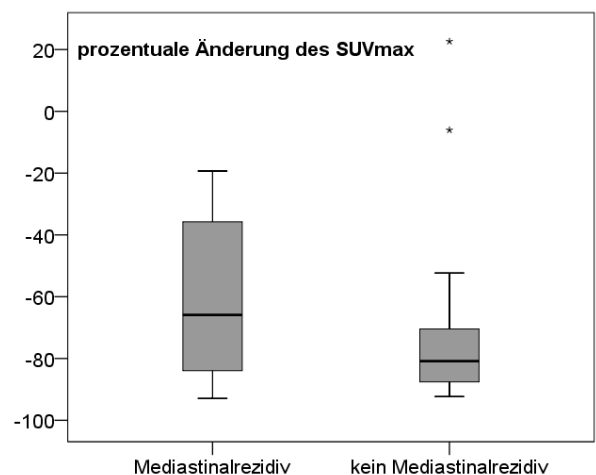


Abb. 14d

**Abb. 14 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Mediastinalrezidiv**

Die Patienten wurden in zwei Gruppen getrennt. Eine Gruppe umfasste alle Patienten mit Mediastinalrezidiv, die andere Gruppe umfasste jene ohne Mediastinalrezidiv. Mittels Boxplot wurde der SUVmw (Abb. 14a), SUVmax (Abb. 14b), die prozentuale Änderung des SUVmw (Abb. 14c) und die prozentuale Änderung des SUVmax (Abb. 14d) in beiden Gruppen verglichen.

	Mediastinalrezidiv	Kein Mediastinalrezidiv
	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mittelwert +/- Standardabweichung
SUVmw posttherapeutisch	3,05 +/- 2,00	2,23 +/- 1,28
SUVmax posttherapeutisch	5,84 +/- 6,22	3,47 +/- 3,78
Prozentuale Änderung des SUVmw	-54,42% +/- 22,72%	-62,12% +/- 27,75%
Prozentuale Änderung des SUVmax	-58,54% +/- 28,52%	-70,62% +/- 30,09%

Tab. 29

	Signifikanz	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SUVmw posttherapeutisch	0,187	0,825	0,609	-0,425	2,075
SUVmax posttherapeutisch	0,211	2,371	1,851	-1,427	6,169
Prozentuale Änderung des SUVmw	0,459	7,679	10,229	-13,310	28,668
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,305	12,081	11,554	-11,663	35,825

Tab. 30

**Tab. 29-30: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Mediastinalrezidiv**

Tab. 29 zeigt die zugehörigen Mittelwerte +/- Standardabweichung zu den Abb. 14 a-d.

Tab. 30 stellt die Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben dar und zeigt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der unterschiedlichen Variablen besteht.

In den Abb. 14 a-d wurden die Patienten mit und ohne Mediastinalrezidiv hinsichtlich ihrer posttherapeutischen SUV-Werte verglichen. Beim Vergleich der SUV-Werte von Patienten mit und ohne Mediastinalrezidiv konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

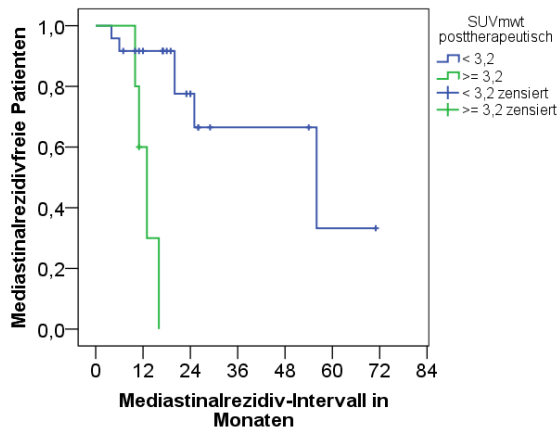


Abb. 15a

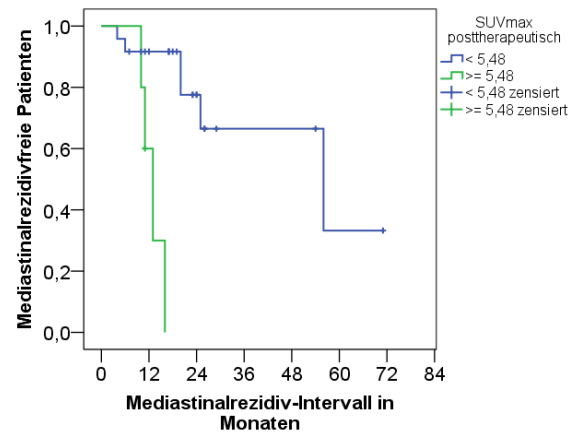


Abb. 15b

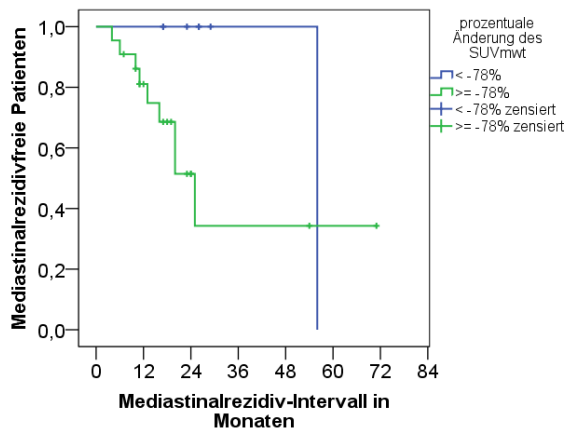


Abb. 15c

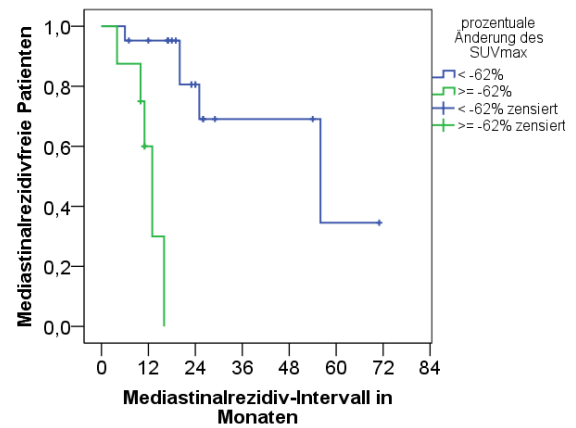


Abb. 15d

**Abb. 15 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des mediastinalrezidivfreien Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmw und SUVmax, sowie deren prozentualer Änderung**

Im analysierten Kollektiv wurden die Patienten anhand des errechneten Cutoff-Wertes in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich ihres mediastinalrezidivfreien Überlebens verglichen. Die blaue Linie umfasst die Patienten mit Werten kleiner des Cutoffs, die grüne Linie umschreibt jene mit Werten größer oder gleich dem Cutoff.

	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Medianes Überleben +/- Standardfehler	Medianes Überleben +/- Standardfehler
SUVmw posttherapeutisch	56 +/- 22,81 Mo.	13 +/- 1,59 Mo.
SUVmax posttherapeutisch	56 +/- 22,81 Mo.	13 +/- 1,59 Mo.
Prozentuale Änderung des SUVmw	56 Mo.	25 +/- 4,35 Mo.
Prozentuale Änderung des SUVmax	56 +/- 22,78 Mo.	13 +/- 1,54 Mo.

**Tab. 31: Medianes mediastinalrezidivfreies Überleben**

Mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 15 a-d) wurde das mediane mediastinalrezidivfreie Überleben bei der Patientengruppen verglichen

	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Schätzer +/- Standardfehler	Schätzer +/- Standardfehler
SUVmw posttherapeutisch	91,7% +/- 5,6%	60% +/- 21,9%
SUVmax posttherapeutisch	91,7% +/- 5,6%	60% +/- 21,9%
Prozentuale Veränderung des SUVmw	100%	81,1% +/- 8,6%
Prozentuale Veränderung des SUVmax	95,2% +/- 4,6%	60% +/- 18,2%

**Tab. 32: Schätzer für mediastinalrezidivfreies Überleben nach 12 Monaten**

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 15 a-d) wurde untersucht, wie hoch der Schätzer für das mediastinalrezidivfreie Überleben in beiden Patientengruppen nach 12 Monaten war.

Das mediastinalrezidivfreie Überleben wurde ebenfalls in Bezug auf die posttherapeutischen SUV-Werte, bzw. deren prozentuale Änderung verglichen. Hierzu wurden die Patienten mittels des aus dem Maxstat-Test errechneten Cutoff-Wertes in zwei Gruppen unterteilt und anhand der Kaplan-Meier-Analyse verglichen. Es ließ sich eine sehr starke Tendenz hinsichtlich dessen darstellen, dass in der Gruppe mit SUVmw-, bzw SUVmax-Werten unter 3,2, bzw. 5,48 deutlich weniger Lymphknotenmetastasen auftraten, als in der Gruppe mit höheren SUV-Werten. Das Signifikanzniveau wurde allerdings nicht erreicht. Das mediane mediastinalrezidivfreie Überleben betrug in der Gruppe mit prognostisch günstigeren SUV-Werten etwa 56 Monate, wohingegen es bei den anderen Patienten bei nur etwa 13 Monaten lag. Der Schätzer für mediastinalrezidivfreies Überleben in Tab. 32 macht dies ebenfalls deutlich.

In Bezug auf die prozentuale Änderung des SUVs war ebenfalls festzustellen, dass bei Patienten mit einem Abfall des SUVmw, bzw. SUVmax über 78% bzw. 62% eine deutlich bessere Prognose mit einem geringeren Auftreten von Lymphknotenmetastasen bestand. Dieser Unterschied war für die prozentuale Änderung des SUVmax signifikant, für den SUVmw lag der Wert leicht unter dem Signifikanzniveau. Hinsichtlich der prozentualen Änderung des SUVmw lag das mediane mediastinalrezidivfreie Überleben in der prognostisch begünstigten Gruppe bei etwa 56 Monaten, bei den anderen Patienten betrug es 25 Monaten. Bezüglich der

Änderung des SUVmax hatte das mediane Überleben in der einen Gruppe einen Wert von 56 Monaten, während es in der anderen Gruppe nur bei 13 Monaten lag. Dieser Unterschied lässt sich ebenfalls anhand des Schätzers aus Tab. 32 erschließen.

	Sig.	Exp (B)	95% Konfidenzintervall für Exp (B)	
			Untergrenze	Obergrenze
SUVmwt posttherapeutisch	0,014	1,595	1,099	2,315
SUVmax posttherapeutisch	0,017	1,155	1,026	1,300
Prozentuale Änderung des SUVmwt	0,287	1,065	0,948	1,196
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,013	1,321	1,060	1,646

**Tab. 33: Risikoverhältnis für mediastinalrezidivfreies Überleben**

Im analysierten Kollektiv wurde mittels Cox-Regression die Hazard Ratio in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmwt, SUVmax, die prozentuale Änderung des SUVmwt, sowie des SUVmax hinsichtlich des mediastinalrezidivfreien Überlebens bestimmt. Hierbei wurde untersucht, wie sich das Risiko bei einer SUV-Änderung um eine Einheit bzw. um 10%, ändert.

In Tab. 33 wurde der Effekt des posttherapeutischen SUVs und dessen prozentualer Änderung auf das mediastinalrezidivfreie Überleben untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass der posttherapeutische SUVmwt und SUVmax, sowie die prozentuale Änderung des SUVmax einen signifikanten Effekt auf das mediastinalrezidivfreie Überleben hatten. Eine Erhöhung des posttherapeutischen SUVmwt, bzw. SUVmax um eine Einheit, bedeutete eine Risikoerhöhung um 59,5%, bzw. 15,5%. Eine Änderung des SUVmax um 10% veränderte das Risiko um 32,1%.

### 3.9 Fernmetastasen

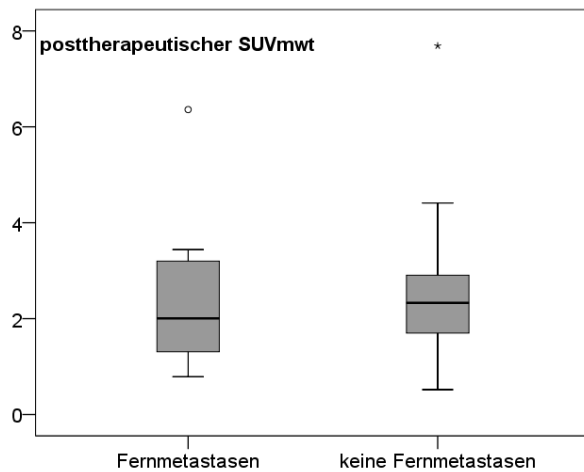


Abb. 16a

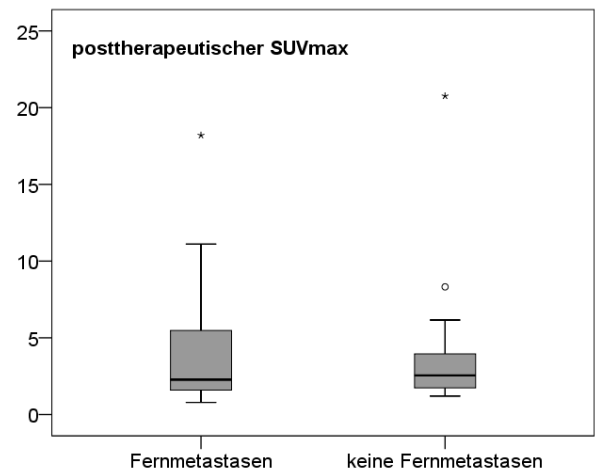


Abb. 16b

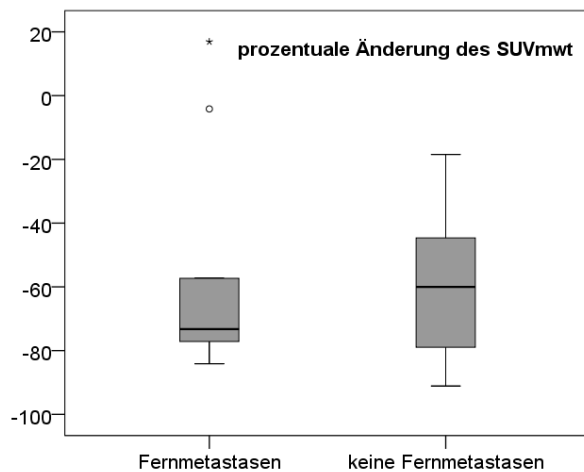


Abb. 16c

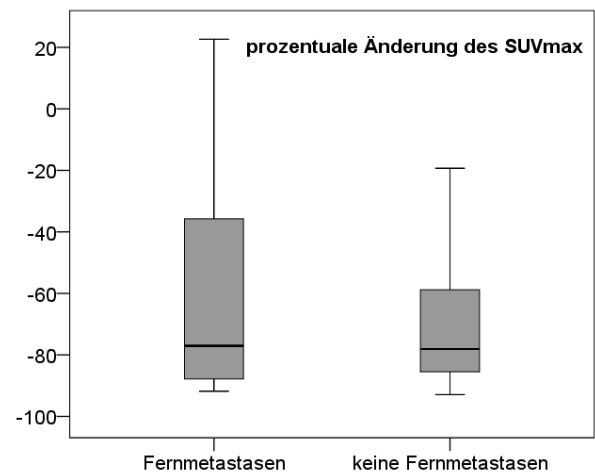


Abb. 16d

**Abb. 16 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Fernmetastasen**

Die Patienten wurden in zwei Gruppen getrennt. Eine Gruppe umfasste alle Patienten mit Fernmetastasen, die andere Gruppe umfasste jene ohne Fernmetastasen. Mittels Boxplot wurde der SUVmw (Abb. 16a), SUVmax (Abb. 16b), die prozentuale Änderung des SUVmw (Abb. 16c) und die prozentuale Änderung des SUVmax (Abb. 16d) in beiden Gruppen verglichen.

	Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen
	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mittelwert +/- Standardabweichung
SUVmw posttherapeutisch	2,42 +/- 1,63	2,56 +/- 1,60
SUVmax posttherapeutisch	4,93 +/- 5,57	3,95 +/- 4,46
Prozentuale Änderung des SUVmw	-57,45% +/- 34,87%	-60,53% +/- 20,94%
Prozentuale Änderung des SUVmax	-59,96% +/- 39,90%	-69,87% +/- 23,10%

Tab. 34

	Signifikanz	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SUVmw posttherapeutisch	0,819	-0,146	0,629	-1,436	1,145
SUVmax posttherapeutisch	0,611	0,977	1,896	-2,915	4,870
Prozentuale Änderung des SUVmw	0,768	3,075	10,319	-18,097	24,247
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,482	9,914	13,683	-19,828	39,655

Tab. 35

**Tab. 34-35: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Fernmetastasen**

Tab. 34 zeigt die zugehörigen Mittelwerte +/- Standardabweichung zu den Abb. 16 a-d.

Tab. 35 stellt die Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben dar und zeigt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der unterschiedlichen Variablen besteht.

In den Abb. 16 a-d wurden Patienten mit und ohne Fernmetastasen bezüglich ihrer posttherapeutischen SUV-Werte verglichen. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

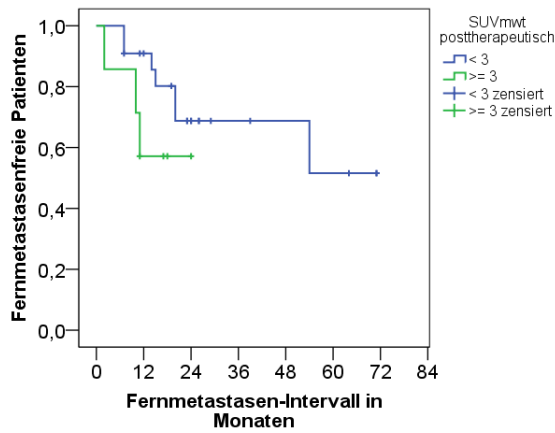


Abb. 17a

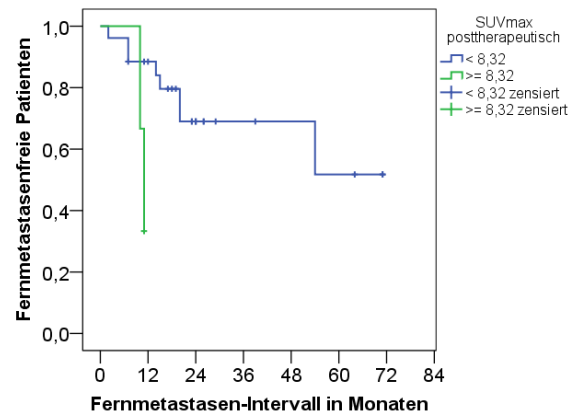


Abb. 17b

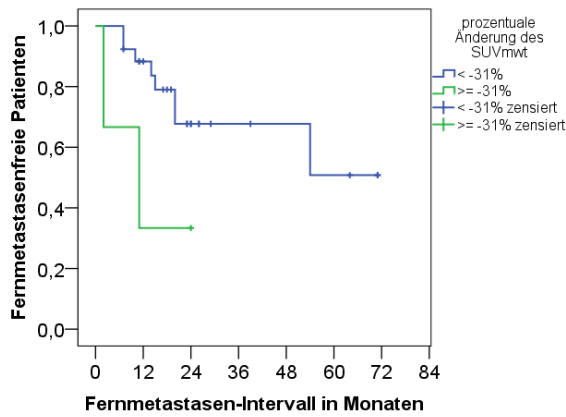


Abb. 17c

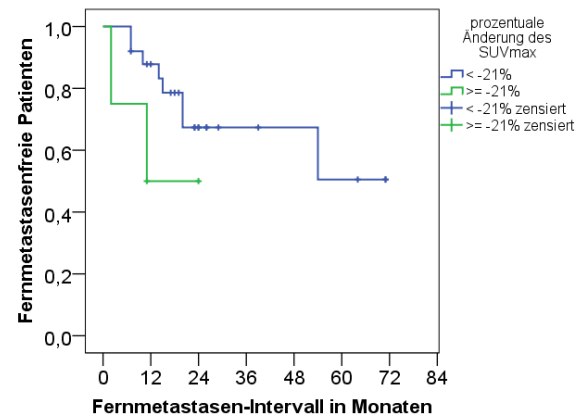


Abb. 17d

**Abb. 17 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des fernmetastasenfreien Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmwT und SUVmax, sowie deren prozentualer Änderung**

Im analysierten Kollektiv wurden die Patienten anhand des errechneten Cutoff-Wertes in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich ihres fernmetastasenfreien Überlebens verglichen. Die blaue Linie umfasst die Patienten mit Werten kleiner des Cutoffs, die grüne Linie umschreibt jene mit Werten größer oder gleich dem Cutoff.



	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Medianes Überleben +/- Standardfehler	Medianes Überleben +/- Standardfehler
SUVmwT posttherapeutisch	Nicht erreicht	Nicht erreicht
SUVmax posttherapeutisch	Nicht erreicht	11 +/- 0,82 Mo.
Prozentuale Änderung des SUVmwT	Nicht erreicht	11 +/- 7,35 Mo.
Prozentuale Änderung des SUVmax	Nicht erreicht	11 Mo.

**Tab. 36: Medianes fernmetastasenfreies Überleben**

Mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 17 a-d) wurde das mediane fernmetastasenfreie Überleben beider Patientengruppen verglichen.

	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Schätzer +/- Standardfehler	Schätzer +/- Standardfehler
SUVmwT posttherapeutisch	90,9% +/- 6,1%	57,1% +/- 18,7%
SUVmax posttherapeutisch	88,5% +/- 6,3%	33,3% +/- 27,2%
Prozentuale Veränderung des SUVmwT	88,3% +/- 6,4%	33,3% +/- 27,2%
Prozentuale Veränderung des SUVmax	87,8% +/- 6,6%	50% +/- 25%

**Tab. 37: Schätzer für fernmetastasenfreies Überleben nach 11 Monaten**

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 17 a-d) wurde untersucht, wie hoch der Schätzer für das fernmetastasenfreie Überleben in beiden Patientengruppen nach 11 Monaten war.

Anhand der aus dem Maxstat-Test ermittelten Cutoff-Werte wurde das fernmetastasenfreie Überleben in Bezug auf die posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung mittels Kaplan-Meier-Analyse verglichen.

Tendenziell war feststellbar, dass Patienten mit niedrigeren Cutoff-Werten und höherem prozentualen SUV-Abfall ein etwas geringeres Auftreten von Fernmetastasen aufwiesen, allerdings hatte dies keine statistische Signifikanz.

	Sig.	Exp (B)	95% Konfidenzintervall für Exp (B)	
			Untergrenze	Obergrenze
SUVmwT	0,702	1,089	0,704	1,683
SUVmax	0,199	1,081	0,960	1,218
Prozentuale Änderung des SUVmwT	0,135	1,076	0,977	1,185
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,098	1,183	0,970	1,442

**Tab. 38: Risikoverhältnis für fernmetastasenfreies Überleben**

Im analysierten Kollektiv wurde mittels Cox-Regression die Hazard Ratio in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmwT, SUVmax, die prozentuale Änderung des SUVmwT, sowie des SUVmax hinsichtlich des fernmetastasenfreien Überlebens bestimmt. Hierbei wurde untersucht, wie sich das Risiko bei einer SUV-Änderung um eine Einheit bzw. um 10% ändert.

In Tab. 38 wurde mittels Cox-Regression untersucht, ob die Höhe des posttherapeutischen SUVs oder dessen prozentuale Änderung einen Effekt auf das

fernmetastasenfreie Überleben haben. Es war kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des SUVs und dem Auftreten von Fernmetastasen nachweisbar.

### 3.10 Progression

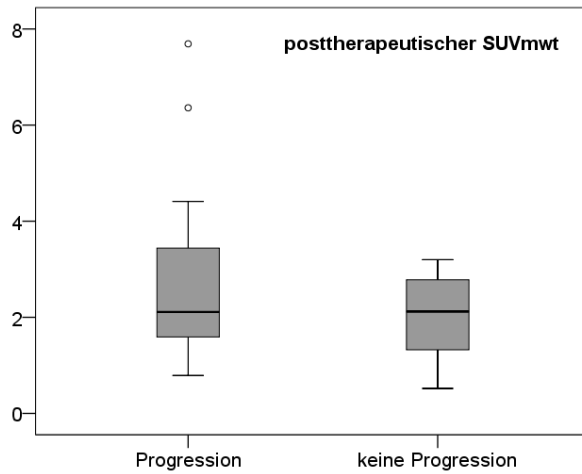


Abb. 18a

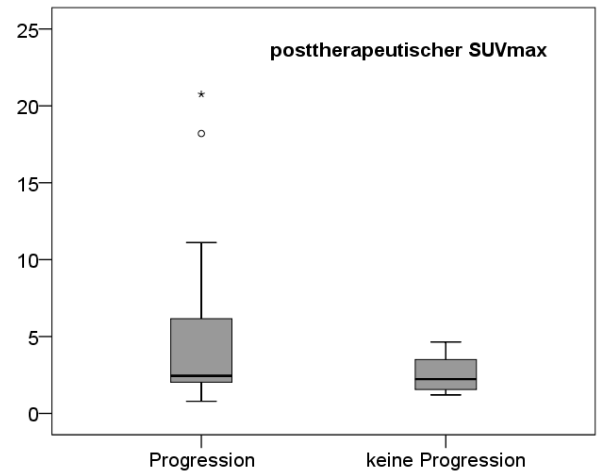


Abb. 18b

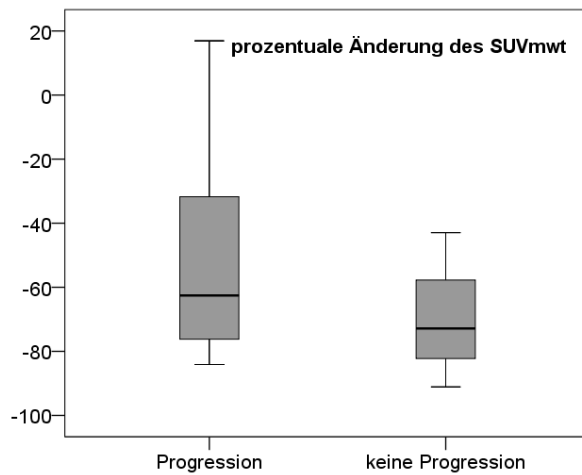


Abb. 18c

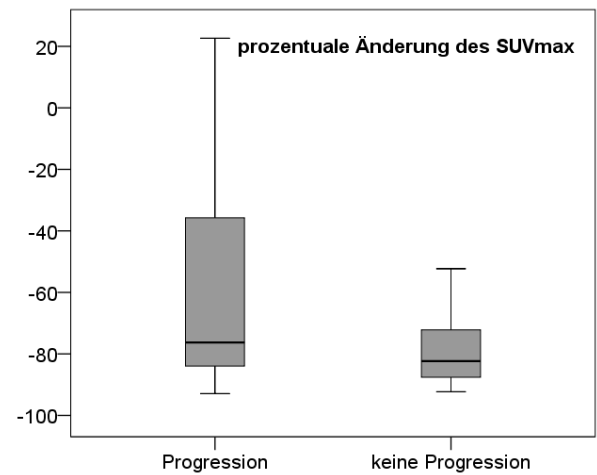


Abb. 18d

**Abb. 18 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Progression**

Die Patienten wurden in zwei Gruppen getrennt. Eine Gruppe umfasste alle Patienten mit Progression, die andere Gruppe umfasste jene ohne Progression. Mittels Boxplot wurde der SUVmwT (Abb. 18a), SUVmax (Abb. 18b), die prozentuale Änderung des SUVmwT (Abb. 18c) und die prozentuale Änderung des SUVmax (Abb. 18d) in beiden Gruppen verglichen.

	Progression	Keine Progression
	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mittelwert +/- Standardabweichung
SUVmw posttherapeutisch	2,86 +/- 1,87	2,02 +/- 0,90
SUVmax posttherapeutisch	5,52 +/- 5,95	2,55 +/- 1,18
Prozentuale Änderung des SUVmw	-52,76% +/- 29,93%	-69,97% +/- 15,71%
Prozentuale Änderung des SUVmax	-57,81% +/- 35,22%	-78,70% +/- 12,23%

Tab. 39

	Signifikanz	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SUVmw posttherapeutisch	0,162	0,841	0,585	-0,360	2,043
SUVmax posttherapeutisch	0,060	2,972	1,482	-0,143	6,088
Prozentuale Änderung des SUVmw	0,070	16,207	8,560	1,411	33,825
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,035	20,895	9,245	1,671	40,118

Tab. 40

**Tab. 39-40: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Progression**

Tab. 39 zeigt die zugehörigen Mittelwerte +/- Standardabweichung zu den Abb. 18 a-d.

Tab. 40 stellt die Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben dar und zeigt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der unterschiedlichen Variablen besteht.

In den Abbildungen 18 a-d wurden die Patienten mit und ohne Progression hinsichtlich ihrer posttherapeutischen SUV-Werte verglichen.

Im Vergleich zur Gruppe ohne Progression war der prozentuale Abfall des SUVmax bei den Patienten mit Progression signifikant niedriger. Bezüglich des Vergleichs zwischen posttherapeutischem SUVmax und der prozentualen Änderung des SUVmw wurde ein Unterschied deutlich, der allerdings nicht signifikant war.

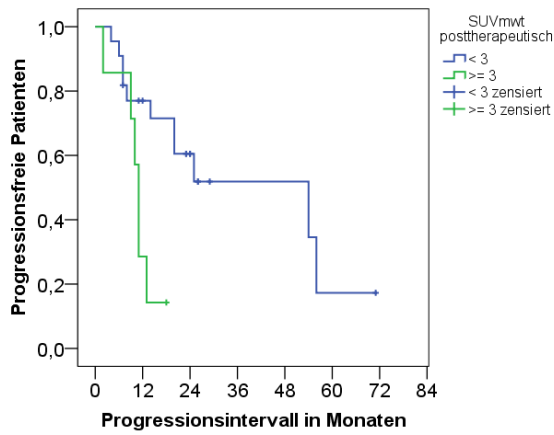


Abb. 19a

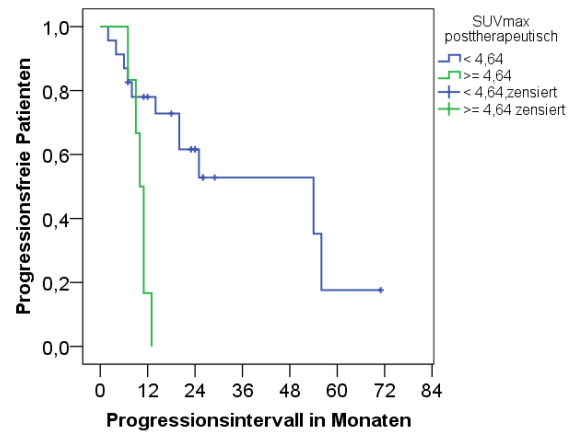


Abb. 19b

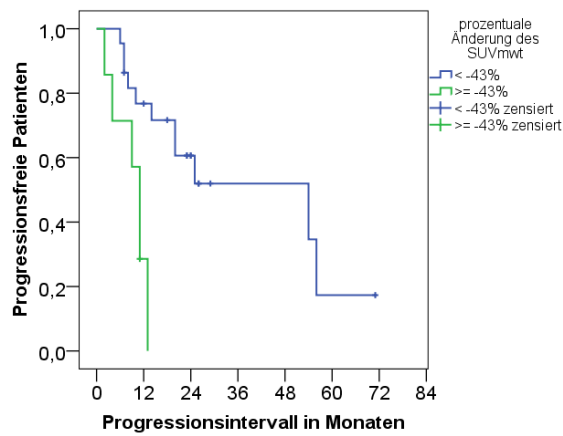


Abb. 19c

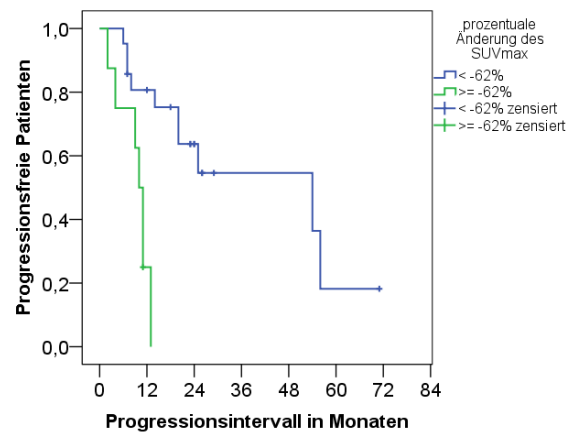


Abb. 19d

**Abb. 19 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmw und SUVmax, sowie deren prozentualer Änderung**

Im analysierten Kollektiv wurden die Patienten anhand des errechneten Cutoff-Wertes in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich ihres progressionsfreien Überlebens verglichen. Die blaue Linie umfasst die Patienten mit Werten kleiner des Cutoffs, die grüne Linie umschreibt jene mit Werten größer oder gleich dem Cutoff.

	Patienten mit Werten < Cutoff			Patienten mit Werten ≥ Cutoff		
	Medianes Überleben	Standardfehler	+/-	Medianes Überleben	Standardfehler	+/-
SUVmwmt posttherapeutisch	54 +/-	21,44 Mo.		11 +/-	0,6 Mo.	
SUVmax posttherapeutisch	54 +/-	21,34 Mo.		10 +/-	0,82 Mo.	
Prozentuale Änderung des SUVmwmt	54 +/-	21,43 Mo.		11 +/-	1,2 Mo.	
Prozentuale Änderung des SUVmax	54 +/-	21,3 Mo.		10 +/-	0,94 Mo.	

**Tab. 41: Medianes progressionsfreies Überleben**

Mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 19 a-d) wurde das mediane progressionsfreie Überleben beider Patientengruppen verglichen

	Patienten mit Werten < Cutoff		Patienten mit Werten ≥ Cutoff	
	Schätzer +/-	Standardfehler	Schätzer +/-	Standardfehler
SUVmwmt posttherapeutisch	77% +/-	9%	28,6% +/-	17,1%
SUVmax posttherapeutisch	78% +/-	8,7%	16,7% +/-	15,2%
Prozentuale Änderung des SUVmwmt	76,8% +/-	9,1%	28,6% +/-	17,1%
Prozentuale Änderung des SUVmax	80,7% +/-	8,7%	25% +/-	15,3%

**Tab. 42: Schätzer für progressionsfreies Überleben nach 12 Monaten**

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 19 a-d) wurde untersucht, wie hoch der Schätzer für das progressionsfreie Überleben in beiden Patientengruppen nach 12 Monaten war.

Des Weiteren wurden die Patienten mittels des aus dem Maxstat-Test ermittelten Cutoff-Wertes in zwei Gruppen geteilt und anschließend bezüglich des progressionsfreien Überlebens mit der Kaplan-Meier-Analyse verglichen. Dabei wurde eine Tendenz deutlich, dass Patienten mit niedrigeren SUV-Werten, oder größerem prozentualem Abfall des SUV weniger Tumorprogression aufwiesen. Anhand des Schätzers für progressionsfreies Überleben nach einem Jahr ließ sich ebenfalls erkennen, dass zwölf Monate nach Stereotaxiebehandlung weniger Patienten mit SUV-Werten kleiner dem Cutoff eine Progression des Tumors zeigten. Dieser Unterschied war allerdings ohne statistische Signifikanz.

	Sig.	Exp (B)	95% Konfidenzintervall für Exp (B)	
			Untergrenze	Obergrenze
SUVmwmt posttherapeutisch	0,045	1,309	1,006	1,704
SUVmax posttherapeutisch	0,039	1,090	1,004	1,090
Prozentuale Änderung des SUVmwmt	0,066	1,068	0,996	1,145
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,005	1,232	1,065	1,425

**Tab. 43: Risikoverhältnis für progressionsfreies Überleben**

Im analysierten Kollektiv wurde mittels Cox-Regression die Hazard Ratio in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmwmt, SUVmax, die prozentuale Änderung des SUVmwmt, sowie des SUVmax hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bestimmt. Hierbei wurde untersucht, wie sich das Risiko bei einer SUV-Änderung um eine Einheit bzw. um 10%, ändert.

Tab. 43 zeigt die Cox-Regressionsanalyse des posttherapeutischen SUVmwt und SUVmax sowie deren prozentualer Änderung in Bezug auf das progressionsfreie Überleben. Es wurde untersucht, ob diese Parameter einen Effekt auf das progressionsfreie Überleben zeigten. Sowohl der posttherapeutische SUVmwt, als auch der SUVmax, sowie dessen prozentuale Änderung zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Tumorprogression. Auch die prozentuale Änderung des SUVmwt zeigte einen leichten Effekt, der jedoch nicht statistisch signifikant war.

Eine Erhöhung des posttherapeutischen SUVmwt bzw. SUVmax um eine Einheit bedeutete eine Risikoerhöhung um 30,9% bzw. 9%.

### 3.11 Ereignis

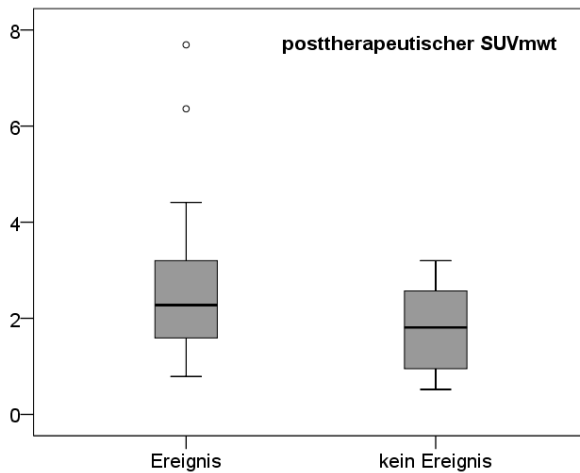


Abb. 20a

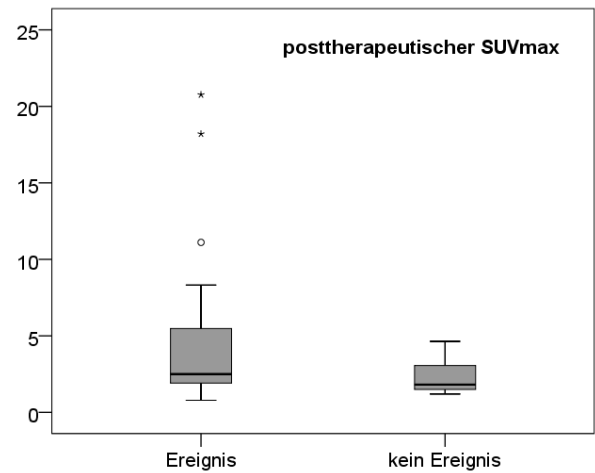


Abb. 20b

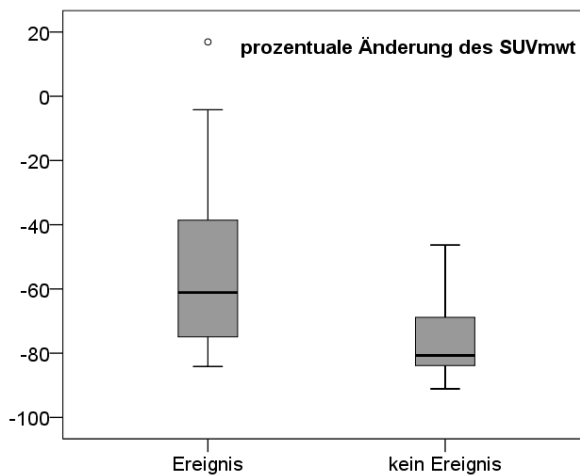


Abb. 20c

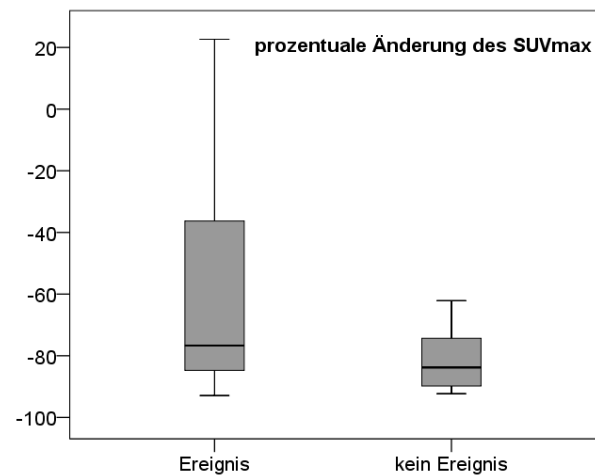


Abb. 20d

**Abb. 20 a-d: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Ereignis**

Die Patienten wurden in zwei Gruppen getrennt. Eine Gruppe umfasste alle Patienten mit Ereignis, die andere Gruppe umfasste jene ohne Ereignis. Mittels Boxplot wurde der SUVmwt (Abb. 20a), SUVmax (Abb. 20b), die prozentuale Änderung des SUVmwt (Abb. 20c) und die prozentuale Änderung des SUVmax (Abb. 20d) in beiden Gruppen verglichen.



	Ereignis	Kein Ereignis
	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mittelwert +/- Standardabweichung
SUVmwT posttherapeutisch	2,74 +/- 1,67	1,80 +/- 1,04
SUVmax posttherapeutisch	4,89 +/- 5,35	2,4 +/- 1,26
Prozentuale Änderung des SUVmwT	-54,59% +/- 26,93%	-74,78% +/- 15,83%
Prozentuale Änderung des SUVmax	-61,85% +/- 32,23%	-80,93% +/- 11,71%

Tab. 44

	Signifikanz	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SUVmwT posttherapeutisch	0,173	0,945	0,675	-0,440	2,330
SUVmax posttherapeutisch	0,236	2,498	2,062	-1,734	6,729
Prozentuale Änderung des SUVmwT	0,073	20,187	10,803	-1,978	42,353
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,027	19,085	8,173	2,293	35,877

Tab. 45

**Tab. 44-45: Vergleich der posttherapeutischen SUV-Werte und deren prozentualer Änderung bei Patienten mit und ohne Ereignis**

Tab. 44 zeigt die zugehörigen Mittelwerte +/- Standardabweichung zu den Abb. 20 a-d.

Tab. 45 stellt die Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben dar und zeigt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der unterschiedlichen Variablen besteht.

In den Abb. 20 a-d wurden Patienten, die weder Tumorprogression zeigten, noch krankheitsbedingt verstorben waren, mit dem Rest des Kollektivs bezüglich ihrer posttherapeutischen SUV-Werte verglichen. Der prozentuale Abfall des SUVmax war in der Gruppe ohne Ereignis deutlich höher. Dieser Unterschied war signifikant.

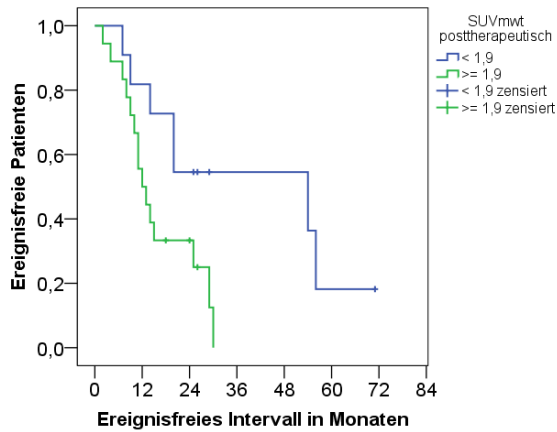


Abb. 21a

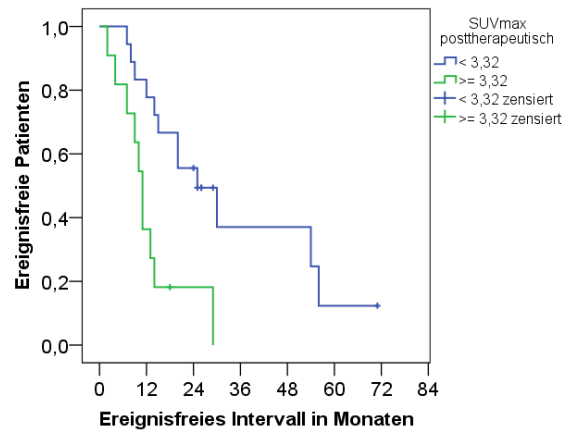


Abb. 21b

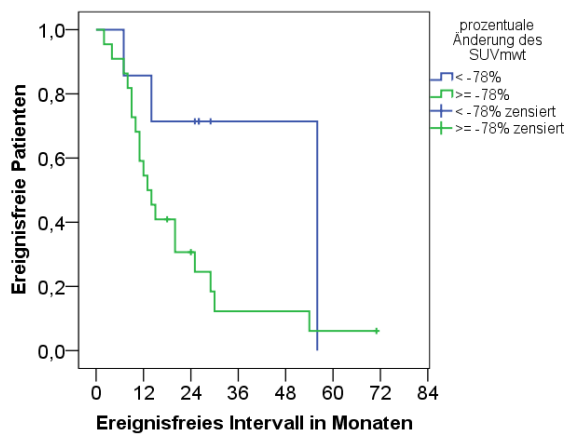


Abb. 21c

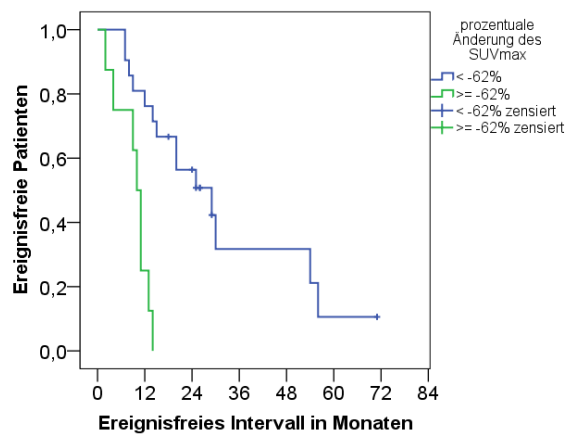


Abb. 21c

**Abb. 21 a-d: Kaplan-Meier-Analyse des ereignisfreien Überlebens in Bezug auf den posttherapeutischen SUV<sub>w</sub> und SUV<sub>max</sub>, sowie deren prozentualer Änderung**

Im analysierten Kollektiv wurden die Patienten anhand des errechneten Cutoff-Wertes in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich ihres ereignisfreien Überlebens verglichen. Die blaue Linie umfasst die Patienten mit Werten kleiner des Cutoffs, die grüne Linie umschreibt jene mit Werten größer oder gleich dem Cutoff.

	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Medianes Überleben +/- Standardfehler	Medianes Überleben +/- Standardfehler
SUVmwT posttherapeutisch	54 +/- 19,7 Mo.	12 +/- 2,12 Mo.
SUVmax posttherapeutisch	25 +/- 6,44 Mo.	11 +/- 1,06 Mo.
Prozentuale Änderung des SUVmwT	56 +/- 0 Mo.	13 +/- 2,35 Mo.
Prozentuale Änderung des SUVmax	29 +/- 7,74 Mo.	10 +/- 0,94 Mo.

**Tab. 46: Medianes ereignisfreies Überleben**

Mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 21 a-d) wurde das mediane ereignisfreie Überleben beider Patientengruppen verglichen

	Patienten mit Werten < Cutoff	Patienten mit Werten ≥ Cutoff
	Schätzer +/- Standardfehler	Schätzer +/- Standardfehler
SUVmwT posttherapeutisch	81,8% +/- 11,6%	50% +/- 11,8%
SUVmax posttherapeutisch	77,8% +/- 9,8%	36,4% +/- 14,5%
Prozentuale Änderung des SUVmwT	85,7% +/- 13,2%	54,5% +/- 10,6%
Prozentuale Änderung des SUVmax	76,2% +/- 9,3%	25% +/- 15,3%

**Tab. 47: Schätzer für ereignisfreies Überleben nach 12 Monaten**

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 21 a-d) wurde untersucht, wie hoch der Schätzer für das ereignisfreie Überleben in beiden Patientengruppen nach 12 Monaten war.

Um die Patienten hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens vergleichen zu können, wurden sie erneut anhand der aus dem Maxstat-Test ermittelten Cutoff-Werte jeweils in zwei Gruppen unterteilt und mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Beim Vergleich in Bezug auf die posttherapeutischen SUVmwT- und SUVmax-Werte ließ sich zwar eine Tendenz feststellen, dass Patienten mit kleineren posttherapeutischen Werten prognostisch begünstigt waren, allerdings war dies ohne statistische Signifikanz. Hinsichtlich des prozentualen Abfalls des SUVmwT war ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Patientengruppen erkennbar. Patienten mit einer prozentualen Änderung des SUVmwT über 78% hatten einen deutlich besseren Kurvenverlauf. Das mediane ereignisfreie Überleben betrug in der einen Gruppe etwa 13 Monate, während es in der anderen Gruppe mit circa 56 Monaten sehr viel höher lag. Auch im Hinblick auf den prozentualen Abfall des SUVmax war ein Unterschied zwischen beiden Gruppen sichtbar, der allerdings nicht mehr signifikant war. Das mediane ereignisfreie Überleben lag hierbei in der einen Gruppe bei etwa zehn, in der anderen bei circa 29 Monaten.

	Sig.	Exp (B)	95% Konfidenzintervall für Exp (B)	
			Untergrenze	Obergrenze
SUVmwt posttherapeutisch	0,025	1,338	1,037	1,725
SUVmax posttherapeutisch	0,026	1,095	1,011	1,187
Prozentuale Änderung des SUVmwt	0,038	1,074	1,004	1,149
Prozentuale Änderung des SUVmax	0,003	1,242	1,078	1,430

**Tab. 48: Risikoverhältnis für ereignisfreies Überleben**

Im analysierten Kollektiv wurde mittels Cox-Regression die Hazard Ratio in Bezug auf den posttherapeutischen SUVmwt, SUVmax, die prozentuale Änderung des SUVmwt, sowie des SUVmax hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bestimmt. Hierbei wurde untersucht, wie sich das Risiko bei einer SUV-Änderung um eine Einheit bzw. um 10%, ändert.

Bei der Untersuchung des posttherapeutischen SUVmwt und SUVmax und deren prozentualer Änderung mittels Cox-Regression konnte gezeigt werden, dass alle vier Variablen einen signifikanten Effekt auf das ereignisfreie Überleben hatten. So bedeutete eine Erhöhung des posttherapeutischen SUVmwt bzw SUVmax um eine Einheit, ein um 33,8% bzw. 9,5% höheres Risiko für das Auftreten eines Ereignisses. Eine Änderung des SUVmwt bzw. SUVmax um 10% zog ein um 7,4% bzw. 24,2% erhöhtes Risiko nach sich.

### 3.12 Korrelation zwischen Bestrahlungsdosis und posttherapeutischem SUV

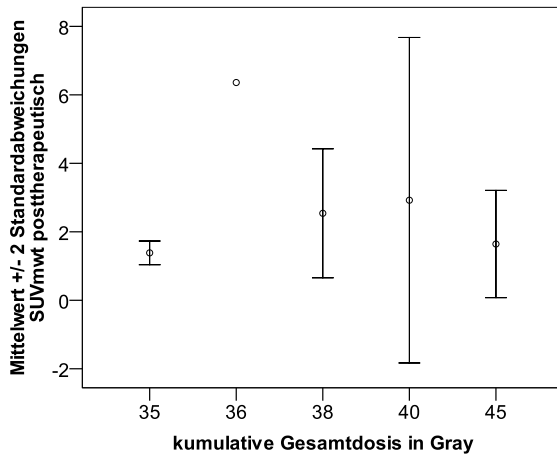


Abb. 22a

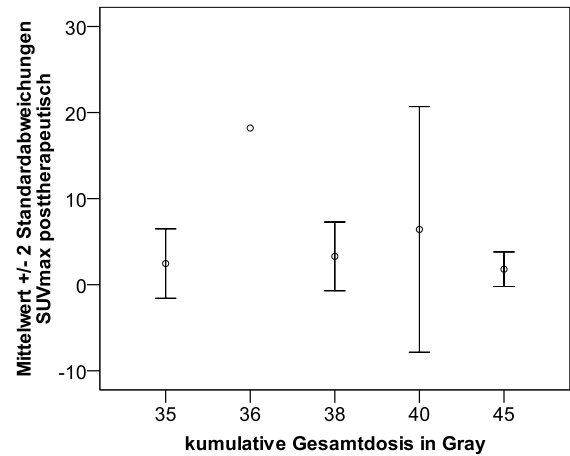


Abb. 22b

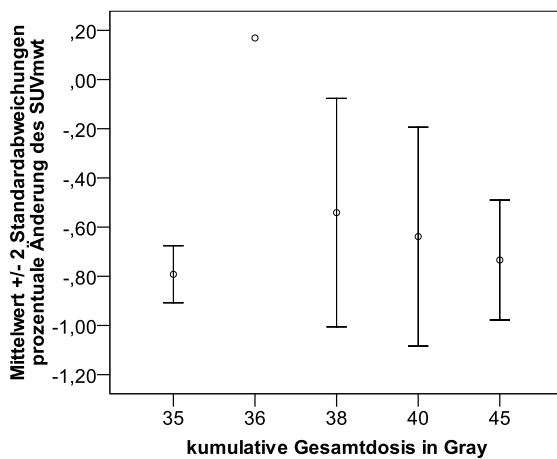


Abb. 22c

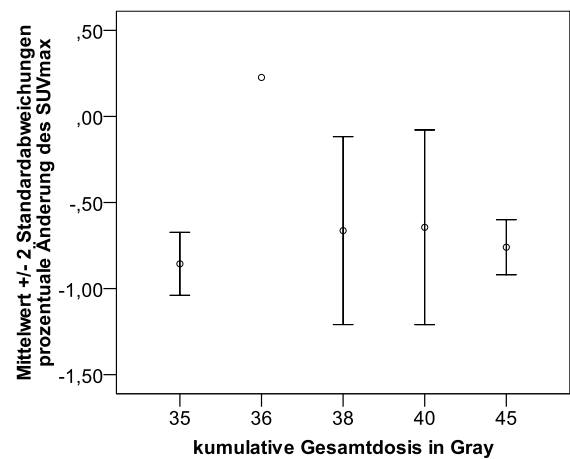


Abb. 22d

**Abb. 22 a-d: Zusammenhang zwischen kumulativer Gesamtbestrahlungsdosis und posttherapeutischen SUV-Werten, bzw. deren prozentualer Änderung**

Mittels Fehlerbalken wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Gesamtbestrahlungsdosis und den posttherapeutischen SUV-Werten, bzw. deren prozentualer Änderung bestand.

Kumulative Gesamtdosis in Gy	SUVmw posttherapeutisch	SUVmax posttherapeutisch	Prozentuale Änderung des SUVmw	Prozentuale Änderung des SUVmax
	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mittelwert +/- Standardabweichung
35	1,39 +/- 0,17	2,46 +/- 2,02	-79,20% +/- 5,80%	-85,62% +/- 9,15%
36	6,36	18,20	16,91%	22,64%
37,5	2,54 +/- 0,94	3,29 +/- 2,00	-54,11% +/- 23,24%	-66,33% +/- 27,30%
40	2,92 +/- 2,38	6,42 +/- 7,14	-63,85% +/- 22,25%	-64,40% +/- 28,27%
45	1,64 +/- 0,78	1,80 +/- 1,01	-73,39% +/- 12,19%	-75,97% +/- 7,99%

**Tab. 49: Übersicht über die mittleren posttherapeutischen SUV-Werte in Bezug auf die kumulative Bestrahlungsgesamtdosis**

Die Patienten wurden anhand der kumulativen Gesamtdosis, mit der sie bestrahlt wurden, unterteilt und hinsichtlich ihrer mittleren posttherapeutischen SUV-Werte, bzw. deren prozentualer Änderung, verglichen.

Beim Vergleich der mittleren SUV-Werte und deren prozentualer Änderung in Bezug auf die kumulative Gesamtbestrahlungsdosis konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Mit zunehmender Dosis nahmen die posttherapeutischen SUV-Werte erst zu und dann wieder ab.

## **4 DISKUSSION**

Bei Patienten mit inoperablem Bronchialkarzinom im Stadium I stellt die stereotaktische Hochpräzisionsbehandlung eine wirksame Therapie dar. Aufgrund der zahlreichen Komorbiditäten dieser Patienten, die eine Operation des Tumors unmöglich machen, möchte man die Therapie so belastungsarm wie möglich gestalten und dennoch aber gleichzeitig die höchst mögliche Wirksamkeit erzielen. Infolge dessen verzichtet man auf die prophylaktische Mitbestrahlung des Mediastinums, die zusätzliche Gabe von Zytostatika, sowie auf eine prophylaktische Rebestrahlung des Tumorgewebes. Dennoch ist unklar, ob es nicht eventuell doch Patienten gäbe, die von zusätzlichen Therapiemaßnahmen profitieren könnten. Hierzu wären biologische Marker sehr hilfreich, mittels derer man frühzeitig Aussagen über ein Therapieansprechen nach stereotaktischer Bestrahlung treffen könnte.

In vorliegender Studie wurde untersucht, ob man mittels posttherapeutischem PET/CT Vorhersagen über das Überleben sowie das Auftreten von Rezidiven machen kann. Hierzu wurden posttherapeutische SUV<sub>mwt</sub> und SUV<sub>max</sub>, sowie die prozentuale Änderung des SUV etwa ein Jahr nach der Therapie mit dem Gesamtüberleben, dem krankheitsspezifischen Überleben und dem Auftreten von Lokal- und Mediastinalrezidiven sowie Fernmetastasen korreliert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei fast allen Patienten sowohl SUV<sub>mwt</sub> als auch SUV<sub>max</sub> posttherapeutisch deutlich gesunken sind. Dies zeigt, dass das metabolische aktive Tumorgewebe infolge der stereotaktischen Hochpräzisionsbestrahlung effektiv zerstört werden konnte.

Nur bei zwei der 29 Patienten sank der SUV nicht bzw. nur minimal. Beide Patienten hatten ein Lokalrezidiv. Möglicherweise blieb bei ihnen stoffwechselaktives Tumorrestgewebe nach Bestrahlungsende zurück.

Insgesamt ließen sich signifikante Cutoff-Werte für posttherapeutischen SUV<sub>mwt</sub>, SUV<sub>max</sub>, sowie deren prozentuale Änderung hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens und des Lokalrezidivauftritts festlegen, d.h. ein posttherapeutischer SUV<sub>mwt</sub> unter 3 bzw. ein SUV<sub>max</sub> < 3,68, sowie ein prozentualer Abfall des SUV<sub>mwt</sub> um mehr als 32% bzw. des SUV<sub>max</sub> um mehr als 52% waren für das krankheitsspezifische Überleben prognostisch günstiger. Bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven zeigten sich ein posttherapeutischer SUV<sub>mwt</sub> über 3,44 und SUV<sub>max</sub> > 5,48 mit einer schlechteren Prognose verbunden, eine Änderung des

SUVmwt bzw. des SUVmax um weniger als 43%, bzw. 52% wirkte sich ebenfalls negativ aus.

Bezüglich des Auftretens mediastinaler Lymphknotenmetastasen ließ sich für die prozentuale Änderung des SUVmax ein signifikanter Cutoff-Wert errechnen, für den posttherapeutischen SUVmwt, SUVmax und die prozentuale Änderung des SUVmwt war eine deutliche Tendenz erkennbar, womöglich wäre für signifikante Werte ein größeres Patientenkollektiv notwendig gewesen. Eine Reduktion des SUVmax um mehr als 62% ging mit einer deutlich besseren Prognose einher als kleinere Änderungen.

Des Weiteren wurde deutlich, dass das Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs, bzw. mediastinaler Lymphknotenmetastasen, sowie für das Gesamt-, krankheits-spezifische, ereignisfreie und progressionsfreie Überleben mit der Höhe des SUVmwt, bzw. SUVmax signifikant stieg. Eine nur geringe Abnahme des SUVmwt und SUVmax hatten ebenfalls ein signifikant höheres Risiko zu Folge. Ein höherer SUV, bzw. geringerer prozentualer Abfall des SUVs zog demnach zumeist eine schlechtere Prognose nach sich. Das Auftreten von Fernmetastasen war unabhängig von der Höhe der Stoffwechselaktivität im bestrahlten Tumorgewebe.

Zwischen der Höhe des posttherapeutischen SUVs, bzw. der prozentualen Änderung des SUVs und der Bestrahlungsdosis konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte aus den posttherapeutischen SUV-Werten, sowie der prozentualen Änderung des SUVs kein signifikanter Cutoff-Wert festgelegt werden. Dies ist auf die zahlreichen Komorbiditäten der Patienten und die damit verbundene höhere Mortalität zurückzuführen. Insgesamt verstarben im Laufe der Beobachtungszeit etwa zwei Drittel der Patienten, davon etwa die Hälfte aufgrund ihrer vorbestehenden kardialen oder respiratorischen Komorbiditäten, die zumeist auch ihrer Inoperabilität zugrunde lagen. Allerdings konnte mit Signifikanz nachgewiesen werden, dass das Risiko zu versterben mit der Höhe des posttherapeutischen Glucosemetabolismus stieg. Ein höherer SUV ist demnach immer prognostisch ungünstiger.

Hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens ließ sich nachweisen, dass der posttherapeutische SUV sowie dessen prozentuale Änderung geeignete Prädiktoren für das Therapieansprechen darstellen. Patienten mit höherem posttherapeutischen Glucosemetabolismus hatten ein signifikant höheres Risiko, krankheitsbedingt zu



versterben als Patienten mit niedrigerer Stoffwechselaktivität. So konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die posttherapeutische Untersuchung mittels PET eine geeignete Methode zur Beurteilung des Therapieansprechens darstellt. Alle krankheitsbedingten Todesfälle erfolgten 15 bis 35 Monate nach Bestrahlungsbeginn. Somit wird deutlich, dass eine Therapieverlaufskontrolle mittels PET zur Früherkennung von Risikopatienten nach einem Jahr empfehlenswert ist, sodass frühzeitig über eventuell notwendige Nachtherapien oder engmaschige Follow-up-Untersuchungen entschieden werden kann. Frühere Kontrollen sind wegen einer in diesem Zeitraum häufig auftretenden reaktiven Pneumonitis, die zu einem Anstieg des FDG-Uptakes führt, nicht sinnvoll.

Bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der posttherapeutische SUV und dessen prozentuale Änderung als geeignete Prädiktoren für dessen Auftreten angesehen werden können. Eine höhere Stoffwechselaktivität im bestrahlten Restgewebe geht mit einer höheren Gefahr für ein Lokalrezidiv einher. Möglicherweise deutet dies auf noch vorhandene stoffwechselaktive Tumorzellen hin, die von der Bestrahlung nicht miterfasst wurden. Mit der Höhe des posttherapeutischen SUVs stieg das Risiko für Lokalrezidive signifikant an. Eine nur geringe Abnahme des Glucosemetabolismus infolge der Stereotaxie zeigte ebenfalls ein erhöhtes Rezidivrisiko an. So kann die Stärke des posttherapeutischen Glucosestoffwechsels als Prädiktor für das Therapieansprechen angesehen werden. Bei fünf von insgesamt sechs betroffenen Patienten trat das Lokalrezidiv innerhalb der ersten zwölf Monate auf, zudem verstarben mindestens fünf Patienten auch infolge ihrer Erkrankung. Dies zeigt, dass eine PET-Untersuchung zur Evaluation des Therapieerfolgs etwa nach einem Jahr, oder sogar früher, sinnvoll wäre, um bei hoher Stoffwechselaktivität bzw. geringer Änderung des SUV rechtzeitig mit einer prophylaktischen Chemotherapie oder Rebestrahlung intervenieren und einem eventuell auftretenden Rezidiv frühzeitig vorbeugen zu können. Mittels Rebestrahlung unter Einschluss des Mediastinums könnte man so eventuell das Auftreten von Lokal- und Mediastinalrezidiven vermindern. Eine Chemotherapie hätte den Vorteil, dass das Auftreten von Fernmetastasen möglicherweise ebenfalls verhindert und dadurch die Zahl der krankheitsbedingt Verstorbenen eventuell langfristig effektiv gesenkt werden könnte.

Für das Auftreten mediastinaler Lymphknotenmetastasen ließ sich eine Tendenz erkennen, dass höhere posttherapeutische SUV-Werte bzw. ein geringerer pro-

zentualer Abfall des SUVs mit einem höheren Mediastinalrezidivaufreten einhergehen, als ein geringerer posttherapeutischer Glucosemetabolismus. Allerdings zeigte sich hierbei nur hinsichtlich der prozentualen Änderung des SUVmax statistische Signifikanz. Es kann also nicht sicher davon ausgegangen werden, dass die Höhe des posttherapeutischen Glucosestoffwechsels oder die Stärke der Stoffwechselabnahme als zuverlässige Prädiktoren für das Auftreten von mediastinalen Lymphknotenmetastasen eingesetzt werden können.

Womöglich wären für ein signifikantes Ergebnis bezüglich aller Variablen ein größeres Patientenkollektiv und folglich mehr Ereignisse notwendig. Bezüglich des posttherapeutischen SUVmax lässt sich allerdings feststellen, dass eine prozentuale Änderung des SUVmax um weniger als 52% mit einem signifikant höheren Risiko für das Auftreten von Lokal- und Mediastinalrezidiven einhergeht, somit könnten also Patienten mit geringem prozentualen Abfall des SUVmax von einer zusätzlichen Therapie profitieren.

Im untersuchten Patientenkollektiv verstarb keiner der drei Patienten infolge isolierter mediastinaler Lymphknotenmetastasen. Im Hinblick auf den Verzicht der Mitbestrahlung des Mediastinums konnte in dieser Studie aufgrund des seltenen Auftretens isolierter mediastinaler Lymphknotenmetastasen gezeigt werden, dass nach genauem Lymphknotenstaging mittels PET/CT von der prophylaktischen Bestrahlung des Mediastinums abgesehen werden kann.

Zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der Höhe des posttherapeutischen SUVs, sowie dessen prozentualer Änderung konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Dies bedeutet, dass die Höhe des posttherapeutischen Glucosestoffwechsels im bestrahlten Tumorgewebe kein Maß für das Auftreten von Fernmetastasen ist. Dies ist dadurch erklärbar, dass möglicherweise schon prätherapeutisch Mikrometastasen vorhanden sind, die in der PET nicht sichtbar sind und durch die Bestrahlung nicht miterfasst werden. Möglicherweise ist der FDG-Uptake aber auch nicht spezifisch für Zellklone mit hohem metastatischem Potential. Zur Prädiktion von Fernmetastasen stellt die PET-Untersuchung demnach keinen geeigneten Marker dar. Hierzu bedarf es demnach noch weiterer Studien, um andere geeignete Biomarker zu finden.

In Bezug auf die Tumorprogression im Sinne des Auftretens von Lokalrezidiven, Mediastinal- und/oder Fernmetastasen ließ sich für den posttherapeutischen SUV oder dessen prozentuale Änderung ebenfalls keine prädiktive Wertigkeit nachweisen.

Dies ist auch damit vereinbar, dass Fernmetastasen unabhängig von der posttherapeutischen Stoffwechselaktivität im Tumorgewebe auftraten. Ein weiterer Grund sind die Ergebnisse hinsichtlich der mediastinalen Lymphknotenmetastasen, bei denen man noch nicht sicher von einer prädiktiven Wertigkeit des posttherapeutischen Glucosemetabolismus ausgehen kann.

Die Intensität des Glucosestoffwechsels im bestrahlten Gewebe ließ sich ebenfalls nicht als zuverlässiger Parameter zur Vorhersage für das ereignisfreie Überleben nachweisen. Da zwischen dem Auftreten mediastinaler Lymphknoten- sowie Fernmetastasen und der posttherapeutischen Stoffwechselaktivität kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar war und diese ebenfalls als Ereignisse in die Variable mit eingeschlossen waren, ist somit verständlich, dass der SUV keinen Prädiktor für das ereignisfreie Überleben darstellt.

Zwischen der Höhe des posttherapeutischen SUVs bzw. der prozentualen Änderung des SUVs und der Bestrahlungsdosis konnte in unserem Kollektiv kein Unterschied zwischen den verschiedenen Fraktionierungsmöglichkeiten des Münchner Konzepts festgestellt werden.

Bisher existieren nur wenige Studien, die die prädiktive Wertigkeit des posttherapeutischen SUVs untersucht haben.

Mac Manus et al. [54] kamen in ihrer Studie bei 73 Patienten mit NSCLC zu dem Ergebnis, dass die prognostische Aussagekraft des SUVs hinsichtlich des Überlebens aussagekräftiger ist als Krankheitsstadium, Gewichtsverlust und CT.

Diese Ergebnisse sind allerdings nur bedingt vergleichbar, da das Patientenkollektiv unterschiedliche Tumorstadien aufwies. Die große Mehrzahl der Patienten war bereits in Stadium III. Daher unterschied sich auch die Therapie. 63 Patienten erhielten eine Radiochemotherapie, der Rest wurde bestrahlt.

Eschmann et al. [13] haben den Verlauf des SUVs bei 70 Patienten mit NSCLC Stadium III und Radiochemotherapie untersucht. Hierbei wurde die posttherapeutische PET-Untersuchung schon zwei Wochen nach Therapieende durchgeführt. Wie in vorliegender Studie konnten auch sie einen signifikanten Abfall des SUVs während der Therapie feststellen. Eine negative PET oder ein Abfall des SUVs um mehr als 50% waren prädiktive Faktoren für ein positives Outcome der weiteren Therapie, und ein steigender SUV zeigte eine signifikante Korrelation mit einem schlechteren Outcome der Patienten.

Beide Studien lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Tumorstadien und Therapieformen nur sehr eingeschränkt mit unseren Ergebnissen vergleichen. Hinsichtlich der Kollektivzahl sind beide Studien überlegen. Unsere Studie ist möglicherweise aufgrund der Homogenität des Patientenkollektivs und der Therapieform wesentlich zuverlässiger. Eine posttherapeutische PET-Untersuchung zwei Wochen nach Bestrahlung scheint zudem deutlich verfrüht, da der SUV in dieser Zeit häufig auch infolge einer reaktiven strahleninduzierten Pneumonitis erhöht ist.

Kim et al. [46] haben die prognostische Aussagekraft des posttherapeutischen SUVmax bei 19 Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in fortgeschrittenen Tumorstadien (Stadium III-IV) nach Chemotherapie untersucht. Eine Reduktion des SUVmax um mehr als 17,85% ging mit einer signifikant günstigeren Prognose für das Überleben einher. Andere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Tumorhistologie und Tumorstadium stellten keine prognostischen Marker für das Überleben dar. Diese Ergebnisse sind jedoch nur sehr eingeschränkt vergleichbar mit unseren Resultaten, da sich das untersuchte Patientenkollektiv sowohl im Tumorstadium als auch in der Therapieform von unserem Kollektiv unterschied. Dennoch kamen sie ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein höherer prozentualer Abfall des SUVmax mit einer signifikant besseren Prognose einherging. Dies deutet demnach ebenso daraufhin, dass man die Änderung des Glucosemetabolismus im Tumorgewebe als Maß für das Therapieansprechen werten kann.

Coon et al. [11] haben in einer Studie 51 Patienten mit Stereotaxiebehandlung untersucht. 26 Patienten hatten ein inoperables nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom im Stadium I, zwölf Patienten litten an einem Tumorrezidiv nach operativer Resektion des Primärtumors und 13 Patienten hatten solitäre Lungenmetastasen. Bei 42 Personen wurde prätherapeutisch eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt, bei 33 Patienten auch posttherapeutisch nach drei bis zwölf Monaten. 28 Patienten wurden sowohl prä- als auch posttherapeutisch mittels PET/CT untersucht. Bei Patienten (n=4) mit fortbestehender Erkrankung fiel der SUV im Mittel um 28%, bei Patienten (n= 11) mit unvollständigem Therapieansprechen sank der SUV im Mittel um 48%, bei Patienten (n=11) mit vollständigem Therapieansprechen verminderte er sich um 94%. Patienten mit Tumorprogression (n=2) hatten einen SUV-Abfall um lediglich 0,4%. So kamen sie zu dem Ergebnis, dass PET/CT eine sinnvolle Untersuchung bezüglich Staging, Therapieplanung, sowie Evaluation des Therapieansprechens darstellt und sich möglicherweise als Prädiktor für das Langzeitoutcome erweist.

Eine Gemeinsamkeit mit unserer Studie stellt die Therapieform dar. Alle Patienten wurden mittels stereotaktischer Hochpräzisionsbestrahlung behandelt. Nachteilig ist allerdings die Heterogenität des Kollektivs, da nicht ausschließlich Patienten mit NSCLC im Stadium I untersucht wurden, sondern zudem noch Patienten mit Lungenmetastasen oder Tumorrezidiv eingeschlossen waren. Die posttherapeutische Untersuchung fand im Median schon nach fünf Monaten statt. Dies deutet darauf hin, dass schon ein halbes Jahr nach Therapieende mittels PET/CT sinnvolle Aussagen über das Therapieansprechen getroffen werden können.

In folgenden Studien wurde speziell die Aussagekraft des posttherapeutischen SUVs bei Patienten mit NSCLC Stadium I und stereotaktischer Bestrahlung untersucht.

Vahdat et al.[83] führten bei 20 Patienten prätherapeutisch und posttherapeutisch nach drei bis sechs, neun bis 15 und 18 bis 24 Monaten PET-Untersuchungen durch und kamen zu dem Ergebnis, dass SUV-Erhöhungen kurz nach Therapieende oft in Verbindung mit einer strahleninduzierten Pneumonitis auftraten und der SUV erst nach 18 bis 24 Monaten auf Umgebungswerte gesunken war. Dennoch konnte schon in der ersten posttherapeutischen Untersuchung ein mittlerer Abfall von 6,2 auf 2,3 festgestellt werden. Nur ein Patient erlitt ein Lokalrezidiv, drei Patienten Fernmetastasen, bei keinem Patienten wurden mediastinale Lymphknotenmetastasen festgestellt. Aufgrund dessen ließ sich keine Aussage bezüglich der prognostischen Wertigkeit des SUVs im Therapieverlauf treffen. Vorteile dieser Studie sind die relativ konstanten Messintervalle. Eher nachteilig anzusehen ist das relativ kleine Patientenkollektiv mit nur geringen Rezidivereignissen.

Henderson et al. [33] untersuchten ein Kollektiv von 14 Patienten prätherapeutisch und posttherapeutisch zwei, 26 und 52 Wochen nach SBRT mittels PET. Insgesamt fiel der SUV ab, allerdings persistierte der SUV bei mehr als der Hälfte der Patienten über 3,5. Da niemand ein Lokalrezidiv bekam, war die prognostische Beurteilung des SUVs schwierig.

Vorteile dieser Studie sind die genau festgelegten Messintervalle, große Nachteile sind das sehr kleine Kollektiv und der Mangel an Rezidivereignissen, die die Aussagekraft der Studie stark mindern und so keinen richtigen Vergleich mit unserer Studie ermöglichen.

Wiegman et al. [90] untersuchten ein sehr kleines Kollektiv von zehn Patienten prätherapeutisch, am Tag sechs der SBRT und zwölf Wochen nach der Stereotaxie

mittels PET. Nach der ersten Bestrahlungsdosis war der SUV im Mittel um etwa 20% angestiegen.

Bei allen Patienten war der SUV nach zwölf Wochen im Mittel um 63% abgesunken. Der Anstieg des SUVs während der Stereotaxie beruht möglicherweise auf einer strahleninduzierten Entzündungsreaktion im Gewebe. Schädigungen des Gewebes führen zu einer Entzündungsreaktion mit Makrophageninfiltration und folglichem Anstieg des Glucosestoffwechsels. Ein weiterer Grund des SUV-Anstiegs könnte sein, dass der Zeitraum zwischen prätherapeutischer PET und Beginn der Bestrahlung mit drei bis 14 Wochen stark variierte, sodass eine Progression des Tumors zu den höheren SUV-Werten führte. Aufgrund dessen ist eine Beurteilung des Therapieansprechens im Laufe der Stereotaxiebehandlung mittels PET nicht sinnvoll. Problematisch an dieser Studie sind das sehr kleine Kollektiv und der sehr kurze Nachbeobachtungszeitraum.

Im Vergleich zu oben genannten Studien hat unsere Studie den Vorteil, dass ein größeres Kollektiv beobachtet wurde. Allerdings ist auch dieses verhältnismäßig klein. Ein weiterer Vorteil ist die relativ lange Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten im Mittel, wobei diese mit mindestens acht und maximal 71 Monaten leider aufgrund des frühen Todes einiger Patienten sehr uneinheitlich war. Eher nachteilig ist, dass die Zeitpunkte der PET-Untersuchungen stark variierten, dabei betrug der Zeitraum zwischen prätherapeutischer PET und Bestrahlungsbeginn im Mittel etwa 35 Tage, der kürzeste Abstand lag bei vier, der längste bei 187 Tagen. Dies bedeutet jedoch lediglich, dass die prozentuale Änderung des SUVs aufgrund der Therapie bei einigen Patienten eventuell wesentlich höher war, da man davon ausgehen kann, dass der FDG-uptake in den Tumorzellen im Zeitraum zwischen prätherapeutischer PET und dem Beginn der Stereotaxie eher größer wurde als kleiner.

Das Zeitintervall zwischen Bestrahlung und posttherapeutischer PET lag im Mittel bei elf Monaten, der Median betrug ebenfalls elf Monate, sodass die Follow-up-Untersuchung zu relativ gleichen Zeitpunkten stattfand.

Beim Vergleich der Studien kommt erschwerend hinzu, dass bis heute keine einheitliche Methode zur SUV-Messung existiert. So ist auch umstritten, ob ein Korrekturfaktor benötigt wird. Wiegmann et al. korrigierten den SUV in ihrer Studie nach der Blutglucose und konnten für ihre Studienergebnisse keinen wesentlichen Unterschied im Vergleich zu den unkorrigierten SUV-Werten feststellen.

Insgesamt ist in unserer Studie etwas kritisch zu sehen, dass nicht alle Patienten des Gesamtkollektivs posttherapeutisch mittels PET untersucht wurden, sondern lediglich jene Patienten, bei denen man ein Tumorrezidiv befürchtete. So kann man dieser Studie eine gewisse Patientenselektion vorwerfen. Daher ist es ratsam, in der Zukunft eine Studie an einem großen Kollektiv durchzuführen, bei dem standardmäßig zu festgelegten Zeitpunkten PET/CT- Untersuchungen durchgeführt werden.

Hinsichtlich der prädiktiven Wertigkeit des prätherapeutischen SUVs besteht bisher ebenfalls keine Einigkeit. Im Rahmen dieser Studie wurde in einem Kollektiv von 45 Patienten die prädiktive Wertigkeit prätherapeutischer volumetrischer und metabolischer Tumorparameter untersucht. Hierzu wurden unterschiedliche Parameter wie SUV<sub>mw</sub>, SUV<sub>max</sub>, total glycolytic volume (TGV), Vol-SUV<sub>2.5</sub>, Vol-40%SUV<sub>max</sub> und Vol-CT mit dem Überleben sowie dem Auftreten von Rezidiven korreliert. Zur Messung der Volumina im CT wurde die Läsion manuell umschrieben. Im PET wurde das Volumen mittels Isokonturen gemessen. Hierzu wurden sphärische Volumes of interest (VOIs) um den Tumor gezogen, sodass die gesamte Läsion im VOI enthalten war. Innerhalb dieses VOIs wurden 40% des SUV<sub>max</sub> oder ein SUV ab 2,5 als Tumorgewebe definiert und somit die Isokontur der Läsion bestimmt. Das TGV entsprach dem mittels CT definierten Tumolvolumen multipliziert mit dem SUV<sub>mw</sub> der Läsion. Das Volumen-SUV-2.5 entsprach dem Volumen, das einen SUV > 2,5 aufwies. Das Volumen-40%-SUV<sub>max</sub> beinhaltete das Volumen > 40% des SUV<sub>max</sub>.

Insgesamt verstarben im Verlauf 28 Patienten, darunter 15 infolge ihrer Erkrankung. Lokalrezidive traten bei sieben, Mediastinal- und Fernmetastasen bei elf Patienten auf.

Hinsichtlich der prätherapeutischen SUV<sub>mw</sub> und SUV<sub>max</sub> konnte keine prädiktive Wertigkeit bezüglich Rezidivaufreten oder Überleben nachgewiesen werden.

Für die volumetrischen Parameter konnten in Bezug auf das Lokalrezidiv signifikante Cutoff-Werte definiert werden. Vol-SUV-2,5-Werte > 20,3 ccm, Vol-40%-SUV<sub>max</sub>-Werte > 21,26 ccm, Vol-CT-Werte > 16,07 ccm und TGV-Werte > 116,7 ccm gingen mit einem höheren Risiko für Lokalrezidive einher. Größere Tumoren hatten demnach ein höheres Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven und folglich schlechtere lokale Tumorkontrollraten. Für die Bestrahlungsplanung könnte es

allerdings sinnvoll sein, nicht nur den Tumordurchmesser zu bestimmen, sondern ebenso das Volumen [55].

Bisher veröffentlichte Studien bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom und stereotaktischer Bestrahlung kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der prädiktiven Wertigkeit des prätherapeutischen SUVs.

Hoopes et al. [37] untersuchten 58 Patienten im Stadium I, die mittels Stereotaxie behandelt wurden. 57 Patienten wurden vor Beginn der stereotaktischen Bestrahlung mittels PET/CT untersucht. Die Studie ergab ebenfalls, dass der prätherapeutische SUV keinen zuverlässigen Prädiktor für das Gesamtüberleben und die lokale Tumorkontrolle darstellte. Vorteile der Studie sind die relativ hohe Patientenzahl und eine lange Follow-up-Zeit von mindestens zwei Jahren und im Median sogar 42,5 Monaten.

Die bereits oben erwähnte Studie von Coon et al. [11] ergab ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen prätherapeutischem SUV und Tumoransprechen, Progression oder Überleben.

Hamamoto et al. [27] untersuchten prädiktive Wertigkeit des prätherapeutischen Glucosemetabolismus bei 26 Patienten mit NSCLC Stadium I und stereotaktischer Bestrahlung. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 21 Monate. Im Gegensatz zu unserer Studie kam sie zu dem Ergebnis, dass ein hoher prätherapeutischer Glucosestoffwechsel einen ungünstigen Faktor hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle darstellt. Patienten mit hohem prätherapeutischen SUV hatten eine deutlich schlechtere lokale Tumorkontrolle als Patienten mit niedrigeren Werten. Des Weiteren ergab die Studie, dass die Tumorgöße nicht mit dem Lokalrezidivaufreten korrelierte. Wesentliche Nachteile der Studie sind die im Vergleich zu anderen Studien sehr kleine Patientenzahl und die relativ kurze Nachbeobachtungszeit.

Takeda et al. [78] untersuchten die prädiktive Wertigkeit des prätherapeutischen SUVmax bei 95 Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom und stereotaktischer Bestrahlung. Im Gegensatz zu unserer Studie kamen sie zu dem Ergebnis, dass der prätherapeutische SUVmax ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von Lokalrezidiven ist.

Hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit des prätherapeutischen Tumorumfanges kamen unterschiedliche Forschergruppen zu ähnlichen Ergebnissen.

Van Loon et al. [84] konnten in einer Studie mit 15 Patienten mit SCLC Stadium I-III und anschließender Radiochemotherapie nachweisen, dass sowohl metabolische als



auch CT-Volumenveränderungen signifikant mit dem Überleben korrelierten. Diese Studie ist allerdings nur bedingt vergleichbar, da sich das untersuchte Kollektiv in Tumortyp und Therapieform von unserem Kollektiv unterscheidet. Zudem ist die Patientenzahl sehr niedrig. Hinzu kommt außerdem, dass das kleinzellige Bronchialkarzinom schneller mit Volumenveränderungen infolge einer Radio- oder Chemotherapie reagiert als das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom [84].

Auch Kozak et al. [48] haben in einer Studie bei 13 Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC die prädiktive Wertigkeit des Tumolvolumens in Bezug auf das progressionsfreie Überleben nachgewiesen.

Liao et al. [52] untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 169 Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I bis IV. 140 Patienten erhielten eine Radio- und/oder Chemotherapie, bei den übrigen 29 Patienten wurden keine therapeutischen Maßnahmen durchgeführt.

Sie kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass das mittels PET ermittelte metabolische Tumolvolumen und das total glycolytic volume unabhängig vom Tumorstadium wichtige prognostische Parameter darstellen. Sie korrelierten signifikant mit dem Gesamtüberleben. Eine Korrelation mit dem krankheitsspezifischen Überleben konnte leider nicht untersucht werden, da bei etwa 30% der Patienten die Todesursache nicht bekannt war. Des Weiteren stellten sie fest, dass diese Parameter dem prätherapeutischen SUV<sub>mw</sub> und SUV<sub>max</sub> in ihrer prädiktiven Wertigkeit deutlich überlegen waren.

Auch diese Ergebnisse sind nur bedingt mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar, da das Patientenkollektiv sehr heterogen war und die Mehrzahl der Patienten ein bereits weit fortgeschrittenes Tumorstadium aufwies. Zudem wurden die Patienten unterschiedlich behandelt. Dennoch zeigen diese Ergebnisse, dass das Tumolvolumen unabhängig vom klinischen Stadium mit dem Überleben korreliert. Größere Tumoren ziehen demnach immer eine schlechtere Prognose nach sich.

## 4.1 Ausblick

Aufgrund vorliegender Ergebnisse sollte nun eine prospektive Studie in einem möglichst großen Patientenkollektiv folgen. Bisher ist umstritten, zu welchem Zeitpunkt die posttherapeutische PET-Untersuchung stattfinden sollte. Einerseits ist eine frühzeitige Evaluation des Therapieansprechens wünschenswert, andererseits haben einige Studien gezeigt, dass eine erhöhte metabolische Aktivität im Tumorgewebe aufgrund möglicher reaktiver entzündlicher Prozesse oder langsamem Ansprechen der Tumorzellen auch einige Monate nach der Stereotaxiebehandlung persistiert [90; 83].

Demnach könnte ein Jahr nach der Bestrahlung ein guter Zeitpunkt für die posttherapeutische PET-Untersuchung zur Evaluation des Therapieerfolgs sein. Dabei eventuell neu aufgetretene PET-positive Areale sollten dann durch eine Biopsie untersucht und histologisch gesichert werden, damit danach eine Entscheidung über die Indikation einer Rebestrahlung oder Einleitung einer Chemotherapie getroffen werden kann. In unserer Studie war nach ein Jahr noch kein Patient krankheitsbedingt verstorben, sodass die Mehrzahl dieser Patienten möglicherweise von einer weiteren Therapie profitiert hätte. Da die Patienten aufgrund ihrer zahlreichen kardiopulmonalen Komorbiditäten nur eingeschränkt therapiefähig sind, ist es wichtig, jene Patienten herauszufiltern, die von zusätzlichen Therapiemaßnahmen profitieren würden. Hierbei wäre je nach posttherapeutischem SUV-Wert eine Rebestrahlung eventuell unter Einschluss des Mediastinums, oder eine systemische Chemotherapie denkbar. Der posttherapeutische SUV stellt einen wichtigen Biomarker dar, dessen prädiktive Wertigkeit nun allerdings unbedingt noch in einem größeren Kollektiv untersucht werden sollte. Eine größere Studie ist notwendig, um exaktere Cutoff-Werte definieren zu können und um zu überprüfen, ob zusätzliche Therapiemaßnahmen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten haben.

Unsere Studie ergab, dass die Auslassung der prophylaktischen Mitbestrahlung des Mediastinums keinen negativen Einfluss auf das Rezidivauftreten der Patienten hat, sodass darauf auch weiterhin zunächst verzichtet werden kann. Insgesamt stellt die stereotaktische Bestrahlung von nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen bei klinisch inoperablen Patienten im Stadium I eine effektive Therapie dar. Wünschenswert für die Zukunft wäre, diese so zu optimieren, dass das krankheitsspezifische Versterben auf ein Minimum reduziert wird.

## **ZUSAMMENFASSUNG**

Für Patienten mit inoperablem Bronchialkarzinom im Stadium T1-T2 N0 ist die stereotaktische Hochpräzisionsbestrahlung heutzutage die effektivste Therapiemethode. Aufgrund der Multimorbidität dieser Patienten, die eine Operation des Tumors unmöglich macht, möchte man die Therapie so belastungsarm wie möglich gestalten, aber gleichzeitig die höchst mögliche Wirksamkeit erzielen. Infolgedessen verzichtet man auf die prophylaktische Mitbestrahlung des Mediastinums, die zusätzliche Gabe von Zytostatika, sowie auf eine prophylaktische Rebestrahlung des Tumorgewebes. Dennoch ist unklar, ob es nicht eventuell doch Patienten gäbe, die von zusätzlichen Therapiemaßnahmen profitieren könnten. Bislang ist unklar, welche Parameter zur Untersuchung des Therapieerfolges aussagekräftig und zuverlässig sind.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob man anhand posttherapeutischer FDG-PET-Untersuchungen etwa zwölf Monate nach Therapie Hinweise auf das Therapieansprechen nach stereotaktischer Hochpräzisionsbestrahlung erhält. So wird untersucht, ob es eventuell doch Patienten gibt, die von einer Mitbestrahlung des Mediastinums, einer zusätzlichen Chemotherapie oder einer erneuten Bestrahlung profitieren würden und ob die FDG-PET-Untersuchung hierfür eine geeignete Methode darstellt, um diese Patienten herauszufiltern.

29 Patienten mit klinisch inoperablem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I wurden vor der SBRT und etwa ein Jahr nach der Stereotaxie mit FDG-PET/CT untersucht. Dabei wurden SUV<sub>mt</sub> und SUV<sub>max</sub> als Maß der Glucosestoffwechselintensität in den prä- und posttherapeutischen Untersuchungen gemessen. Die Tumorumfänge wurden durch Segmentierung der CT-Bilder und durch volumetrische Analyse der PET-Daten bestimmt (TrueD<sup>©</sup> Software, Siemens). Die Aussagekraft dieser Parameter zur Unterscheidung von Patientengruppen mit hohem oder niedrigem Lokalrezidiv- und Metastasenrisiko sowie unterschiedlichem krankheitsspezifischem Überleben wurde mittels maximally selected logrank Statistik untersucht.

Keiner der untersuchten Parameter korrelierte signifikant mit dem Gesamtüberleben oder dem Auftreten von Fernmetastasen. Im Gegensatz hierzu korrelierten SUV<sub>mt</sub>-Werte höher als 3 ( $p=0.032$ ), SUV<sub>max</sub>-Werte höher als 3.68 ( $p=0.01$ ) oder eine relative Abnahme des SUV<sub>mt</sub> oder SUV<sub>max</sub> im posttherapeutischen, im Vergleich zum prätherapeutischen PET/CT um weniger als 32% ( $p=0.015$ ) oder 52% ( $p=0.013$ )

mit einem höheren Risiko auf einen krankheitsspezifischen Tod. SUV<sub>mwt</sub>-Werte höher als 3.44 ( $p=0.001$ ), SUV<sub>max</sub>-Werte höher als 5.48 ( $p = 0.009$ ) oder eine relative Abnahme des SUV<sub>mwt</sub> bzw. des SUV<sub>max</sub> von weniger als 43% ( $p=0.030$ ) bzw. 52% ( $p=0.025$ ) korrelierten mit einer hohen Rate an Lokalrezidiven. Zudem korrelierte eine relative Abnahme des SUV<sub>max</sub> von weniger als 62% ( $p=0.040$ ) im posttherapeutischen PET/CT statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko für mediastinale Metastasen.

Die Intensität des in der posttherapeutischen PET/CT gemessenen Glucosestoffwechsels korreliert demnach mit dem krankheitsspezifischen Überleben und der Lokalrezidivrate. Posttherapeutische Glucosestoffwechselintensitäten können somit als Biomarker dienen, um bei Patienten mit hohem Risiko ggf. eine zusätzliche Therapie rechtzeitig einleiten zu können. Hierzu ist nun allerdings unbedingt eine prospektive multizentrische Studie mit größerem Patientenkollektiv notwendig, um exaktere Cutoff-Werte definieren zu können und um zu überprüfen, ob zusätzliche Therapiemaßnahmen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten haben.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Agarwal, M.; Brahmanday, G.; Bajaj, S. K.; Ravikrishnan, K. P.; Wong, C.-Y. O.: Revisiting the prognostic value of preoperative (18)F-fluoro-2-deoxyglucose ((18)F-FDG) positron emission tomography (PET) in early-stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010, Vol. 37 (4): 691–698.
2. Al-Sarraf, N.; Gately, K.; Lucey, J.; Aziz, R.; Doddakula, K.; Wilson, L.; McGovern, E.; Young, V.: Clinical implication and prognostic significance of standardised uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, Vol. 34 (4): 892–897.
3. Andratschke, N.; Zimmermann, F.; Boehm, E.; Schill, S.; Schoenknecht, C.; Thamm, R.; Molls, M.; Nieder, C.; Geinitz, H.: Stereotactic radiotherapy of histologically proven inoperable stage I non-small cell lung cancer: Patterns of failure. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011, Vol. 101 (2): 245-249.
4. Baumann, P.; Nyman, J.; Hoyer, M.; Wennberg, B.; Gagliardi, G.; Lax, I.; Drugge, N.; Ekberg, L.; Friesland, S.; Johansson, K.-A.; Lund, J.-A.; Morhed, E.; Nilsson, K.; Levin, N.; Paludan, M.; Sederholm, C.; Traberg, A.; Lewensohn, R.: Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2009, Vol. 27 (20): 3290–3296.
5. Behr, J.; Buck, A. K.; Gallenberger, S.; Hauck, R. W.; Häußinger, K.; Huber, R. M.; Mueller-Lisse, U.: Diagnostik des Lungenkarzinoms. In: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag (Hrsg): *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums* 2009, 11–40.
6. Berghmans, T.; Dusart M.; Paesmans, M.; Hossein-Foucher, C.; Buvat, I.; Castaigne, C.; Scherpereel, A.; Mascaux C.; Moreau, M.; Roelandts, M.; Alard, S.; Meert, A.-P.; Patz, E. F.; Lafitte, J.-J.; Sculier, J.-P.: Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008, Vol. 3 (1): 6–12.
7. Birim, O.; Kappetein, A. P.; Stijnen, T.; Bogers, A. J. J. C.: Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg* 2005, Vol. 79 (1): 375–382.
8. Bradley, J.; Thorstad, W. L.; Mutic, S.; Miller, T. R.; Dehdashti, F.; Siegel, B. A.; Bosch, W.; Bertrand, R. J.: Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2004, Vol. 59 (1): 78–86.

9. Burdick, M. J.; Stephans, K. L.; Reddy, C. A.; Djemil, T.; Srinivas, S. M.; Videtic, G. M. M.: Maximum standardized uptake value from staging FDG-PET/CT does not predict treatment outcome for early-stage non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2010, Vol. 78 (4): 1033–1039.
10. Coleman, E. R.: PET in Lung Cancer. *The Journal of Nuclear Medicine* 1999, Vol. 40 (5): 814–820.
11. Coon, D.; Gokhale, A. S.; Burton, S. A.; Heron, D. E.; Ozhasoglu, C.; Christie, N.: Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of primary, recurrent, and metastatic lung tumors: the role of positron emission tomography/computed tomography-based treatment planning. *Clin Lung Cancer* 2008, Vol. 9 (4): 217–221.
12. Deniaud-Alexandre, E.; Touboul, E.; Lerouge, D.; Grahek, D.; Foulquier, J.; Petegnief, Y.; Gres, B.; Elbalaa, H.; Keraudy, K.; Kerrou, K.: Impact of computed tomography and F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005, Vol. 63 (5): 1432–1441.
13. Eschmann, S. M.; Friedel, G.; Paulsen, F.; Reimold, M.; Hehr, T.; Budach, W.; Langen H.-J.; Bares, R.: 18F-FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant radio-chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007, Vol. 34 (4): 463–471.
14. Fakiris, A. J.; Mc Garry, R. C.; Yiannoutsos, C. T.; Papiez, L.; Williams, M.; Henderson, M. A.; Timmerman, R.: Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2009, Vol. 75 (3): 677–682.
15. Fink, C.; Fisseler-Eckhoff, A.; Huss, R.; Nestle, U.: Molekulare Diagnostik und Bildgebung. *Onkologie* 2009, Vol. 32 (1): 3–8.
16. Fischer, B.; Lassen, U.; Mortensen, J.; Larsen, S.; Loft, A.; Bertelsen, A.; Ravn, J.; Clementsen, P.; Høgholm, A.; Larsen, K.; Rasmussen, T.; Keiding, S.; Dirksen, A.; Gerke, O.; Skov, B.; Steffensen, I.; Hansen, H.; Vilmann, P.; Jacobsen, G.; Backer, V.; Maltbaek, N.; Pedersen, J.; Madsen, H.; Nielsen, H.; Højgaard, L.: Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET–CT. *N Engl J Med* 2009, Vol. 361(11): 32–39.
17. Fischer, B. M.; Mortensen, J.; Højgaard, L.: Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol.* 2001, Vol. 2 (1): 659–666.
18. Franklin, W. A.: Pathology of lung cancer. *J Thorac Imaging* 2000, Vol. 15 (1): 3–12.

19. Geus-Oei, L. de; Oyen, W. J. G.: Predictive and prognostic value of FDG-PET. *Cancer Imaging* 2008, Vol. 8: 70–80.
20. Goeckenjan, G.; Sitter, H.; Thomas, M.; Branscheid, D.; Flentje, M.; Griesinger, F.; Niederle, N.; Stuschke M.; Blum, T.; Deppermann, K.-M.; Ficker, J.; Freitag, L.; Lübke, A.; Reinhold, T.; Späth-Schwalbe, E.; Ukena, D.; Wickert, M.; Wolf, M.; Andreas, S.; Auberger, T.; Baum, R.; Baysal, B.; Beuth, J.; Bickeböller, H.; Böcking, A.; Bohle, R.; Brüske, I.; Burghuber, O.; Dickgreber N.; Diederich, S.; Dienemann, H.; Eberhardt, W.; Eggeling, S.; Fink, T.; Fischer, B.; Franke, M.; Friedel, G.; Gauler, T.; Gütz, S.; Hautmann, H.; Hellmann, A.; Hellwig, D.; Herth, F.; Heußel, C. P.; Hilbe, W.; Hoffmeyer, F.; Horneber, M.; Huber, R. M.; Hübner, J.; Kauczor, H.-U.; Kirchbacher, K.; Kirsten, D.; Kraus, T.; Lang, S. M.; Martens, U.; Mohn-Staudner, A.; Müller, K.-M.; Müller-Nordhorn, J.; Nowak, D.; Ochmann, U.; Passlick, B.; Petersen, I.; Pirker, R.; Pokrajac, B.; Reck, M.; Riha, S.; Rübe, C.; Schmittel, A.; Schönfeld, N.; Schütte, W.; Serke, M.; Stamatis, G.; Steingraber, M.; Steins, M.; Stoelben, E.; Swoboda, L.; Teschler, H.; Tessen, H. W.; Weber, M.; Werner, A.; Wichmann, H.-E.; Irlinger Wimmer, E.; Witt, C.; Worth, H.: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010, Vol. 64 (Suppl. 2) : e1-e164.
21. Gould, M. K.; Kuschner, W. G.; Rydzak, C. E.; Maclean, C. C.; Demas, A. N.; Shigemitsu, H.; Chan, J. K.; Owens, D. K.: 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, Vol. 139 (11): 879–892.
22. Gould, M. K.; Maclean, C. C.; Kuschner, W. G.; Rydzak, C. E.; Owens, D. K.: Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001, Vol. 285 (7): 914–924.
23. Graziano, S. L.: Non-small cell lung cancer: clinical value of new biological predictors. *Lung Cancer* 1997, 17 Suppl 1: S37-58.
24. Greco, C.; Rosenzweig, K.; Cascini, G.; Tamburrini, O.: Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007, Vol. 57 (2): 125–134.
25. Grills, I. S.; Yan, D.; Black, Q. C.; Wong, C. O.; Martinez, A. A.; Kestin, L. L.: Clinical implications of defining the gross tumor volume with combination of CT and 18FDG-positron emission tomography in non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2007, Vol. 67(3): 709–719.
26. Haberkorn, U.: Onkologie. In: Kuwert T (Hrsg): *Nuklearmedizin*. 143 Tabellen. Thieme, Stuttgart; New York, NY 2008, 153–204.

27. Hamamoto, Y.; Sugawara, Y.; Inoue, T.; Kataoka, M.; Ochi, T.; Takahashi, T.; Sakai, S.: Relationship between pretreatment FDG uptake and local control after stereotactic body radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer: the preliminary results. *Jpn. J. Clin. Oncol* 2011, Vol. 41(4): 543–547.
28. Hanin, F.; Lonneux, M.; Cornet, J.; Noirhomme, P.; Coulon, C.; Distexhe, J.; Poncelet, A. J.: Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, Vol. 33 (5): 819–823.
29. Häußinger, K.; Gesierich, W.: Ätiologie des Lungenkarzinoms. In: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag (Hrsg): *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums* 2009: 1–4.
30. Health statistics and informatics Department: Causes of Death 2008. Summary Tables. World Health Organization. <http://www.who.int/evidence/bod>. [Stand: 29.06.2011].
31. Hellwig, D.; Baum, R. P.; Kirsch, C.: FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: A systematic review. *Nuklearmedizin* 2009, Vol. 48 (2): 59-69.
32. Hellwig, D.; Ukena, D.; Paulsen, F.; Bamberg, M.; Kirsch, C. M.: Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren. Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000 -. *Pneumologie* 2001, Vol. 55 (8): 367–377.
33. Henderson, M. A.; Hoopes, D. J.; Fletcher, J. W.; Lin, P.; Tann, M.; Yiannoutsos, C. T.M; Williams, M. D.; Fakiris, A. J.; Mc Garry, R. C.; Timmerman, R. D.: A Pilot Trial of Serial 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Medically Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Hypofractionated Stereotactic Body Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010, Vol. 76 (3): 789–795.
34. Herold, G.; Mitarbeiter: Bronchialkarzinom. In: Herold, G.; Mitarbeiter (Hrsg): *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*, Köln 2009, 371–376.
35. Hoang, J. K.; Hoagland, L. F.; Coleman, R. E.; Coan, A. D.; Herndon, J. E.; Patz, E. F.: Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced-stage non-small-cell lung carcinoma. *J. Clin. Oncol* 2008, Vol. 26 (9): 1459–1464.
36. Hof, H.; Muentzer, M.; Oetzel, D.; Hoess, A.; Debus, J.; Herfarth, K.: Stereotactic single-dose radiotherapy (radiosurgery) of early stage nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). *Cancer* 2007, Vol. 110 (1): 148–155.



37. Hoopes, D. J.; Tann, M.; Fletcher, J. W.; Forquer, J. A.; Lin, P.; Lo, S. S.; Timmerman, R. D.; McGarry, R. C.: FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007, Vol. 56 (2): 229–234.
38. Huber, R. M.: Lungenkarzinom. *Internist (Berl)* 2006, Vol. 47 (6): 611–620.
39. Ikushima, H.; Dong, L.; Erasmus, J.; Allen, P.; McAleer, M. F.; Zhuang, Y.; Sasaki, R.; Komaki, R.: Predictive value of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography for non-small cell lung cancer patients treated with radical radiotherapy. *J. Radiat. Res* 2010, Vol. 51 (4): 465–471.
40. Imamura, Y.; Azuma, K.; Kurata, S.; Hattori, S.; Sasada, T.; Kinoshita, T.; Okamoto, M.; Kawayama, T.; Kaida, H.; Ishibashi, M.; Aizawa, H.: Prognostic value of SUVmax measurements obtained by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer* 2011, Vol. 71 (1): 49–54.
41. Inamura, K.; Ishikawa, Y.: Lung cancer progression and metastasis from the prognostic point of view. *Clin Exp Metastasis* 2010, Vol. 27 (6): 389–397.
42. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M.; Ferlay, J.; Ward, E.; Forman, D.: Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2011, Vol. 61 (2): 69–90.
43. Jeong, H.; Min, J.; Park, J. M.; Chung, J.; Kim, B. T.; Jeong, J. M.; Lee, D. S.; Lee, M. C.; Han, S. K.; Shim, Y. S.: Determination of the prognostic value of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2002, Vol. 23 (9): 865–870.
44. Jeremic, B.; Classen, J.; Bamberg, J.: Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002, Vol. 54 (1): 119–130.
45. Kanters, S. D.; Lammers, J. W.; Voest, E. E.: Molecular and biological factors in the prognosis of non-small cell lung cancer. *Eur. Respir. J* 1995, Vol. 8 (8): 1389–1397.
46. Kim, Y. S.; Lee, M. K.; Kim, S. J.; Kim, I. J.; Kim, Y. K.; Jo, W. S.; Park, S. K.: Prognostic stratification using F-18 FDG PET/CT in patients with advanced stage (stage III and IV) non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2010, Vol. 57 (3): 241–246.
47. Klopp, A. H.; Chang, J. Y.; Tucker, S. L.; Sulman, E. P.; Balter, P. A.; Liu, H. H.; Bucci, M. K.; Macapinlac, H. A.; Komaki, R.; Cox, J. D.: Intrathoracic patterns of failure for non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography/computed tomography-defined target delineation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2007, Vol. 69 (3): 1409–1416.

48. Kozak, M. M.; Murphy, J. D.; Schipper, M. L.; Donington, J. S.; Zhou, L.; Whyte, R. I.; Shrager, J. B.; Hoang, C. B.; Bazan, J. B.; Maxim, P. G.; Graves, E. E.; Diehn, M.; Hara, W. Y.; Quon, A.; Le, Q.-T.; Wakelee, H. A.; Loo, B. W.; Tumor volume as a potential imaging-based risk-stratification factor in trimodality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011, Vol. 6 (5): 920–926.
49. Krause, B. J.; Beyer, T.; Bockisch, A.; Delbeke, D.; Kotzerke, J.; Minkov, V.; Reiser, M.; Willich, N.: Leitlinie: FDG-PET/CT in der Onkologie. *Nuklearmedizin*, Vol. 2007 (46): 291–301.
50. Lagerwaard, F. J.; Haasbeek, C. J. A.; Smit, E. F.; Slotman, B. J.; Senan, S.: Outcomes of Risk-Adapted Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008, Vol. 70 (3): 685–692.
51. Lardinois, D.; Weder, W.; Hany, T. F.; Kamel, E. M.; Korom, S.; Seifert, B.; Schulthess, G. K. von; Steinert, H. C.: Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N. Engl. J. Med.* 2003, Vol. 348 (25): 2500–2507.
52. Liao, S.; Penney, B. C.; Wroblewski, K.; Zhang, H.; Simon, C. A.; Kampalath, R.; Shih, M.-C.; Shimada, N.; Chen, S.; Salgia, R.; Appelbaum, D. E.; Suzuki, K.; Chen, C.-T.; Pu, Y.: Prognostic value of metabolic tumor burden on (18)F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2012, Vol. 39 (1): 27–38.
53. Liu, L.; Wu, C.; Wang, Y.; Zhong, R.; Duan, S.; Wei, S.; Lin, S.; Zhang, X.; Tan, W.; Yu, D.; Nie, S.; Miao, X.; Lin, D.: Combined effect of genetic polymorphisms in P53, P73, and MDM2 on non-small cell lung cancer survival. *J Thorac Oncol* 2011, Vol. 6 (11): 1793–1800.
54. Mac Manus, M. P.: Positron Emission Tomography Is Superior to Computed Tomography Scanning for Response-Assessment After Radical Radiotherapy or Chemoradiotherapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003, Vol. 21 (7): 1285–1292.
55. Meyer, B.: Die prognostische Wertigkeit der prätherapeutischen [<sup>18</sup>F]-Fluor-Desoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie bei inoperablen, Stadium I NSCLC Patienten. *Unv. Dissertation, Technische Universität München, vorauss. 2014.*
56. Moser, E.: *Nuklearmedizin*. In: Moser, E.; Sauer, R.; Bock, R.; Kauffmann, G. W. (Hrsg): *Radiologie. Mit 115 Tabellen, Fragen und Antworten*. Elsevier, Urban & Fischer, München [u.a.] 2006, 287–330.
57. Nair, A.; Klusmann, M. J.; Jogeesvaran, K. H.; Grubnic, S.; Green, S. J.; Vlahos, I.: Revisions to the TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: Rationale, Clinicoradiologic Implications, and Persistent Limitations. *Radiographics* 2011, Vol. 31 (1): 215–238.

58. Nestle, U.; Kremp, S.; Grosu, A.: 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. *Radiother Oncol* 2006, Vol. 81(2): 209–225.
59. Nestle, U.; Weber, W.; Hentschel, M.; Grosu, A.: Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. *Phys. Med. Biol* 2009, Vol. 54 (1): R1.
60. Nyman, J.; Johansson, K.; Hulten, U.: Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer—Mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer* 2006, Vol. 51 (1): 97–103.
61. Okereke, I. C.; Gangadharan, S. P.; Kent, M.S.; Nicotera, S. P.; Shen, C.; DeCamp, M. M.: Standard uptake value predicts survival in non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg* 2009, Vol. 88 (3): 911-916.
62. Onishi, H.; Shirato, H.; Nagata, Y.; Hiraoka, M.; Fujino, M.; Gomi, K.; Niibe, Y.; Karasawa, K.; Hayakawa, K.; Takai, Y.; Kimura, T.; Takeda, A.; Ouchi, A.; Hareyama, M.; Kokubo, M.; Hara, R.; Itami, J.; Yamada, K.; Araki, T.: Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007, Vol. 2 (7 Suppl 3): S94-100.
63. Paesmans, M.; Berghmans, T.; Dusart, M.; Garcia, C.; Hossein-Foucher, C.; Lefitte, J.; Mascaux, C.; Meert, A.-P.; Roelandts, M.; Scherpereel, A.; Terrones Munoz, V.; Sculier, J.-P.: Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2010, Vol. 5 (5): 612–619.
64. Pieterman, R. M.; van Putten, J. W.; Meuzelaar, J. J.; Mooyaart, E. L.; Vaalburg, W.; Koëter, G. H.; Fidler, V.; Pruim, J.; Groen, H. J.: Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N. Engl. J. Med* 2000, Vol. 343 (4): 254–261.
65. Poeppel, T. D.; Krause, B.J.; Heusner, T. A.; Boy, C.; Bockisch, A.; Antoch, G.: PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol* 2009, Vol. 70 (3): 382–392.
66. Pöllinger, B.; Astner, S. T.; Lindner, H.: Strahlentherapie. In: *Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag (Hrsg): MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums* 2009: 104–110.
67. Robert Koch Institut (Hrsg): *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 ; eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Robert-Koch-Institut, Berlin* 2010: 61-68.

68. Robert Koch Institut, die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Inst; GEKID, Berlin, 2010: 48-51.
69. Sasaki, R.; Komaki, R.; Macapinlac, H.; Erasmus, J.; Allen, P.; Forster, K.; Putnam, J. B.; Herbst, R. S.; Moran, C. A.; Podoloff, D. A.; Roth, J. A.; Cox, J. D.: [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol* 2005, Vol. 23 (6): 1136–1143.
70. Schild, S. E.; Ramalingam, S. S.; Vallières, E.: Management of stage III non-small cell lung cancer.  
[http://www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/management-of-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer?source=search\\_result&search=management+of+stage+III+non+small+cell+lung+cancer&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/management-of-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer?source=search_result&search=management+of+stage+III+non+small+cell+lung+cancer&selectedTitle=1%7E150). [Stand: 08.05.2012].
71. Sibley, G. S.; Jamieson, T. A.; Marks, L. B.; Anscher, M. S.; Prosnitz, L. R.: Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: The duke experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1998, Vol. 40 (1): 149–154.
72. Stark, P.: Thoracic positron emission tomography.  
[www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/thoracic-positron-emission-tomography?source=search\\_result&search=thoracic+positron+emission+tomography&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/thoracic-positron-emission-tomography?source=search_result&search=thoracic+positron+emission+tomography&selectedTitle=1%7E150) [Stand: 15.01.2011].
73. Statistisches Bundesamt Deutschland: Gesundheitswesen. Todesursachen in Deutschland 2002  
[www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen2120400027004.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen2120400027004.pdf?_blob=publicationFile) [Stand: 28.06.2011]
74. Statistisches Bundesamt Deutschland: Gesundheit. Todesursachen in Deutschland 2009.  
[www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen21204000970004?\\_blob=publicationFile](http://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen21204000970004?_blob=publicationFile) [Stand: 28.06.2011]
75. Stoelben, E.; Huber, R.; Müller, R.; Wolf, J.: Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms. *Internist* 2010, Vol. 51 (11): 1348–1357.
76. Sugawara, Y.; Quint, L. E.; Iannettoni, M. D.; Orringer, M. B.; Russo, J. E.; Recker, B. E.; Saran, P. A.; Wahl, R. L.: Does the FDG Uptake of Primary Non-Small Cell Lung Cancer Predict Prognosis? A Work in Progress. *Clin. Positron Imaging* 1999, Vol. 2 (2): 111–118.
77. Takahashi, N.; Suzuki, K.; Takamochi, K.; Oh, S.: Prognosis of surgically resected lung cancer with extremely high preoperative serum carcinoembryonic antigen level. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011, Vol. 59 (10): 699–704.

78. Takeda, A.; Yokosuka, N.; Ohashi, T.; Kunieda, E.; Fujii, H.; Aoki, Y.; Sanuki, N.; Koike, N.; Ozawa, Y.: The maximum standardized uptake value (SUVmax) on FDG-PET is a strong predictor of local recurrence for localized non-small-cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Radiother Oncol* 2011, Vol. 101 (2): 291–297.
79. Tauxe, W. N.; Kirchner, P. T.; Townsend, D. W.; Meltzer, C. C.: PET Imaging in Oncology. In: Aktolun C (Hrsg): *Nuclear oncology*. 50 tables. Springer, Berlin [u.a.] 1999, 313–331.
80. Turzer, M.; Brustugun, O. T.; Waldeland, E.; Helland, A.: Stereotactic body radiation therapy is effective and safe in patients with early-stage non-small cell lung cancer with low performance status and severe comorbidity. *Case Rep Oncol* 2011, Vol. 4 (1): 25–34.
81. Ung, Y. C.; Maziak, D. E.; Vanderveen, J. A.; Smith, C. A.; Gulenchyn, K.; Evans, W. K.: <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007 (99): 1753–1767.
82. UyBico; S. J., Wu, C. C.; Suh, R. D.; Le, N. H.; Brown, K.; Krishnam, M. S.: Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls. *Radiographics* 2010, Vol. 30 (5): 1163–1181.
83. Vahdat, S.; Oermann, E. K.; Collins, S. P.; Yu, X.; Abedalthagafi, M.; Debrito, P.; Suy, S.; Yousefi, S.; Gutierrez, C. J.; Chang, T.; Banovac, F.; Anderson, E. D.; Esposito, G.; Collins, B. T.: CyberKnife radiosurgery for inoperable stage IA non-small cell lung cancer: <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography serial tumor response assessment. *J Hematol Oncol* 2010, Vol. 3: 6.
84. Van Loon, J.; Offermann, C.; Öllers, M.; van Elmpt, W.; Vegt, E.; Rahmy, A.; Dingemans, A.-M. C.; Lambin, P.; Ruyscher D. de; Early CT and FDG-metabolic tumour volume changes show a significant correlation with survival in stage I–III small cell lung cancer: A hypothesis generating study. *Radiotherapy and Oncology* 2011, Vol. 99 (2): 172–175.
85. Van Tinteren, H.; Hoekstra, O. S.; Smit, E. F.; van den Bergh, J. H. A. M.; Schreurs, A. J. M.; Stallaert, R. A. L. M.; van Velthoven, P. C. M.; Comans, E. F. I.; Diepenhorst, F. W.; Verboom, P.; van Mourik, J. C.; Postmus, P. E.; Boers, M.; Teule, G. J. J.: Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002, Vol. 359 (9315): 1388–1393.

86. Vansteenkiste, J. F.; Stroobants, S. G.; Dupont, P. J.; Leyn, P. R. de; Verbeken, E. K.; Deneffe, G. J.; Mortelmans, L. A.; Demedts, M. G.: Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J. Clin. Oncol* 1999, Vol. 17 (10): 3201–3206.
87. Vansteenkiste, J. F.; Stroobants, S. S.: PET scan in lung cancer: current recommendations and innovation. *J Thorac Oncol* 2006, Vol. 1(1): 71–73.
88. Wagner, K.; Kremer, M.: Pathomorphologie der Lungenkarzinome. In: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag (Hrsg): *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums* 2009, 63–75.
89. Wahidi, M. M.; Govert, J. A.; Goudar, R. K.; Gould, M. K.; McCrory, D. C.: Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007, Vol. 132 (3 Suppl.): 94S-107S.
90. Wiegman, E. M.; Pruijm, J.; Ubbels, J. F.; Groen, H. J. M.; Langendijk, J. A.; Widder, J.: 18F-FDG PET during stereotactic body radiotherapy for stage I lung tumours cannot predict outcome: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011, Vol. 38 (6): 1059–1063.
91. Wulf, J.; Haedinger, U.; Oppitz, U.; Thiele, W.; Mueller, G.; Flentje, M.: Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: A noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics* 2004, Vol. 60 (1): 186–196.
92. Wulf, J.; Herfarth, K.; Ernst, I.; Schulz, U.; Dieckmann, K.; Georg, D.; Hädinger, U.; Holy, R.; Zimmermann, F.; Strassmann, G.; Alheit, H.; Herrmann, T.: Leitlinie der DEGRO. Extrakranielle Stereotaktische Radiotherapie (ESRT) [www.degro.org/dav/html/download/pdf/ESRT\\_Leitlinie.pdf](http://www.degro.org/dav/html/download/pdf/ESRT_Leitlinie.pdf) [Stand: 15.8.2011].
93. Zhu, A.; Lee, D.; Shim, H.: Metabolic positron emission tomography imaging in cancer detection and therapy response. *Semin. Oncol* 2011, Vol. 38 (1): 55–69.
94. Zimmermann, F. B.; Geinitz, H.; Schill, S.; Thamm, R.; Nieder, C.; Schratzenstaller, U.; Molls, M.: Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol* 2006, Vol. 45 (7): 796–801.
95. Zimmermann, F.; Geinitz, H.; Schill, S.; Grosu, A.; Schratzenstaller, U.; Molls, M.; Jeremic, B.: Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005, Vol. 48 (1): 107–114.

## **DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Markus Essler für die Überlassung des interessanten Themas und die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung sowie sein persönliches Engagement während des gesamten Bearbeitungszeitraumes.

Ferner danke ich Herrn PD Dr. med. Nicolaus Andratschke für seine Hilfe und seine vielfältigen Ratschläge aus strahlentherapeutischer Sicht sowie die Bereitstellung der Patientendaten.

Auch möchte ich mich herzlich bei Herrn Dipl. Stat. Bernhard Haller für die geduldige und umfassende Beratung und die zahlreichen Anregungen bei statistischen Fragestellungen bedanken.

Darüber hinaus gilt mein großer Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. Markus Schwaiger, an dessen Institut ich meine Arbeit durchführen durfte.

Bei Frau Dr. Petra Pasztory und Heidemarie Wantke bedanke ich mich herzlich für die hilfreichen Tipps und Korrekturen beim Formulieren der Dissertation. Frau Claudia Strauß danke ich für ihre Hilfe und die zahlreichen Ideen bei der Formatierung.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben.