

# Leitlinie der DEGRO

## *Extrakranielle Stereotaktische Radiotherapie (ESRT)*

### Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Radiobiologische Aspekte der stereotaktischen Strahlentherapie</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Allgemeine Voraussetzungen zur ESRT</b> .....	<b>6</b>
<u>Personelle Voraussetzungen</u> .....	6
Verantwortung des Strahlentherapeuten.....	7
Verantwortung des Medizinphysikers.....	8
Verantwortung des MTRA.....	8
<u>Allgemeine und technische Voraussetzungen</u> .....	9
Linearbeschleuniger.....	9
Lagerungssysteme.....	9
Bestrahlungsplanungssystem.....	9
Simulator, Planungs- und Verifikations-CT.....	10
Lagerungs- und Kontrollmöglichkeiten am Linac.....	10
Kontrolle der Atembeweglichkeit.....	11
Surrogatmarker.....	11
<u>Dokumentationspflicht und Aufbewahrungsfristen</u> .....	11
<u>Indikationen</u> .....	11
<u>Patientenaufklärung</u> .....	12
<u>Nachsorge</u> .....	12
<u>Dosisberechnung (allgemein)</u> .....	13
Feldanordnungen.....	13
Beurteilung von Bestrahlungsplänen.....	14
Qualitätssicherung.....	15
<b>3. ESRT bei Lungentumoren</b> .....	<b>17</b>
<u>Indikationen</u> .....	17
NSCLC.....	17
Metastasen.....	18
Tumorgröße.....	19
<u>Patientenaufklärung</u> .....	20
<u>Bestrahlungsplanung (Patientenvorbereitung, -lagerung, CT, Atembeweglichkeit)</u>	21

Vorplanung ESRT.....	21
Patientenvorbereitung.....	21
Bildgebende Verfahren zur 3D-Bestrahlungsplanung.....	22
Dosierung und Fraktionierung.....	23
Zielvolumendefinition.....	23
Risikoorgane.....	24
<u>Bestrahlung</u> .....	24
Patientenpositionierung und Tumorlage.....	24
Bestrahlungstechnik.....	24
<u>Nachsorge</u> .....	25
<b>4. ESRT bei Lebertumoren.....</b>	<b>25</b>
<u>Indikationen</u> .....	25
<u>Patientenaufklärung</u> .....	26
<u>Bestrahlungsplanung</u> .....	26
<u>Dosis und Fraktionierung</u> .....	27
<u>3D-Bestrahlungsplanung</u> .....	28
<u>Bestrahlung</u> .....	28
<u>Nachsorge</u> .....	28
<b>5. Referenzen.....</b>	<b>29</b>
<b>6. Anhang und Tabellen.....</b>	<b>33</b>

## Vorwort

Die stereotaktische Strahlentherapie von intrakraniellen Tumoren wurde in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts durch die Einführung des „Gamma-Knife“ möglich und ist seit den 70er Jahren auch an entsprechend modifizierten Linearbeschleunigern durchführbar. Sie hat sich zu einer wertvollen strahlentherapeutischen Behandlungsmethode entwickelt. Durch tumorbiologisch adaptierte Fraktionierungskonzepte mit sehr hohen kumulativen Bestrahlungsdosen werden vor allem Tumoren im Hirn, aber auch inoperable gutartige Erkrankungen wie arteriovenöse Malformationen erfolgreich behandelt.

Die intrakranielle Stereotaxie ist an ein Maximum an Präzision gebunden, welche durch die Fixierungsmöglichkeiten der Schädelkalotte und die minimale Beweglichkeit intrazerebraler Strukturen gut zu erreichen ist. Demgegenüber konnte dieses strahlenbiologisch erfolgreiche Konzept zunächst nicht auf Strukturen im Körperstamm übertragen werden, da diese weit weniger gut zu fixieren sind: so bewegen sich die Zieltumoren ebenso wie die Risikoorgane in nicht unerheblichen Maße mit der Atmung oder aufgrund unterschiedlicher Füllungszustände angrenzender Hohlorgane.

Neuere technische Entwicklungen in der computergestützten Bildgebung, Bestrahlungsplanung, Steuerung der Linearbeschleuniger und Präzisionslagerung der Patienten ermöglichen es nun in zunehmendem Maße, nicht-fixierte Zielvolumina und ihre Bewegungen bei der Bestrahlung zu berücksichtigen. Damit wird die Übertragung des strahlenbiologischen Konzeptes aus der stereotaktischen Radiotherapie intrazerebraler Raumforderungen auf extrakranielle Zielgebiete möglich. Lage und Beweglichkeit von Tumoren und Risikoorganen können während, kurz vor oder sogar während der Strahlenbehandlung mit Hilfe der für die „Image Guided Radiotherapy“ (IGRT) entwickelten technischen Verfahren evaluiert werden. Die Präzision und Reproduzierbarkeit der Einstellung wird direkt vor der Bestrahlung am Linearbeschleuniger kontrolliert. Dies ermöglicht - neben dem optionalen Einsatz spezieller Lagerungshilfen, welche ein externes Referenzsystem zur Bestimmung der stereotaktischen Koordinaten bereitstellen - auch die stereotaktische Bestrahlung extrakranieller Tumoren. Erste Ergebnisse vor allem aus Schweden, Japan, den USA und Deutschland haben den Wert dieses Konzeptes belegt. Es wurden übereinstimmend hohe und dauerhafte lokale Tumorkontrollraten bei Tumoren in der Lunge und Leber (frühe Stadien nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome, Lungenmetastasen, primäre Lebertumoren, Lebermetastasen) von 80% und mehr, meist 90-100%, bei sehr geringen Nebenwirkungsraten, erzielt.

Bei der stereotaktischen Radiotherapie handelt es sich nicht um eine neuartige Therapieform mit im Vergleich zur bisherigen Strahlentherapie grundsätzlich unterschiedlichem Ansatz. Sie stellt im Gegenteil eine mit den technischen Möglichkeiten fortschreitende Erweiterung des strahlentherapeutischen Methodenarsenals dar, so wie z.B. auch die IMRT. Durch maximale geometrische Präzision soll das bestrahlte Volumen verkleinert werden. Damit kann die Tumordosis mit dem Ziel einer Steigerung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit erhöht und die Nebenwirkungsrate gesenkt oder zumindest konstant gehalten werden. Aufgrund des hohen methodischen Aufwandes mit Beschränkung auf wenige Sitzungen werden die Risikoorgane nicht durch den radiobiologischen Fraktionierungseffekt (Risikoorgane im Bestrahlungsgebiet) sondern durch die topographische Präzision (Risikoorgane außerhalb des Bestrahlungsgebietes) geschont.

Die klinischen Erfolge und die zunehmende Verfügbarkeit der zur stereotaktischen Bestrahlung erforderlichen technischen Voraussetzungen führen nun zu einer raschen

Verbreitung der Methode. Während die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie (ESRT) in Deutschland zunächst meist unter universitären Bedingungen, d.h. bei gleichzeitiger klinischer und wissenschaftlicher Aufsicht, Behandlung und Nachsorge der Patienten, durchgeführt wurde, wird die Therapie nun häufig auch in der allgemeinen klinischen Praxis angewendet. Dies macht Anstrengungen zur Anleitung und zur strengen Sicherung der Qualität der ESRT erforderlich.

Es ist daher das vordringliche Ziel der DEGRO-AG „Extrakranielle stereotaktische Radiotherapie“, solche Anleitungen zur Verfügung zu stellen. Dieses Anliegen wird vom DEGRO-Präsidium unterstützt. Die DEGRO erteilte daher im März 2005 der AG den Auftrag, eine S1-Leitlinie zur ESRT zu formulieren. In der Methode erfahrene Vertreter aus dem deutschsprachigen Raum haben sich gemeinsam zu dieser Aufgabe verpflichtet.

Die in der Leitlinie formulierten Kriterien stellen einen Rahmen dar, in dem die ESRT stattfinden soll. Die Leitlinie soll eine Hilfestellung bei der Auswahl geeigneter Indikationen, der Patientenaufklärung bezüglich Nebenwirkungen sowie der technischen Durchführung geben. Wie überall auf dem Gebiet der Medizin basiert auch diese Leitlinie auf dem Wissensstand zum Zeitpunkt ihrer Formulierung (März 2006). Neuere Erkenntnisse müssen einer zukünftigen Aktualisierung vorbehalten bleiben. Die Verantwortung für das konkrete strahlentherapeutische Vorgehen liegt zu jedem Zeitpunkt und in jeder Hinsicht immer bei dem Arzt, der die Therapie tatsächlich durchführt.

Nota bene: Die Verwendung der männlichen Sprachform in der Leitlinie wurde der Einfachheit willen gewählt und schließt selbstverständlich Ärztinnen, Physikerinnen oder MTR-Assistentinnen und auch Patientinnen ein. Eine Hervorhebung der männlichen gegenüber der weiblichen Form ist weder intendiert noch entspräche sie der Meinung der Autorinnen und Autoren.

September 2006

*J. Wulf, K. Herfarth, I. Ernst, U. Schulz, K. Dieckmann, D. Georg, U. Hädinger,*

*R. Holy, F. Zimmermann, G. Strassmann, H. Alheit, Th. Herrmann*

## **1. Radiobiologische Aspekte der stereotaktischen Strahlentherapie**

***Priv.-Doz. Dr. med. Horst Alheit, Prof. Dr. med. Thomas Herrmann***

*Klinik u. Poliklinik f. Strahlentherapie und Radioonkologie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Medizinische Fakultät der TU Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden*

Der Effekt ionisierender Strahlen auf biologische Objekte beruht überwiegend auf der Inaktivierung von Zellen durch Störungen ihrer lebenswichtigen Strukturen und Funktionen infolge Absorption der Strahlungsenergie. Dies gilt sowohl für den Tumor, als auch für die umgebenden Normalgewebe. Andererseits haben die Zellen im Laufe der ontogenetischen Entwicklung durch die ständige natürliche Strahlenexposition Mechanismen entwickelt, in begrenztem Ausmaß Strahlenschäden zu kompensieren, indem einerseits Enzyme zur Reparatur geschädigter Strukturen, vor allem der DNS, bereitgestellt werden, andererseits die Gewebe im Zellverband durch eine beschleunigte Proliferation geschädigte und abgestorbene Zellen ersetzen können (Repopulation). Diese Prozesse werden unter anderem beeinflusst durch die Zellzyklusphase und die

intrazelluläre Sauerstoffkonzentration sowie durch die Funktionsweise der verschiedensten intra- und interzellulären Signal-Übertragungswege. Diese Mechanismen sind bei den verschiedenen Körperzellen unterschiedlich stark ausgeprägt, was sehr unterschiedliche Reaktionen auf die Bestrahlung begründet. Bei Geweben, die nur sehr langsam oder gar nicht mehr proliferieren können, verfügen die Zellen in der Regel über eine sehr gute Reparaturfähigkeit im Bereich niedriger Dosen. In dem bei der Tumortherapie gebräuchlichen Dosisbereich spielt der sogenannte proliferative Zelltod die größte Rolle. Dieser setzt mindestens eine Zellteilung voraus, damit sich der durch die Strahlung verursachte Schaden manifestieren kann. Das erklärt, warum langsam proliferierende Gewebe bei Überlastung der Reparaturkapazität, den Bestrahlungseffekt erst sehr spät nach der Bestrahlung exprimieren. Bei niedrigen Einzeldosen zeigen deshalb viele kritische Normalgewebe (z.B. Lunge, Rückenmark, Niere, Herz) eine relativ bessere Erholung von initialen Strahlenschäden als die meisten Tumorzellen, was die Grundlage für die Fraktionierung in der konventionellen Strahlentherapie darstellt. Gewebe mit einem raschen Zellumsatz reagieren dagegen früher und können Zellverluste durch eine gesteigerte Proliferation überlebender Zellen kompensieren. Auch die meisten Tumoren reagieren so. Weil die Fraktionierung zu vergleichsweise langen Gesamtbehandlungszeiten führt, können die Tumoren in dieser Zeit repopulieren.

Hier liegt eine Rationale der stereotaktischen Strahlentherapie bei der hohe Dosen pro Fraktion zum Einsatz gelangen. Während sich bei der konventionell fraktionierten Bestrahlung bei jeder Sitzung die Schulter der Dosiswirkungskurve – die Ausdruck des reparativen Vermögens des bestrahlten Gewebes ist - wiederholt, liegt die Dosis bei der stereotaktischen Bestrahlung (Radiochirurgie) weit jenseits dieser Schulter im exponentiellen Teil der Dosiswirkungskurve und hat somit ein großes Potential zur definitiven Vernichtung aller klonogenen Tumorzellen. Eine Repopulation kann dann nicht mehr stattfinden, wobei jedoch die Höhe der Dosis die vollständige Vernichtung der klonogenen Zellen gewährleisten muß. Ermöglicht werden diese Dosen allerdings nur durch die bei dieser Bestrahlungstechnik üblichen sehr steilen zentrifugale Dosisgradienten, die einerseits zentral zu radiobiologischen Overkill-, bzw. Nekrosebereichen im Tumorgebiet führen, andererseits das umgebende Normalgewebe weitgehend schonen.

Die Homogenitätserfordernisse, wie sie in der ICRU 50 bzw. 62 für die 3D-konformale fraktionierte Strahlentherapie empfohlen werden, sind biologisch bei diesem Ansatz nicht zwingend, da eine Dosisinhomogenität mit kleinvolumigen Überhöhungen im Tumorzentrum durchaus sinnvoll sein kann (Hypoxieareale, Haupttumormasse mit hoher Dichte klonogener Zellen). Inwieweit diese zentralen Dosisüberhöhungen auf dem Wege humoraler Mediatoren auch zu einer Vernichtung klonogener Zellen im Randbereich mit niedrigerer Dosis beitragen können ist derzeit nicht abschließend geklärt. Ein Abweichen von den typischen Homogenitätsansprüchen verlangt jedoch eine sichere Korrelation der räumlichen Dosisverteilung mit der individuellen Anatomie des Patienten (Risikostrukturen, Tumolvolumen, Beachtung von Organbewegungen) und verbietet sich bei Bestrahlungen von Zielvolumina, die große Anteile von Normalgewebe enthalten (z.B. Mediastinum, Lungenhilus, Leberpforte). Insofern ist die Betrachtung der Dosis am makroskopischen Tumorrand einerseits (Tumorkontrolle!) sowie die Minimierung der Dosis für Normalgewebe in der Nähe oder gar im Zielvolumen wichtig, insbesondere dann, wenn es sich dabei um funktionell für den Patienten sehr bedeutsame Strukturen handelt.

Die Beziehung zwischen Normalgewebstoleranz und Bestrahlungsvolumen ist komplex. Da die stereotaktische Strahlentherapie üblicherweise eher kleine Zielvolumen voraussetzt, ist infolge der steilen Dosisgradienten auch das Volumen der

Normalgewebe im Hochdosisbereich gering. Soweit es sich dabei um parallel organisierte Organe handelt, sind die funktionellen Auswirkungen der Schädigung kleiner Volumina (z.B. der Lunge oder der Leber) klinisch wenig relevant, da sie vom übrigen Organ ohne weiteres kompensiert werden können. Im Gegensatz hierzu muss sorgfältiges Augenmerk auf Risikoorgane mit serieller Struktur gelegt werden, bei denen die in der stereotaktischen Strahlentherapie üblichen hohen Dosen zu schweren Schäden führen können, weil ein Ausnutzen der Erholungsfähigkeit dieser Systeme durch Fraktionierung nicht gegeben ist. Dabei genügt es oft, nur in umschriebenen Teilbereichen der Organe eine radiogene Läsion zu setzen, um schwere klinische Folgen am Gesamtorgan zu provozieren (z.B. Fistelbildungen an Hohlorganen wie Ösophagus, Darm und Bronchus; Stenosen oder Rupturen am Gefäßsystem). Allerdings sind solche Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der bisherigen Praxis der ESRT noch nicht berichtet worden.

Aus dem Dargestellten lassen sich einige strahlenbiologisch begründete Regeln für die stereotaktische Strahlentherapie extrakranieller Tumoren ableiten:

1. Der Verzicht auf eine fraktionierte Bestrahlung ist nur dann gerechtfertigt, wenn durch optimale physikalische Bestrahlungsplanung eine weitgehende Schonung der umgebenden Normalgewebe erreichbar ist.
2. Bei anzunehmenden geringen Unterschieden von Ziel- und Umgebungsgewebe bezüglich der Reparaturfähigkeit subletaler Strahlenschäden kann eine Bestrahlung mit einer (oder wenigen) Fraktion(en) mit hoher Dosis biologisch sinnvoll sein, weil kein Vorteil durch Fraktionierung zu erwarten ist.
3. Immer dann, wenn viel oder kritische Normalgewebe besonders serieller Natur im oder nahe am Zielvolumen liegt und durch eine optimale Bestrahlungsplanung nicht wirksam geschont werden kann, ist eine fraktionierte Strahlentherapie (unter stereotaktischen Bedingungen ggf. auch mit Fraktionsdosen  $> 2$  Gy; sogenannte hypofraktionierte Schemata) zu bevorzugen. Bei der Wahl der Fraktions- und Gesamtdosis ist dann die Gesamtbehandlungszeit, ggf. unter Berücksichtigung einer möglichen Tumorzellrepopulierung, einzubeziehen.

## **2. Voraussetzungen zur ESRT**

***Prof. Dr. med. Karin Dieckmann***

*Universitätsklinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie, Währinger Gürtel 18-20,  
A-1090 Wien*

***Priv.-Doz. Dr. med. Jörn Wulf***

*Lindenhospital, Abteilung Radioonkologie, Bremgartenstrasse 117, CH-3001 Bern*

### **Personelle Voraussetzungen**

Bei der stereotaktischen Bestrahlung von extrakraniellen Tumoren werden in der Regel sehr hohe Einzeldosen verwendet. Diese müssen präzise appliziert werden. Eine „Kompensation“ von Fehlern ist im Gegensatz zur höher fraktionierten Strahlentherapie nicht möglich. Ein Verfehlen des Zielgebietes bedeutet immer die Bestrahlung von Normalgewebe mit u. U. großen Risiken für schwere Nebenwirkungen, da durch die hohen Einzeldosen eine umschriebene Nekrose erzeugt werden soll. Daher sollte das

gesamte Bestrahlungsteam – bestehend aus Arzt, Medizinphysiker und MTRA – Erfahrungen in der Präzisionsstrahlentherapie besitzen. Es muss berücksichtigt werden, dass die Behandlung eines Patienten auch bei Urlaub oder Krankheit einzelner Personen des Teams durch ausreichend geschulte Kräfte in gesicherter Qualität durchgeführt werden kann. Generell obliegt die Gesamtverantwortung dem Arzt, die Verantwortung für den physikalisch-technischen Teil dem Medizinphysiker. Einzelne Aufgaben können unter Beibehaltung der Verantwortlichkeit delegiert werden. Der verantwortliche Arzt und Physiker müssen fach- und sachkundig im Sinne der StrlSchV sein.

Der Arzt muss in der Lage sein, eine für die Dauer der Bestrahlung bequeme und gleichzeitig mit maximaler Genauigkeit reproduzierbare Patientenlagerung vorzugeben, die Untersuchungen zur exakten Definition des Zielvolumens und der Risikoorgane anzugeben, deren potentielle Mobilität und Reproduzierbarkeit einzuschätzen und das Nebenwirkungsrisiko zu bestimmen. Er muss den Patienten über diese Faktoren aufklären und beraten können. Darüber hinaus muss der Arzt in der Lage sein, Methoden zur Reduktion z. B. der Atembeweglichkeit, anzuwenden und ihren Effekt abschätzen können, um die erforderlichen Sicherheitssäume zur PTV-Definition bestimmen zu können.

Der Physiker muss über Techniken und Ausstattung zur präzisen Berechnung maximal konformaler Bestrahlungstechniken verfügen. Er muss die Genauigkeit und Grenzen der berechneten Dosis (absolute und relative Dosisverteilung) abschätzen können. Hierzu zählen unter anderem die Wahl eines geeigneten Dosisberechnungsalgorithmus, die Genauigkeit der Dosismatrix („dose-grid“), die korrekte Berücksichtigung der Outputfaktoren kleiner Bestrahlungsfelder, die Genauigkeit der Multileaf-Kollimatoren und des Bestrahlungsgerätes. Hierzu sind die zutreffenden DIN-Normen und Anleitungen heranzuziehen.

Der MTRA muss in der Lage sein für eine zügige und reibungslose Bestrahlung zu sorgen. Er muss die notwendigen technischen Gerätschaften zur Bestrahlungsplanung und Bestrahlung beherrschen, den Patienten präzise lagern und die technischen Hilfsmittel zur Atemsuppression sowie zur bildgebenden Kontrolle der Reproduzierbarkeit des Zielvolumens (Bauchpresse, Atemtriggerung, EPID, CT/cone-beam-CT) anwenden können.

Vor Einführung der ESRT sollten Arzt, Medizinphysiker und MTRA einen exakten Ablaufplan über die gemeinsame Durchführung der Behandlung erarbeiten und die jeweiligen Aufgaben verteilen. Dazu sollten die vorhandenen Kompetenzen kritisch gewürdigt und gegebenenfalls Unterstützung durch bereits in der Methode erfahrene Kollegen eingeholt werden.

Eine Möglichkeit zur Aufgabenverteilung ist:

### **Verantwortung des Strahlentherapeuten**

- Sorgfällige Evaluation des Tumorstadiums, Nebenerkrankungen, vorausgegangener Behandlungen
- Aufklärung des Patienten über Indikation, Behandlungsmöglichkeiten, potentielle Nebenwirkungen
- Festlegung der idealen Patientenpositionierung

- Festlegung der idealen Patientenfixierung
- Durchführung der CT, MRT oder Kombination von beiden für die Bestrahlungsplanung
- Festlegung der Zielvolumina
- Festlegung des Sicherheitssaums unter Berücksichtigung der individuellen Tumorbewegung, sowie Gating, Tracking, Patientenbewegung
- Festlegung der Fraktions- und Gesamtdosis, Freigabe des Bestrahlungsplanes
- Persönliche Anwesenheit während der Bestrahlung zur Wahrnehmung der Aufgaben des Strahlenschutzbeauftragten nach StrlSchV und ggf. Intervention bei Störungen des geplanten Ablaufs als Gesamtverantwortlicher.
- Nachsorge der Patienten zur Erfassung der Wirksamkeit der Behandlung sowie der Nebenwirkungen

### **Verantwortung des Medizinphysikers**

- Validierung der Dosisberechnung des Planungssystems
- Durchführung oder Überwachung sowie Kontrolle der Bestrahlungsplanung
- Qualitätssicherung der Bestrahlungsgeräte sowie der technischen Hilfsmittel (z.B. gating, tracking)
- Erstellung des Bestrahlungsplans (ggf. ist eine Delegation an MTRA unter Beibehaltung der Verantwortlichkeit des Physikers möglich)
- Überwachung der Bestrahlung (Kontrolle der stereotaktischen Koordinaten, der korrekten Monitoreinheiten sowie der Feldkonfiguration); persönliche Anwesenheit während der Bestrahlung zur gegebenenfalls notwendigen Intervention bei technischen Störungen
- Durchführung oder Überwachung der Bildfusionierung (Planungs-CT – Verifikations-CT) zur Lagerungskontrolle

### **Verantwortung der die Therapie durchführenden MTRA**

- Erstellung des Bestrahlungsplans (unter Aufsicht, Mitwirkung und Verantwortung des Medizinphysikers)
- Bedienung der technischen Geräte wie CT, Linac, EPID, cone-beam-CT, Atemtriggerung
- Durchführung der Patientenlagerung (ggf. unter Aufsicht/Mitarbeit des Arztes oder Medizinphysikers) mit dem Ziel einer maximalen Bequemlichkeit, Stabilität und Reproduzierbarkeit

- Durchführung und Überwachung der Bestrahlung (Einstellung der stereotaktischen Koordinaten, der korrekten MU sowie der Feldkonfiguration – zusammen mit dem Medizinphysiker und Arzt: „cross-check“!)

## **Apparative und technische Voraussetzungen**

### **Linearbeschleuniger**

Hohe mechanische Präzision mit einer Isozentrumsgenauigkeit von ca. 1-1.5mm (entsprechend DIN-Norm für Stereotaxie). Karbonfasertische und Multileafkollimatoren erleichtern die technische Durchführbarkeit maximal konformaler Bestrahlungspläne. Eine hohe verfügbare Dosisleistung verkürzt die Bestrahlungs- und damit die Immobilisationszeit und vermindert somit das Risiko intrafraktionaler Dislokationen. Bei Anwendung von gating-Techniken erhöht sie die pro Atemphase applizierbare Dosis und verringert damit ebenfalls die Behandlungsdauer.

EPID ermöglichen die Knochen-bezogene Isozentrumsverifikation, Linac-assoziierte CT/cone-beam CT und eventuell stereotaktischer Ultraschall (wie z.B. gelegentlich bei der Lokalisation der Prostata vor Bestrahlung eingesetzt) ermöglichen die adaptive Bestrahlung nach Isozentrumsverifikation relativ zum Zielvolumen.

### **Lagerungssysteme**

Zur ESRT steht eine Vielzahl unterschiedlicher Lagerungssysteme zu Verfügung. Sie verbinden in der Regel eine Patientenfixierung mit der Möglichkeit zur Einstellung des Isozentrums anhand von stereotaktischen Koordinaten. Bei manchen Systemen kann überdies noch eine mechanische Bauchpresse zur Reduktion der Atembeweglichkeit adaptiert werden.

Die Verwendung einer speziellen stereotaktischen Lagerungshilfe ist nicht obligat, wenn das Isozentrum mit seiner korrekten Lage zum Target direkt – d.h. am Linearbeschleuniger – verifiziert werden kann. In diesen Fällen geschieht die Einstellung des Isozentrums nicht nach einer stereotaktischen Koordinate, sondern direkt bezogen auf seine Lage im Target. Hierzu ist in der Regel (Ausnahme: knöcherne oder an Knochen dauerhaft fixierte Zielvolumina) eine CT-Bildgebung direkt am Linac erforderlich (z.B. CT oder cone-beam-CT, seltener Ultraschall). Auch in diesen Fällen ist jedoch sicher zu stellen, dass Bewegungen des Patienten während der gesamten Dauer der Bestrahlung vermieden werden.

### **Bestrahlungsplanungssystem**

Ein 3D-Bestrahlungsplanungssystem ist Voraussetzung zur Berechnung konformaler Bestrahlungspläne. Es muss die zuverlässige Dosisberechnung sicherstellen (Details siehe im Abschnitt allgemeine Dosisberechnung). Darüber hinaus sollte ein modernes Planungssystem über eine komfortable, zuverlässige und präzise Möglichkeit zur Integration weiterer Bildgebungsverfahren (MRT, PET) verfügen, die eine optimale Zielvolumendefinition (GTV, CTV) unterstützen. In Zukunft wird auch die Möglichkeit zur Einbeziehung dynamischer Informationen wie die 4D-Bildgebung atembeweglicher Tumoren zur optimalen, individuellen PTV-Definition an Bedeutung gewinnen.

## **Simulator, Planungs- und Verifikations-CT**

Ziel des Planungs-CT ist die Erzeugung eines 3D-Datensatzes zur Berechnung eines individuellen Bestrahlungsplanes. Schichtdicke, Scanbereich und die optionale Verwendung von Kontrastmittel ggf. in verschiedenen Durchblutungsphasen der Organe müssen sowohl die optimale Darstellung des Zielvolumens als auch der Risikoorgane sicherstellen (GTV, CTV, OAR). So gehört zur Planung eines Lungen- oder Lebertumors immer die Abbildung des gesamten Organs (Lunge, Leber). Darüber hinaus muss bei geplantem Einsatz non-koplanarer Einstrahlrichtungen der Scanbereich entsprechend dimensioniert werden. Dies setzt einen zeitlich angemessenen Zugang zu einem leistungsstarken Gerät voraus. Hierzu zählen insbesondere moderne Mehrzeilen-CT.

Des Weiteren muss zur optimalen PTV-Definition die Darstellung des Zielvolumens im zeitlichen Ablauf evaluiert werden, d.h. z.B. die Bestimmung der Atembeweglichkeit sowie die Effizienz und Reproduzierbarkeit von Maßnahmen zur Atemunterdrückung (z.B. Bauchpresse, Atemtriggerung). Dies kann bei zweifelsfrei sichtbaren Tumoren unter Durchleuchtung z.B. am Simulator, geschehen. Bei unter Durchleuchtung nicht sichtbaren Tumoren (Leber, sehr kleine Lungentumoren oder Lungentumoren hinter dem Herzen) muss diese Evaluation am CT oder mit Ultraschall am LINAC möglich sein. Eine weitere Möglichkeit ist die Einlage von röntgendichten Markern (Seeds, Coils) in den Tumor, die eine spätere Positions- und Bewegungskontrolle am Linac, z.B. mit orthogonalen Röntgenröhren, erlauben.

Vor jeder Bestrahlung muss die Reproduzierbarkeit des Zielvolumens relativ zum Isozentrum innerhalb des gewählten Sicherheitsabstandes auch unter Berücksichtigung der Atembeweglichkeit sichergestellt und dokumentiert werden. Optimal ist hier die Verifikation direkt auf dem Bestrahlungstisch mittels EPID, stereoskopischen Röntgenaufnahmen mit implantierten Markern, CT oder cone-beam-CT. Bei im EPID nicht sichtbaren Zielvolumina und bei fehlendem Zugang zu einem Schnittbildverfahren im Bestrahlungsraum sollte dies an einem externen CT geschehen. In diesem Fall sollte der Patient nach dem Verifikations-CT nicht umgelagert werden. Eine Dislokation durch den Transport sollte dann durch ein EPID relativ zu knöchernen Strukturen am Linac vor der Bestrahlung ausgeschlossen werden.

## **Lagerungs- und Kontrollmöglichkeiten am Linac**

Eine direkte Dokumentation des Isozentrums am Bestrahlungsgerät mindestens mit EPID ist verpflichtend, nicht nur wenn vor der Therapie ein räumlicher Transport des Patienten vom CT-Scanner (CT-Kontrolle des Zielvolumens) an das Bestrahlungsgerät notwendig ist. Sollte der Patient nach dem Kontroll-CT das stereotaktische System verlassen, muss sichergestellt sein, daß nach der Repositionierung am Gerät die relative Lage von geplantem Isozentrum und Zielvolumen noch korrekt ist. Dies kann z.B. durch weitere Kontroll-CTs geschehen, welche eine Bewertung der zu erwartenden Repositionierungsgenauigkeit erlauben würden. Wegen des hohen Aufwandes und der dennoch im Vergleich zu den anderen Verfahren verbleibenden Unsicherheit sollte dieser Ansatz allerdings möglichst vermieden werden.

## **Kontrolle der Atembeweglichkeit**

Zur Kontrolle der Atembeweglichkeit steht eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Verfügung. Dazu zählen eine mechanische Bauchpresse, Atemtriggerung entweder als „gating“ in definierten Atemphasen bei normaler Atmung oder aber „breathhold“-Techniken. Andere Möglichkeiten sind die Hochfrequenz-Jet-Ventilation (HFJV) oder das „tracking“, bei dem das Bestrahlungsfeld sich dynamisch der Tumorbewegung anpasst.

Die Auswahl der geeigneten Methode hängt von den Möglichkeiten der Klinik und den Erfahrungen der Anwender ab. Generell sollte die Atembeweglichkeit der Zielvolumina zur optimalen Reduktion des PTV auf ein Minimum reduziert werden. Die meisten Anwender versuchen die Atemmobilität der Tumoren auf weniger als 5-8mm zu reduzieren.

## **Surrogatmarker**

Häufig sind die Zielvolumina selbst und/oder ihre Mobilität im Atemzyklus am Linac nicht bildgebend darstellbar. Bei fehlender Verfügbarkeit von Schnittbildverfahren am Linac werden daher häufig Surrogatmarker verwendet, z.B. die Zwerchfellkuppel bei Lebertumoren oder Marker auf der Körperoberfläche. Vor dieser Verwendung sollte der tatsächliche Zusammenhang zwischen Surrogatmarker und Zielvolumen innerhalb des gewählten Sicherheitssaumes sicher gestellt sein. Röntgendichte Marker im Tumor sind keine Surrogatmarker.

## **Dokumentationspflicht und Aufbewahrungsfristen**

Die Dokumentation erfolgt gemäß §28 der Röntgenverordnung und §43 Absatz III der Strahlenschutzverordnung. Der CT-Datensatz zur Planung und die CT-Dokumentation vor jeder Applikation sowie Aufzeichnungen und Berechnungen müssen für 30 Jahre archiviert werden.

## **Indikationen**

Die ESRT ist eine Präzisionsmethode, mit der durch lokale Dosisescalation eine hohe lokale Tumorkontrolle bei gleichzeitig geringem Nebenwirkungsrisiko erreicht werden soll. Daher qualifizieren sich für diese Behandlung vornehmlich Tumoren, bei denen die lokale Tumorkontrolle durch eine kleinvolumige, lokale Bestrahlung erreicht werden kann. Dies sind bei dem derzeitigen Kenntnisstand vor allem kleine, nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome im Stadium I/II ohne Lymphknotenbefall, Lungenmetastasen, primäre Lebertumoren und Lebermetastasen.

Neben dieser Tumor-bezogenen Indikationsstellung steht gleichwertig eine Patienten-bezogene Indikationsstellung. Zur ESRT sollten insbesondere Patienten ausgewählt werden, die von einer lokalen Tumorkontrolle profitieren können – im Hinblick auf die Lebensdauer oder Lebensqualität. Darüber hinaus müssen die Patienten physisch und psychisch in der Lage sein, die vergleichsweise hohen zeitlichen und physischen Anforderungen einer Präzisionsstrahlentherapie zu erfüllen. Damit scheidet bis auf wenige besondere Einzelfälle Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (KPS <70%), einer Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten sowie einer außerhalb des angestrebten Behandlungsvolumens nicht kontrollierten oder behandelten

Tumorerkrankung aus. Idealerweise erfolgt die Indikationsstellung im Rahmen einer interdisziplinären onkologischen Konferenz.

## **Patientenaufklärung**

Auf Basis der bisher bekannten Daten ist die ESRT eine sichere, Erfolg versprechende und nebenwirkungsarme Modalität der modernen Strahlentherapie. Dennoch kann sie bisher nicht als „Standardtherapie“ angesehen werden. Diese ist für die o.g. Indikationen in der Regel die chirurgische Resektion, die normofraktionierte Strahlentherapie oder seltener die Chemotherapie. Dennoch können medizinische Begleiterkrankungen, Alter, der zu erwartende Behandlungserfolg (z.B. unzureichende lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bei normofraktionierter Radiotherapie) oder der erklärte Wille des Patienten gegen die Standardtherapie sprechen. In diesen Fällen stellt die ESRT eine wertvolle Alternative dar.

Die Patientenaufklärung sollte in jedem Fall die detaillierte Diskussion der Standardtherapie und ihrer möglichen Alternativen mit den jeweiligen Vor- und Nachteilen beinhalten. Dann erfolgt die Aufklärung über sämtliche organspezifisch möglichen Risiken und Nebenwirkungen. Hier sollten auftretende und potentielle Nebenwirkungen genannt werden. Die gegenwärtige Datenlage reicht wegen der bisher behandelten niedrigen Patientenzahlen, der geringen Nebenwirkungshäufigkeit und der mit dem LQ-Modell noch nicht abschließend zu berechnenden organspezifischen Nebenwirkungswahrscheinlichkeit zu einer genaueren Eingrenzung nicht aus.

Um diesem Defizit zu entgehen, sollten die Patienten wann immer möglich um die Zustimmung zur Teilnahme an Studien gebeten werden. Ziel der Aufklärung ist die informierte Zustimmung des Patienten.

## **Nachsorge**

Alle Patienten, die eine stereotaktische Bestrahlung erhalten haben, müssen in regelmäßigen Abständen nachgesorgt werden. Erfasst und dokumentiert werden dabei die lokale und allgemeine Tumorkontrolle sowie mögliche Nebenwirkungen. Eine erste Kontrolle sollte ca. 6 Wochen nach Bestrahlung erfolgen, um akute Nebenwirkungen wie eine radiogene Pneumonitis oder Hepatitis erkennen und ggf. behandeln zu können. Weitere Nachsorgen können dann je nach klinischer Notwendigkeit in Abständen von 3 Monaten erfolgen und sollten zur Qualitätskontrolle der eigenen Behandlung möglichst lange über mehrere Jahre durchgeführt werden. Einerseits sind Spätrezidive, z.B. nach 4 Jahren, beschrieben, zum anderen erfordern die hohen Einzeldosen mit dem besonderen Risiko von Spätnebenwirkungen eine langfristige Nachbeobachtung. Ein geeignetes bildgebendes Verfahren zur Beurteilung der Tumorkontrolle und möglicher Behandlungsnebenwirkungen sollte innerhalb der ersten zwei Jahre mindestens zweimal im Jahr durchgeführt werden. Die Wahl des bildgebenden und funktionellen Kontrollverfahren (CT, MRT, Sonographie, PET, Lungenfunktion) sollte in Abhängigkeit von der Fragestellung erfolgen.

Typische Nachsorgeintervalle sind:

- 6 Wochen
- $\leq 2$  Jahre: 3 monatlich
- 2-5 Jahre: 6 monatlich
- $> 5$  Jahre: jährlich

## **Dosisberechnung (allgemein)**

**Prof. Dr. techn. Dietmar Georg**

*Universitätsklinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie, Währinger  
Gürtel 18-20, A-1090 Wien*

**Dr. rer. nat. Ulrich Hädinger**

*St. Vincentius-Kliniken, Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie,  
Steinhäuserstrasse 18, D-76135 Karlsruhe*

Die Anforderungen an die Rechenalgorithmen von Bestrahlungsplanungssystemen sind für stereotaktische Anwendungen im Körperstammbereich von besonderer Bedeutung. Dies gilt im Speziellen bei der Behandlung von Lungentumoren oder Lungenmetastasen aufgrund des Einflusses von Dichteinhomogenitäten (Lungengewebe) auf die Dosisverteilung<sup>1,2</sup>.

Die meisten Bestrahlungsplanungssysteme verwenden so genannte Pencil Beam (PB) Modelle für die Dosisberechnung. Üblicherweise wird die Dosis von Pencil-Beam Modellen im Bereich von Lufteinschlüssen und der Lunge überschätzt, wodurch das tatsächliche Volumen des Hochdosisbereiches kleiner ist als das berechnete. Diese Ungenauigkeiten von PB-Modellen sind bei der Stereotaxie von besonderer Bedeutung, da sich die Dosisverschreibung häufig auf eine umschließende Isodose bezieht und somit eine Unterdosierung des Tumors aus einer fehlerhaften Dosisberechnung resultieren kann. Die Unsicherheiten von PB Modellen nehmen im Bereich von Inhomogenitäten mit Dichtewerten kleiner als Wasser mit der Energie der Photonenstrahlung zu und wirken sich bei kleinen Volumina überproportional deutlich aus.

Viele moderne 3D Bestrahlungsplanungssysteme bieten neben den PB-Modellen auch genauere Dosisberechnungsalgorithmen, z.B. Point-Kernel Verfahren, an. Diese Dosisberechnungsalgorithmen können Streuverhältnisse in Körperregionen mit unterschiedlicher Dichte genau berücksichtigen, sind jedoch rechenzeitintensiver als PB-Modelle. Für die Dosis- und Monitoreinheitenberechnung bei stereotaktischen Anwendungen im Thoraxbereich wird die Verwendung von Point-Dose Kernel Verfahren empfohlen. Steht für die Dosisberechnung kein Point-Dose Kernel Algorithmus zur Verfügung (sondern lediglich ein PB-Algorithmus) sollte die Photonenenergie  $\leq 10\text{MV}$  betragen und sich die Dosisverschreibung und Berechnung der Monitoreinheiten auf einen Referenzpunkt im Tumorgewebe beziehen.

Das Rechenraster bei der Dosisberechnung sollte so klein als möglich gewählt werden, wobei die vorhandene Hardware des Bestrahlungsplanungssystems berücksichtigt werden muss, um die resultierende Berechnungszeit für die klinische Anwendung akzeptabel zu halten. Ein Wert von  $3 \times 3 \times 3 \text{mm}^3$  wird empfohlen. Ggf. kann die Verwendung eines größeren Rechenrasters zur Adaptation an die Tumorgroße erforderlich sein.

## **Feldanordnungen**

Ziel ist eine möglichst konformale, an das PTV angepasste Dosisverteilung bzw. Referenzisodose. Die Zahl der Bestrahlungsfelder und die Bestrahlungstechnik (Rotation oder Stehfelder) richtet sich nach den Erfordernissen einer konformalen Dosisverteilung und ggf. einem steilen Dosisgradienten, z.B. in der Nähe eines seriell strukturierten Risikoorgans.

Für die Einstellung irregulärer Felder werden MLC empfohlen, falls die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Lamellenpositionierung gewährleistet ist (siehe Abschnitt

Qualitätssicherung). In den meisten klinischen Fällen scheint eine Lamellenbreite von 1cm (im Isozentrumsabstand) als ausreichend. Bei besonders kleinen bzw. irregulär geformten Zielvolumina sind eventuell Kollimatoren höherer Auflösung vorteilhaft. Individuelle Abschirmblöcke sind wegen der hohen Anzahl der Felder unpraktikabel und können bei nicht koplanaren Techniken zu Kollisionen führen. Bei Herstellung in ausreichender Qualität sowie sicherer technischer Durchführbarkeit der Bestrahlung (Ausschluss von Kollisionen) können jedoch auch individuelle Abschirmblöcke eingesetzt werden. In diesem Fall sollte die geometrische Unsicherheit der Blockkontur – welche sich aus den Unsicherheiten bei der Blockherstellung, der Montage auf dem Blockträger und der Justage des Blockträgers relativ zum Zentralstrahl zusammensetzt, nicht mehr als 1 mm betragen.

Bei sehr kleinen Zielgebieten ist die minimale Feldgröße zu berücksichtigen, für welche die Basisdaten des Bestrahlungsplanungssystems erhoben worden sind. Sollte die Feldgröße kleiner als diese minimale sein, wird im Planungssystem u. U. zu kleineren Feldgrößen extrapoliert, was zu erheblichen Unsicherheiten in der Monitoreinheitenberechnung führen kann. Zusätzlich kann bei kleinen Feldern die minimale Feldgröße für das Sekundärteilchengleichgewicht unterschritten werden, was zu weiteren dosimetrischen Unsicherheiten führt. Die minimalen Felddurchmesser für laterales Sekundärteilchengleichgewicht betragen etwa 2.5cm für 6 MV Photonenstrahlung, 3.5cm bei 10MV und ca. 4cm für 15 MV. Diese minimalen Felddurchmesser sollten nicht unterschritten werden<sup>3</sup>.

Die Anwendung der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) in der ESRT hat sich bis dato als wenig Ziel führend erwiesen<sup>4</sup>. Dies liegt zum einen an den Limitierungen der Dosisberechnungsalgorithmen während der Optimierung für IMRT und zum anderen an den relativ langen Bestrahlungszeiten für die Applikation typischer Einzeldosen in der ESRT mittels IMRT.

Auch bei vorwärts geplanten konformalen Bestrahlungstechniken liegen die Bestrahlungszeiten in der ESRT aufgrund der hohen Einzeldosen weit über den in der herkömmlichen Strahlentherapie üblichen.

Die Verwendung von Photonenenergien über 15MV sollte vermieden werden. Dies kann mit höherer Neutronenbelastung sowie Streustrahlung und Leckstrahlung und der damit verbundenen Dosisbelastung des Patienten außerhalb der Strahlenfelder begründet werden.

## Beurteilung von Bestrahlungsplänen

Die Beurteilung von Bestrahlungsplänen sollte wie in der konformalen Radiotherapie anhand von Dosisverteilungen in axialen, koronalen sowie sagittalen Schnittbildern und Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) erfolgen. Zusätzlich sollten Parameter ermittelt werden, welche als Indikatoren für die Auslastung des Zielgebietes und die Konformität des Bestrahlungsplanes dienen. Eine besonders geeignete Maßzahl, die beide Aspekte berücksichtigt, wurde von verschiedenen Autoren (van't Riet et al. 1997; Paddick et al. 2000)<sup>5,6</sup> vorgeschlagen und findet auch in der kraniellen Stereotaxie Anwendung (der bei Paddick definierte Konformitätsindex wird von van't Riet als Konformationszahl bezeichnet).

Der Konformitätsindex (KI) ist wie folgt definiert:

$$KI = \frac{(ZV_{ref})^2}{ZV \cdot V_{ref}}$$

ZV	Zielvolumen
$ZV_{\text{ref}}/ZV$	bezeichnet den prozentualen Anteil des Zielvolumens, der von der verschreibenden Isodose (Referenzisodose) umschlossen wird
$ZV_{\text{ref}}/V_{\text{ref}}$	ist das Verhältnis aus dem Anteil des Zielvolumens, welches innerhalb der Referenzisodose liegt ( $ZV_{\text{ref}}$ ) und dem von der Referenzisodose insgesamt umschlossenen Volumen ( $V_{\text{ref}}$ )

Der erste Faktor (target coverage) gibt an, welcher Anteil des Zielvolumens innerhalb der Referenzisodose liegt.

Der zweite Faktor gibt an, welcher Teil des umliegenden Normalgewebes mit einer Dosis größer oder gleich der verschriebenen Dosis belastet wird und ist somit ein Maß für die Konformalität der Dosisverteilung. Ein Wert von 1.0 bedeutet, dass die Referenzisodose komplett innerhalb des Zielvolumens liegt.

Anhand des durch Multiplikation beider Faktoren gebildeten Konformationsindex, können nach Paddick Bestrahlungspläne mit KI im Bereich von  $\geq 0.75$  als äußerst konformal betrachtet werden. Für die klinische Freigabe von Bestrahlungsplänen sollte der Paddick-Index größer als 0.7 sein. Es ist jedoch zu beachten, dass es in manchen Fällen aufgrund der räumlichen Nähe von strahlensensiblen Risikostrukturen und Zielvolumen notwendig sein kann, steile Dosisgradienten auf Kosten der Konformalität des Bestrahlungsplans zu realisieren.

Die Auslastung des Zielgebietes (Target Coverage) gibt an, wie viel des Bestrahlungszielgebietes innerhalb der Referenzisodose liegt. Dieser Parameter kann aus dem DVH ermittelt werden und sollte bei 95% liegen. Des Weiteren sollten die maximalen Dosen bzw. weitere DVH Parameter der Risikoorgane erhoben und protokolliert werden. Die vom Bestrahlungsplanungssystem angegebenen Dosismaxima und -minima können unter Umständen durch Berechnungsartefakte beeinflusst werden bzw. sich nur auf ein einzelnes Voxel der Dosisberechnung stützen. Aus diesem Grund wird anstelle der Maxima und Minima die Angabe von  $D_{1\%}$  bzw.  $D_{99\%}$  empfohlen. Dabei repräsentiert  $D_{1\%}$  die Dosis in 1% des betrachteten Volumens (Zielvolumen oder Risikoorgan), das mit der höchsten Dosis belastet ist. In analoger Weise repräsentiert  $D_{99\%}$  die minimale Dosis, die zumindest 99% des betrachteten Volumens umschließt.

Im Bereich der Präzisionsradiotherapie hat sich im Rahmen der Bewertung von Bestrahlungsplänen ein Parameter als sinnvoll erwiesen, welcher den Dosisabfall außerhalb des Bestrahlungszielgebietes ausdrückt <sup>7</sup>. Als solcher Parameter kann das Volumen der 50% Isodose, bei Normierung auf 100% im Referenzpunkt, im Vergleich zum PTV gewählt werden. Bei kleinvolumigen Bestrahlungen mit steilen Dosisgradienten liegt das Verhältnis zwischen 50% Isodose und dem PTV typischerweise zwischen 3 und 4. Größere Werte als 4 sollten weitgehend vermieden werden.

## Qualitätssicherung

Für die sichere Anwendung der ESRT ist eine umfassende Qualitätssicherung notwendig. Von physikalisch-technischer Seite müssen daher periodische

Qualitätssicherungsprozeduren für den Linearbeschleuniger, das Bestrahlungsplanungssystem und das Patienten-Positionierungssystem etabliert werden.

Darüber hinaus ist als Grundvoraussetzung für die ESRT eine mechanische Isozentrumsgenauigkeit der Gantry des Linearbeschleunigers von  $\leq 1\text{mm}$ , sowie  $\leq 1\text{mm}$  für die isozentrische Tischrotation (falls non-koplanare Felder verwendet werden) zu fordern. Diese Parameter sollten regelmäßig mittels Sternbelichtungen überprüft werden. Die Häufigkeit der Prüfungen ist dabei von der mechanischen Stabilität des Beschleunigers abhängig zu machen (alle 1-4 Wochen). Wird an dem gleichen Gerät, an dem die ESRT klinisch angewendet wird, auch Stereotaxie im Kopfbereich durchgeführt, können die dazu durchgeführten Winston-Lutz Tests für die Beurteilung der geometrischen Performance des Linearbeschleunigers verwendet werden.

Die Toleranzen für das Raumlaser-System sollten innerhalb des lokalisierten Volumens 1mm nicht überschreiten. Im Isozentrum müssen sie deutlich unter 1mm liegen. Bei Verwendung eines Stereotaxierahmens dürfen auch auf den Localizern des Lagerungssystems 1mm nicht überschritten werden (innerhalb eines Würfels mit ca. 1m Kantenlänge um das Isozentrum herum). Gleiches gilt selbstverständlich für die Laser an den CT-Einheiten welche für die Bestrahlungsplanung bzw. Positionierungskontrolle genutzt werden. Die Übereinstimmung opponierender Laserlinien lässt sich mit Hilfe eines Blatt Papiers arbeitstäglich sehr einfach überprüfen. Aufgrund der in der ESRT üblichen kleinen Felder sollte die Toleranz für die geometrische Genauigkeit eines MLC Feldes ähnlich wie bei der IMRT 1mm betragen.

Aufgrund der z. T. sehr hohen Fraktionsdosen in der ESRT, liegt die Anzahl der einzustrahlenden Monitoreinheiten/Feld in der Größenordnung von einigen Hundert. Daher muss auch die Linearität des Dosis-Monitorsystems regelmäßig geprüft werden. Die Abweichungen sollten 1-2% nicht übersteigen.

Das EPID als bildgebendes System zur Überprüfung der Patientenposition in der ESRT sollte ebenfalls in regelmäßigen Abständen hinsichtlich der Bildqualität sowie des Abbildungsmaßstabs geprüft und gegebenenfalls nachkalibriert werden. Derzeit existieren keine Empfehlungen/Vorschriften für die QS von EPIDs.

Obwohl für Bestrahlungsplanungssysteme eine Vielzahl von Empfehlungen für die Abnahmeprüfung und die periodische QS existieren, ist deren Umsetzung im Routinebetrieb problematisch. Dies liegt vor allem darin begründet, dass die existierenden QS Richtlinien für Bestrahlungsplanungssysteme sehr umfassend und wenig praktikabel sind. Ein erster Versuch eines praktischen Konzeptes für die QS von 3D-Bestrahlungsplanungssystemen wurde 2005 von der ESTRO publiziert<sup>8</sup>. Wurde die Genauigkeit der Dosisberechnung im Bereich von Inhomogenitäten nicht ohnehin vor der klinischen Anwendung des Bestrahlungsplanungssystems überprüft, so sollte dies zumindest vor der klinischen Implementierung der ESRT erfolgen.

Für den reibungslosen Ablauf einer ESRT Behandlung ist der einfache und korrekte Datentransfer vom Planungssystem zu peripheren Geräten (Drucker, Verifikationssystem, Steuerkonsole des Multileaf-Kollimator bzw. Linearbeschleunigers, CT, EPID) erforderlich und zu überprüfen.

Auf die Vielzahl der auf dem Markt befindlichen Patientenpositionierungssysteme für die ESRT, die gegebenenfalls auch mit Atemkontrolle und Triggerung kombiniert sein können, kann im Rahmen dieser Leitlinie nicht im Detail eingegangen werden. Zu betonen ist jedoch, dass vor der klinischen Implementierung eines ESRT-Programms die im gesamten Therapie-Prozess erreichbare Genauigkeit bestimmt und bei der Definition der Zielvolumina berücksichtigt werden muss.

Die Funktionalität des gesamten Systems sowie sämtliche für die Positionierung verwendeten Skalen oder virtuelle Koordinatensysteme müssen in regelmäßigen Abständen auf ihre Orthogonalität und Genauigkeit geprüft werden.

### **3. ESRT bei Lungentumoren**

***Dr. med. Richard Holy***

*Univ.-Klinikum der RWTH Aachen Klinik für Strahlentherapie Pauwelstr. 30,  
D-52074 Aachen*

***Dr. med. Gerd Strassmann***

*Universitätsklinikum Marburg Klinik für Strahlentherapie Baldingerstrasse,,  
D-35043 Marburg*

***Priv.-Doz. Dr. med. Jörn Wulf***

*Lindenhofspital, Abteilung Radioonkologie, Bremgartenstrasse 117, CH-3001 Bern*

***Priv.-Doz. Dr. med. Frank Zimmermann***

*Klinikum Rechts der Isar (MRI) Klinik für Strahlentherapie Ismaninger Str. 22  
D-81675 München*

### **Indikationen**

Behandlungsziel ist die lokale Tumorkontrolle von nicht-kleinzelligen Bronchial-Karzinomen (NSCLC) und Lungenmetastasen. Diese soll durch eine lokale Dosisescalation erreicht werden. Dabei geht es ausschließlich um die Behandlung der Primärtumoren bzw. Metastasen, nicht um eine prophylaktische oder therapeutische Bestrahlung z.B. des Lymphabflussgebiets.

### **NSCLC**

Die Standardbehandlung kleiner NSCLC im Stadium I (cT1/2 cN0 cM0) ist die Operation – entweder als Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie oder erweiterte Segmentresektion. Damit werden 5-Jahres-Überlebenszahlen von 60-90% erreicht<sup>9-12</sup>. Ein Teil der Patienten mit lokal resektablem Tumorbefund wird allerdings aus Altersgründen oder wegen funktioneller Inoperabilität keiner operativen Therapie zugänglich sein. Für diese Patienten stellt dann die Bestrahlung die Therapie der Wahl dar. Allerdings sind die lokalen Tumor-Kontrollraten nach einer Strahlentherapie mit konventionellen Dosen deutlich schlechter als nach einer Operation. Aus Literaturanalysen von Sibley et al.<sup>13, 14</sup> und Jeremic et al.<sup>15</sup> geht hervor, dass nach konventionell fraktionierter Bestrahlung die lokale Tumorkontrolle lediglich bei 40-70% liegt und etwa 30% der bestrahlten Patienten allein an einem lokal unkontrollierten Tumor versterben. Aus diesen Ergebnissen leitet sich die Rationale zur Dosisescalation durch die stereotaktische Strahlentherapie von kleinen Bronchialkarzinomen ab. Die bisher publizierten lokalen Tumorkontrollraten nach stereotaktischer Bestrahlung lagen übereinstimmend bei mehr als 80%, zumeist bei mehr als 90%<sup>16-28</sup>. Das bisher größte publizierte Kollektiv von 245 Patienten (cT1 cN0 cM0, n=155; cT2 cN0 cM0, n=90) entstammt einer nicht-randomisierten Japanischen Multicenterstudie<sup>29</sup>. Obwohl viele verschiedene Therapieregime zwischen 1-22 Fraktionen verwendet wurden, konnten übereinstimmend numerische Tumorkontrollraten von 80% (cT2) bzw. 90,3% (cT1) erreicht werden. Die lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit war dosisabhängig: sie betrug unabhängig von der Tumorgröße bei einer BED <100Gy etwa 74%, jedoch 91,9%

bei einer BED >100Gy. Betrachtet man das aktuarische Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei einem Unterkollektiv operabler Patienten (die eine Operation abgelehnt hatten), die mit einer BED >100Gy bestrahlt wurden, dann betrug dieses 90% im Stadium IA und 84% im Stadium IB.

Damit erreicht die stereotaktische Strahlentherapie unter der Voraussetzung einer adäquaten Dosis, Technik und Patientenauswahl Ergebnisse, die denen nach chirurgischer Behandlung ebenbürtig sind. Gleichzeitig betrug die Rate an schweren Nebenwirkungen (Pneumonitis, Ösophagitis oder Dermatitis) im Grad 3/4 deutlich unter 3%. Diese Nebenwirkungsrate ist sowohl derjenigen bei Operation als auch bei fraktionierter Bestrahlung überlegen. Vor dem Hintergrund dieser Rationale wurden in den USA und Japan bereits prospektive Studien zur stereotaktischen Bestrahlung von NSCLC im Stadium I/II aufgelegt. Die Dosis beträgt in der RTOG-0236-Studie 3x20Gy/PTV-umschliessende 80%-Isodose ( $BED_{(\alpha/\beta=10)}=180\text{Gy/PTV}$  bzw. 263Gy/Isozentrum) und 4x12Gy/Isozentrum (keine Dosisangabe am PTV) in der JCOG-0304-Studie ( $BED_{(\alpha/\beta=10)}=150\text{Gy/Isozentrum}$ ). Da die Patientenakquisition dieser Studien erst in 2005 begann, ist mit Ergebnissen nicht vor 2007 zu rechnen.

### **Metastasen**

Als Ausdruck einer systemischen Tumorerkrankung mit häufig multiplen Herden werden Lungenmetastasen in der Regel mit einer Chemotherapie behandelt. Dennoch ist auch die lokale Behandlung bei solitären oder weniger als drei Herden, z.B. bei Metastasen kolorektaler Tumoren, von Wert. Während die Strahlentherapie auf diesem Gebiet bisher keine Rolle spielt, ist die Metastasenchirurgie zunächst die etablierte Behandlungsmodalität. In einer großen multizentrischen Studie der „International Registry of Lung Metastases“ wurden 5206 Fälle aus 18 Zentren in Europa, Kanada und den USA ausgewertet<sup>30</sup>. In 2383 Fällen wurden solitäre und in 2726 Fällen multiple Herde in 88% komplett reseziert. Bei den komplett resezierten Metastasen betrug bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten das Gesamtüberleben nach 5, 10 und 15 Jahren 36%, 26% und 22%. Bei inkompletter Resektion war das Gesamtüberleben mit 13%, 7% und 0% deutlich geringer. Die multivariate Analyse zeigte die beste Prognose für Patienten mit einer solitären Metastase eines Keimzelltumors, bei denen das mediane krankheitsfreie Überleben bei mehr als 3 Jahren lag. Aber auch bei Patienten mit mehr als 3 Metastasen konnte ein 5-Jahresüberleben von 27% erreicht werden, wenn die Resektion komplett war.

Allerdings ist die Patientenselektion entscheidend, da die Überlebensraten nach Metastasenchirurgie z.B. bei kolorektalen Tumoren mit 5-Jahresüberleben zwischen 21% und 62% deutlich variieren<sup>31-38</sup>. Positive prognostische Faktoren sind solitäre versus  $\geq 4$  Metastasen, kein Befall hilärer oder mediastinaler Lymphknoten und ein normales Serum CEA<sup>38</sup>. Bei kompletter Resektion aller Herde ist die mehrfache Resektion bei Wiederauftreten weiterer Herde nicht mit einer tumorbedingten Verschlechterung der Prognose im Vergleich zur Erstresektion verbunden<sup>38</sup>.

Weitere Kriterien der Patientenselektion zur Metastasenchirurgie bei Lungenfiliae wurden von Davidson et al.<sup>39</sup> beschrieben:

1. Der Patient muss in der Lage sein, die geplante Operation zu tolerieren
2. Die Lungenfunktions-Tests müssen zeigen, dass das verbleibende Volumen die Funktion des resezierten Lungengewebes kompensieren kann

3. Der Primärtumor muss kontrolliert sein
4. Keine (unkontrollierte oder unkontrollierbare) extrapulmonale Tumor-Manifestation
5. keine bessere Therapie als Metastasen Chirurgie verfügbar

Während der klinische Wert mit 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 62% (in der Regel zwischen 30% und 40%) durch die Metastasen Chirurgie bei geringer Morbidität belegt ist, stellt die Thorakoskopie, evtl. erweitert bis zur Thorakotomie, für den Patienten einen schwerwiegenden Eingriff mit der Notwendigkeit der Hospitalisierung dar. An dieser Stelle wäre ein nicht-invasives Verfahren wie die stereotaktische Strahlentherapie eine potentiell wertvolle therapeutische Alternative, wenn die lokale Metastasenablation gelingt. Entsprechend dem Punkt 5 der Kriterien nach Davidson et al. wäre die stereotaktische Strahlentherapie als vorteilhafte Alternative zur chirurgischen Resektion zu werten, insbesondere, wenn es um metachrone Herde mit dem Erfordernis mehrfacher chirurgischer Eingriffe geht. Ein weiteres potentiell wichtiges Indikationsgebiet könnten Lungenmetastasen nach zuvor erfolgter Pneumektomie (wegen eines primären Bronchial-Ca oder seltener Metastasen) sein, da für diese Patienten wegen der bereits deutlich eingeschränkten Lungenfunktion häufig keine chirurgische Lokalthherapie mehr möglich ist, obwohl sie davon profitieren würden.

Die Effektivität der stereotaktischen Strahlentherapie zur Behandlung von Lungenmetastasen konnte bereits an Patientenkollektiven mit insgesamt bis zu 43 Herden sowohl als radiochirurgische (Einzeit-) oder hypofraktionierte Bestrahlung gezeigt werden. Es wurden lokale Tumorkontrollraten zwischen 66% und 98% erreicht, mit ähnlich geringen Nebenwirkungsraten wie bei der Behandlung von primären Bronchialkarzinomen<sup>16-18, 20-24, 27</sup>.

### **Tumorgröße**

Bei der Indikationsstellung ist die Größe des zu erwartenden Zielvolumens ein entscheidender Parameter. Die japanischen Daten haben gezeigt, daß die lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit für cT2 Tumoren signifikant niedriger ist als für cT1 Tumoren (80% vs. 90%). Dieser Unterschied verschwindet, wenn Dosen mit einer BED von  $\geq 100\text{Gy}$  appliziert werden. Auf der anderen Seite nimmt das Risiko für Nebenwirkungen mit der Tumorgröße und damit des Bestrahlungsvolumens zu: die Dosisverteilung ist weniger konformal, der Randabfall der Isodosen wird weniger steil und die Bestrahlungsfelder beginnen sich außerhalb der PTV zu überschneiden, z.B. bei der Verwendung von Stehfeldern mit der Folge sternförmiger Dosispitzen. Daher muss die Indikation zur stereotaktischen Bestrahlung im Verhältnis auf die funktionelle Lungenreserve des Patienten sowie die Nähe der Risikoorgane geprüft werden.

In diese Prüfung muß weiter der zu erwartende erforderliche Sicherheitssaum zur PTV-Definition einbezogen werden, weil das PTV exponentiell mit der CTV-Größe zunimmt<sup>40</sup>. Da letztendlich für die Dosisverteilung die Größe des PTV entscheidend ist, hängt diese nicht nur von der Tumorgröße, sondern auch vom individuell und institutionell erreichbaren Sicherheitssaum ab: hat z.B. ein runder Tumor (CTV) einen Durchmesser von 5cm (=  $62,5\text{cm}^3$ ), dann nimmt das PTV bei einem Sicherheitssaum von 5mm auf  $108\text{cm}^3$  und von 10mm auf  $178\text{cm}^3$  zu.

Besondere Vorsicht sollte daher bei Tumoren mit einem PTV von mehr als  $150\text{cm}^3$  gelten. Diese Patienten sollten nur bei Vorliegen günstiger Voraussetzungen (vorteilhafte

Lage, gute Lungenfunktion) und entsprechender Erfahrung und Ausrüstung bei der behandelnden Klinik stereotaktisch bestrahlt werden.

## **Patientenaufklärung**

Akut ist bei etwa einem Viertel bis einem Drittel der Patienten mit Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen oder leichten Schmerzen zu rechnen. Diese Beschwerden treten typischerweise wenige Stunden nach der Bestrahlung auf. Da diese Beschwerden spontan nach wenigen Stunden sistieren und in der Regel keine Therapie erfordern, sollte ihre Möglichkeit dem Patienten zu seiner Vorbereitung und Beruhigung mitgeteilt werden.

Die potentiell möglichen organspezifischen Nebenwirkungen sind abhängig von der Größe und Lage des Zielvolumens in der Lunge sowie relativ zu den Risikoorganen. Die möglichen Nebenwirkungen richten sich nach der zu erwartenden Dosisverteilung und der Dosis, die ein Risikoorgan in einem kritischen Volumen erhalten könnte. Dabei wird zwischen parallelen und seriellen Risikoorganen unterschieden. Seriell sind z.B. Trachea, Ösophagus und Bronchien organisiert, während die Lunge als parallel strukturiertes Organ gilt. Klinisch ist zu beachten, daß Lungengewebe in der Regel eine Mischung aus Lunge, Bronchien und Gefäßen darstellt. Daher ist zu berücksichtigen, daß es insbesondere bei zentral gelegenen Zielvolumina durch eine Fibrose der Bronchien zu einer nachgeschalteten Atelektase mit funktioneller Einbuße des Gasaustausches kommen kann. Es muß, z.B. durch einen Lungenfunktionstest, sichergestellt sein, dass der Patient diesen funktionellen Ausfall seitens der Atemkapazität tolerieren kann. Eine radiogene Pneumonitis nach stereotaktischer Bestrahlung wird bisher in der bewertungswürdigen Form ab WHO Grad II in weniger als 5% der Fälle angegeben, kann für den in der Atemfunktion limitierten Patienten jedoch relevant sein. Wie auch in der normofraktionierten Strahlentherapie ist ein Dosis-Volumenbezug wahrscheinlich, d.h. bei großen Volumina nimmt das Risiko von Pneumonitiden zu. Als Anhaltspunkt für die Dosisbelastung des normalen Lungengewebes und anderer Risikoorgane können bis auf weiteres die Vorgaben der internationalen Studienprotokolle herangezogen werden (siehe Anhang).

Nebenwirkungen an seriellen Organen betreffen in erster Linie die Trachea, Hauptbronchien, Ösophagus und bei zweifelnahen Targets links auch den Magen. Symptome sind akute und chronische Entzündungen mit Hustenreiz, Schluckbeschwerden oder Schmerzen. Später können weitere Beschwerden wie Blutungen, Vernarbungen mit Stenosen sowie im Extremfall Geschwüre und Fisteln hinzukommen. Die meisten Autoren versuchen diese Nebenwirkungen zu vermeiden, in dem bei Einzeitbestrahlung eine Dosis von 12Gy und bei der hypofraktionierten Bestrahlung (3 Bestrahlungen) von 7Gy im 5cm<sup>3</sup>-Volumen nicht überschritten wird. Das 5cm<sup>3</sup>-Volumen einer Hohlorganwand wurde in Analogie zu Erfahrungen aus der Brachytherapie herangezogen. Man geht davon aus, daß bei Nekrosen durch Dosispitzen in einem kleineren Volumen eine Reparatur des Defekts von den Seiten her ohne vorübergehenden Funktionsverlust möglich ist. Das Rückenmark, welches nur eine geringe Reparaturkapazität besitzt, sollte bei der Einzeitbestrahlung nicht mit mehr als 8Gy und in der hypofraktionierten Bestrahlung (3 Sitzungen) nicht mit mehr als 5Gy/Fraktion belastet werden. Allerdings gibt es Daten, wie bei der palliativen Bestrahlung und Re-Bestrahlung von Wirbelkörpermetastasen, die auf eine höhere Dosis-Belastungsfähigkeit des Rückenmarks hinweisen. Da es sich bei der stereotaktischen

Bestrahlung insbesondere von primären NSCLC jedoch um einen kurativen Ansatz mit dem Ziel eines Langzeit-Überlebens handelt, sollte das Risiko einer radiogenen Rückenmarksschädigung gering gehalten werden.

Haut, Bindegewebe, Knochen und Subcostalnerven sollten zur Vermeidung eines Erythems, Ulcus, Rippenfrakturen sowie Schmerzen nicht mehr als 12 Gy bei der Einzeitbestrahlung und 7Gy/Fraktion bei der hypofraktionierten Bestrahlung (3 Fraktionen) erhalten. Rippenfrakturen und Schmerzzustände durch Reizung der Subcostalnerven sind selten, aber beschrieben.

Unklarheit herrscht über mögliche Nebenwirkungen am Herzen und den großen Gefäßen wie Aorta, Arteria pulmonalis und Vena cava superior. U.U. fatale Blutungen durch Gefäßwanddefekte oder Thrombosen sind bisher nur bei vorbestrahlten Patienten oder bei Gefäßen mit möglicher Tumordinfiltration beschrieben worden. Berichte über Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelnekrosen, Perikardergüsse oder Verengungen der Coronargefäße liegen nicht vor. Dennoch sind solche Nebenwirkungen nicht auszuschließen und sollten daher genannt werden.

Insgesamt sollte allerdings das Nebenwirkungsrisiko im Verhältnis zu den Konsequenzen eines nicht kontrollierten Tumors gesehen werden. Daher kann es im Einzelfall möglich sein, die genannten Toleranzwerte, besonders an nicht lebenswichtigen Strukturen wie der Thoraxwand, zu überschreiten. Über dieses besondere Risiko sollte der Patient jedoch explizit aufgeklärt werden.

Einen Überblick über die akzeptierten Risikoorgandosen aus den derzeit laufenden Studien sowie die Berechnung der Autoren der Leitlinie geben die Tabellen 1-3 (siehe Anhang).

## **Bestrahlungsplanung (Patientenvorbereitung, -lagerung, CT, Atembeweglichkeit)**

### **Vorplanung der ESRT**

Entscheidende Voraussetzung vor Beginn der Therapieplanung ist die sorgfältige Indikationsstellung. Hierzu sollten neben einer histologischen Klärung (nicht immer zwingend für Filiae erforderlich) aktuelle Schnittbilder der zu behandelnden Tumorregion sowie eine aussagekräftige Ausbreitungsdiagnostik zur Beurteilung distanter Tumormanifestationen vorliegen. Das zu bestrahlende Zielvolumen in der Lunge ist damit schnittbilddiagnostisch zu identifizieren.

Eine zuverlässige Tumor-Ausbreitungsdiagnostik ermöglicht ein Spiral-CT des Thorax in höchstens 3-5mm Schichtdicke und gleichem Schichtabstand - mit Kontrastmittel bei hilusnahen Strukturen bzw. ohne Kontrastmittel bei im Lungenfenster dargestellten intrapulmonalen Raumforderungen. Gelegentlich sinnvoll ist die Einbeziehung weiterer bildgebender Verfahren in die Zielvolumendefinition, z. B. die Hinzunahme eines FDG-PET (idealerweise als FDG-PET-CT oder mittels Bildfusion).

Wenn die ESRT in Abhängigkeit von der Tumorgröße, der Ausdehnung und Lage relativ zu Risikoorganen sinnvoll erscheint, die Histologie gesichert ist und der Patient nach Aufklärung zugestimmt hat, wird ein technisches Konzept für die möglichst risikoarme Durchführung der ESRT erstellt. Dabei geben die Toleranzdosen der kritischen Organe (Lunge, Herz, Rückenmark, Ösophagus u.a.) Entscheidungskriterien für das Fraktionierungskonzept vor.

## **Patientenvorbereitung**

Der Patient wird im Rahmen der klinischen Untersuchung auf die Lagerungsfähigkeit geprüft. Bei der Lagerung des Patienten ist auf einen optimalen Lagerungskomfort zu achten, damit der Patient während der jeweiligen Fraktion stabil liegen kann. Gleichzeitig sind eine zuverlässige Präzision während jeder Fraktion und eine möglichst gute Reproduzierbarkeit von Fraktion zu Fraktion zu sichern, um die erforderliche Sicherheit der Therapie zu gewährleisten. Die Lagerung erfolgt gemäß den Richtlinien des jeweilig verwendeten Systems im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit.

Bei der ESRT in einem stereotaktischen Rahmen sind hierfür reproduzierbare Hautmarkierungen (wasserfeste Marker, Tätowierungen) während der ersten Lagerung am Patienten anzubringen. Ein Protokoll mit Dokumentation der entsprechenden Lagerungskordinaten und zusätzlichen Lagerungshilfen ist anzulegen.

Bei der ESRT ohne Verwendung eines stereotaktischen Rahmens („frameless“) sind zusätzliche Verfahren zur Gewährleistung der Reproduzierbarkeit einzusetzen. Beispiele hierfür sind die Implantation von einem oder mehreren Metallmarkern in den Tumor im Sinne von „single point fiducials“ oder die Nutzung des Zielvolumens in Verbindung mit dem Einsatz einer Bildgebung im Bestrahlungsraum, entweder als Schnittbildgebung oder als biplanares Röntgenverfahren. Falls auf den Einsatz stereotaktischer Koordinaten verzichtet wird, muß die korrekte Lage des Zielvolumens und seine Beziehung zum Isozentrum bildgebend geprüft werden können. Eine Fotodokumentation der Patientenlagerung ist erforderlich.

## **Bildgebende Verfahren zur 3D Bestrahlungsplanung**

Minimale Voraussetzung ist die Durchführung eines Bestrahlungsplanungs-CT in maximal 5 mm Schichtdicke und Schichtabstand mit Ausgabe des Lungenfensters zur optimalen Darstellung der Tumorausdehnung.

In der Computertomographie müssen die gesamte Lunge und das Herz vollständig erfasst werden, um aussagekräftige DVH erstellen zu können. Für die anderen Organe (Rückenmark, Ösophagus) sind lediglich die maximalen Strahlendosen für die Beurteilung der zu erwartenden Strahlenfolgen entscheidend, so daß beide Organe nicht vollständig erfasst werden müssen.

Zur Festlegung des PTV ist die Abschätzung der Atembewegung mit bildgebenden Verfahren vorzunehmen. Dies kann unter konventioneller Röntgendurchleuchtung, z.B. am Simulator, erfolgen. Falls der Tumor selbst nicht sichtbar ist, sollte eine CT-Studie, z.B. als dynamisches CT (wiederholte Aufnahmen von Schichten bei identischer Tischposition asynchron zum Atemzyklus) oder bei neueren Mehrzeilengeräten durch einen Volumenscan, gewählt werden. Eine Beurteilung der Atembeweglichkeit anhand von Surrogatmarkern (z.B. des Diaphragmas) sollte nur erfolgen, wenn die Korrelation der Tumorbewegung mit diesem Marker gesichert wurde.

Durch geeignete Maßnahmen sollte die Atembeweglichkeit für jeden Patienten individuell möglichst auf <10mm reduziert werden. Oft lassen sich jedoch kleinere Bewegungsamplituden von 5-8mm erreichen. Zur Verfügung stehen hier mechanische Mittel wie die Bauchpresse, Methoden zur Atemtriggerung wie das ABC (Active Breathing Control), Atemstoppmanöver wie DIBH (Deep Inspiration Breath Hold) mit Realtime Position Management System (RPM) oder die Nutzung einer Jet-Ventilation in Zusammenarbeit mit den Anästhesisten.

Die Zielvolumendefinition orientiert sich anhand der gemessenen Daten, wobei das PTV die Sicherheitssäume für Lagerungsungenauigkeiten des Patienten und die vor allem atemabhängige Tumorbewegung einschließt.

## **Dosierung und Fraktionierung**

Es ist eine Vielzahl von Dosis-Fraktionierungs-Schemata publiziert worden, die sich sämtlich durch hohe lokale Tumorkontrollraten bei geringer Nebenwirkungsrate auszeichnen. Die Wahl der Dosierung ist hinsichtlich der Anzahl der Fraktionen, der Höhe der Einzeldosen und der Dosisverteilung innerhalb des PTV freigestellt. Allerdings sollte sich das gewählte Konzept an einem publizierten Schema mit bekannter Wirkung orientieren. Als hypofraktionierte ESRT kann eine Zahl von bis zu 8 Fraktionen als Anhaltspunkt herangezogen werden, allerdings liegt eine Definition dieser Zahl nicht vor. Zur Vergleichbarkeit und Abschätzung der biologischen Wirkung kann zudem die biologische Effektivdosis (BED) für die PTV-umschließende Isodose und die Dosis im Zentrum des Tumors (üblicherweise übereinstimmend mit dem Ort des Isozentrums) berechnet werden [ $BED_{Gy} = nd(1+d/(\alpha/\beta))$ , wobei  $n$ =Zahl der Fraktionen,  $d$ =Fraktionsdosis und  $\alpha/\beta=10$  für Tumorgewebe]. Diese Berechnung ermöglicht den Vergleich des eigenen Konzeptes mit den publizierten Daten und stellt ein wichtiges Instrument zu Qualitätskontrolle dar, obwohl die Anwendbarkeit des LQ-Modells für hohe Fraktionsdosen und Einzeitbestrahlungen umstritten ist.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, daß zum Erreichen einer lokalen Tumorkontrollrate von mehr als 90 % eine BED von mindestens 100Gy im Isozentrum auf der Basis eines  $\alpha/\beta$ -Wertes von 10 erforderlich ist. Zugrunde liegen hier die Ergebnisse einer multiinstitutionalen japanischen Studie (Onishi et al. 2004)<sup>29</sup>. In der Auswertung von 245 stereotaktisch mit unterschiedlicher Fraktionierung (1-22 Fraktionen) behandelten Patienten mit NSCLC Stadium I war die lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit signifikant dosisabhängig: sie betrug unabhängig von der TumorgroÙe bei einer BED <100Gy etwa 74%, jedoch 91,9% bei einer BED >100Gy. Wulf et al. konnten zeigen, dass zum Erreichen einer lokalen Tumorkontrollwahrscheinlichkeit von 90% eine BED von 129Gy im Isozentrum und 74Gy am Rand des Planungszielvolumens erforderlich ist<sup>41</sup>. Auch diese Arbeit legt eine Dosiswirkungsbeziehung zugunsten hoher Gesamtdosen nahe, wobei die Dosis am Rand des Planungszielvolumens als signifikant wichtigster Prognosefaktor für die lokale Kontrolle identifiziert werden konnte. Anforderungen an die Bestrahlungsplanung finden sich im allgemeinen physikalischen Abschnitt.

## **Zielvolumendefinition**

Das Zielvolumen von peripheren NSCLC wird nicht als GTV, sondern als CTV auf der Basis eines CT im Lungenfenster mit maximal 5mm Schichtdicke definiert. Spikulae und mikroskopische Tumorausdehnung müssen unter Kenntnis der Histologie in die Zielvolumendefinition einbezogen werden<sup>42</sup>. Lediglich bei Metastasen ist eine Beschränkung des Zielvolumens auf das GTV möglich.

Bei zentral gelegenen Tumoren erfolgt die CTV-Definition unter Zuhilfenahme einer kontrastmittelverstärkten CT im Lungen- und Weichteilfenster. Gelegentlich sinnvoll ist die Einbeziehung weiterer bildgebender Verfahren in die Zielvolumendefinition, z. B. eines FDG-PET mittels Bildfusion oder - idealerweise - als FDG-PET-CT.

Das PTV berücksichtigt die gemessene Atemverschieblichkeit des Tumors und sollte mit entsprechendem Sicherheitssaum dreidimensional unter Nutzung des Planungsprogramms automatisiert eingegeben und anschließend auf Plausibilität kontrolliert werden.

## **Risikoorgane**

Nach den bisherigen Erfahrungen scheint die ESRT von Lungentumoren aufgrund ihrer hohen Präzision bei in der Regel kleinen Zielvolumina mit einer geringen Toxizität einherzugehen. Dennoch muss das klinische Wissen über die Strahlentoleranz der Risikoorgane als vorläufig betrachtet werden. Eine strahlenbiologische Abschätzung ist aufgrund der Höhe der Einzeldosen und den damit einhergehenden Grenzen des Linear-quadratischen Modells ebenfalls noch unsicher. Daher gelten bis auf weiteres sehr vorsichtige Abschätzungen der Dosisverträglichkeit an den Risikoorganen (siehe hier Abschnitt Patientenaufklärung).

## **Bestrahlung**

### **Patientenpositionierung und Tumorlage**

Bei der ESRT in einem Rahmen, der die Anwendung stereotaktischer Koordinaten erlaubt, ist der Patient gemäß angelegtem Positionierungsprotokoll zu lagern. Es ist eine zuverlässige Präzision während jeder Fraktion und eine möglichst gute Reproduzierbarkeit von Fraktion zu Fraktion zu sichern, um die erforderliche Sicherheit der Therapie zu gewährleisten.

Vor jeder Fraktion muss eine bildgebende Verifikation der Tumorlage erfolgen. Aufgrund der Atemverschieblichkeit und Organbeweglichkeit nicht fixierter Zielvolumina ist die alleinige Darstellung knöcherner Strukturen als Referenzstruktur nicht ausreichend. Wird relativ zu knöchernen Referenzstrukturen verifiziert - und dies ist nur bei geprüft knochenadhärenten Tumoren sinnvoll – so sind die Sicherheitsabstände bei der PTV-Definition entsprechend anzupassen.

### **Bestrahlungstechnik**

Die Bestrahlung erfolgt gemäß den Richtlinien zur Kontrolle der Feldparameter und Verifikation der Tumorlage vor jeder Bestrahlung. Dies beinhaltet zunächst die Überprüfung des Plantransfers zum Beschleuniger durch den Medizinphysiker sowie die Überprüfung der vorgegebenen Dosisverordnung durch einen in der ESRT geschulten Radioonkologen.

Abweichungen von der Lagerung und Einstellung des Patienten sowie die Bewegung der inneren Organe bewirken Änderungen der geplanten Dosisverteilung und stellen somit eine wichtige Fehlerquelle dar.

Die Verifikation der Tumorlage anhand einer Filmdokumentation in Relation zu knöchernen Strukturen setzt die Anpassung der Sicherheitsabstände bei der PTV-Definition voraus. Wünschenswert ist eine CT-Verifikation ohne Umlagern des Patienten direkt vor der Bestrahlung, um kleinere Sicherheitsabstände verwenden zu können.

Nach der Strahlenbehandlung ist das ordnungsgemäße Beenden der Behandlung zu überprüfen und zu dokumentieren. Dies unterscheidet sich prinzipiell nicht von der Dokumentation einer konformalen Strahlentherapie nach DIN 6827-1. Sie muss in der höchsten Protokollierungsstufe III erfolgen und beinhaltet die Dokumentation aller Bestrahlungsparameter, die für die Durchführung einer Bestrahlung hinsichtlich der im

Patienten erzeugten physikalischen und biologischen Dosisverteilung von Bedeutung sind.

## **Nachsorge**

Ziel der Nachsorge ist die Erfassung und Behandlung von therapiebedingten Nebenwirkungen sowie des Verlaufs der Tumorerkrankung. Es ist davon auszugehen, daß frühzeitige Interventionen bei radiogen induzierten Nebenwirkungen (z.B. Pneumonitis) erfolgversprechender sind als späte Eingriffe.

Die Nachsorge zielt bei kurativ behandelten Patienten auf die möglichst frühzeitige Diagnose von Rezidiven oder Zweittumoren, um durch die Option einer weiteren kurativen Behandlungsmöglichkeit (z. B. erneute Strahlenbehandlung) die Heilungschance zu erhalten sowie zur Erfassung von möglichen Nebenwirkungen. Beides stellen wichtige Elemente zur Qualitätskontrolle der Therapie in der jeweiligen Institution dar. Bei Patienten mit metastasiertem Tumorleiden oder nicht kurativer Behandlung ist das Ziel der Nachsorge der Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität sowie die Symptomkontrolle. Die Nachsorgeintervalle richten sich nach den o.g. Empfehlungen.

Bei jedem Untersuchungstermin in der Nachsorge stehen die Erhebung der Anamnese (Allgemeinbefinden, Gewichtsverlauf, Hustencharakteristik und -intensität, Auswurf, Hämoptysen, Atemnot, Schmerzen) und die klinische Untersuchung im Vordergrund (Herz, Lunge, Lymphknotenvergrößerung, Leber und Skelett). Die Entscheidung zur weiterführenden Diagnostik erfolgt symptomorientiert oder aufgrund der Anamnese.

Wünschenswert ist die regelmäßige Durchführung einer Computertomographie des Thorax, um die Bestrahlungsreaktion zu beurteilen und ggf. ein Tumorwachstum frühzeitig zu erfassen. Bei Verdacht auf ein Rezidiv steht ggf. die PET zur Verfügung, die eine Aussage über einen erhöhten Glukosemetabolismus und damit den Hinweis auf ein aktives Tumorgeschehen im Vergleich zu einer progredienten Vernarbungsreaktion des Gewebes geben kann. Ein zeitliches Intervall von ca. 12 Monaten nach Therapie ist empfohlen, da vorher die Einschränkung der Aussagekraft durch eine Erhöhung des uptake aufgrund einer radiogenen Lungenreaktion zu vermuten ist. Im Zweifelsfall und bei therapeutischen Konsequenzen ist eine bioptische oder zytologische Klärung mittels Bronchoskopie oder CT-gestützter Punktion erforderlich. Im Rahmen der Nachsorge diagnostizierte Nebenwirkungen der Therapie sollten an die zentrale Meldestelle der AG gemeldet werden (die Daten bleiben auf Wunsch anonym): Adresse: wulf@lindenhof.netline.ch

## **4. ESRT von Lebertumoren**

***Prof. Dr. med. Klaus Herfarth***

*Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung Klinische Radiologie INF 400,  
D-69120 Heidelberg*

***Dr. med. Iris Ernst, Prof. Dr. med. Ulrich Schulz***

*Klinikum Krefeld, Klinik für Strahlentherapie Lutherplatz 40, D-47805  
Krefeld*

## **Indikationen**

Der Goldstandard bei der Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren ist die chirurgische Resektion. Falls bei einer limitierten Tumorlast eine chirurgische Resektion nicht möglich oder mit einem erhöhtem Morbiditätsrisiko verbunden ist, die den operativen Eingriff im Rahmen der Gesamtsituation nicht sinnvoll erscheinen lassen, oder der Patient einen operativen Eingriff in Kenntnis des Goldstandards ablehnt, kann der hepatische Tumor durch eine stereotaktische Bestrahlung behandelt werden.

Die Indikationsstellung erfolgt möglichst im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz. Die stereotaktische Bestrahlung ist hierbei nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft gleichwertig mit anderen minimal-invasiven Ablationstechniken zu sehen.

Bei der Indikationsstellung ist der Allgemeinzustand, die Tumorgöße, die Tumorkalisation und die Leberfunktion zu berücksichtigen. Da im Rahmen der Behandlung eine fokale Strahlenreaktion auftritt, muss gewährleistet sein, daß nach der Therapie ausreichend normales Lebergewebe verbleibt. Mögliche primäre Tumore sind das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Bei der Behandlung von Lebermetastasen sollte eine weitestgehende Stabilität der Grunderkrankung vorhanden sein.

Das Bestrahlungsvolumen kann einen oder mehrere Tumor(en)/Metastase(n) umfassen, nach Abschluss der Radiatio sollten jedoch mindestens 30% gesundes Leberrestgewebe vorhanden sein (Einzelheiten siehe Bestrahlungsplanung).

Eine Obergrenze des Tumolvolumens gibt es bisher nicht. Wie bereits oben beschrieben (siehe Indikation Lungentumoren) ist die maximale Größe des PTV im Verhältnis zur zu erwartenden funktionellen Leberkapazität nach Bestrahlung zu sehen. Entscheidend ist auch hier nicht die Größe des CTV, sondern die des PTV. Allerdings sollten Tumoren mit einem PTV von mehr als 100cm<sup>3</sup> nur unter besonders günstigen Bedingungen und in mit der Methode erfahrenen Kliniken behandelt werden, da hier eine konformale Dosisverteilung nur besonders schwer zu erreichen ist<sup>43</sup>.

## **Patientenaufklärung**

Der Patient sollte über den Goldstandard und andere alternative Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden. Die lokale Kontrollrate der behandelten Tumoren ist nach der aktuellen Literatur bei über 80% nach einem Jahr anzusetzen<sup>16, 20, 44-46</sup>. Zu den in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen der stereotaktischen Bestrahlung zählen Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Schluckauf, Hautveränderungen, Verschlechterung der Leberfunktion, Aszites, Geschwüre des Magen-Darm-Trakts und/oder pneumonitische Veränderungen. Die Wahrscheinlichkeit einer strahleninduzierten Hepatopathie<sup>47</sup> ist bei strenger Indikationsstellung gering. Je nach Lage der zu behandelnden Tumoren muss auch über Rückenmarksschäden und Nierenschäden aufgeklärt werden. Über radiogene Spätschäden sind derzeit keine Daten bekannt.

## **Bestrahlungsplanung**

Neben Anamnese, klinischer Untersuchung und Kontrolle der Leberfunktionsparameter (CHE, Eiweiß und Gerinnung, Leberenzyme) sollte zur Indikationsstellung eine adäquate und aktuelle Schnittbildgebung der Leber vorhanden sein. Eine solche

Bildgebung ist z.B. ein MRT der Leber (nativ und mit Kontrastmittel: früh, portalvenös, spät), mindestens jedoch ein CT (nativ und mit Kontrastmittel: früh, portalvenös, spät). Wenn die Bestrahlungsplanung hierbei auf CT Basis durchgeführt werden soll, muss der Tumor in der prätherapeutischen Bildgebung deutlich abgrenzbar sein. In Abhängigkeit der Lage der zu behandelnden Tumoren sind EKG, ECHO und/oder Nierenfunktionsszintigraphie durchzuführen. Der Patient sollte entsprechend der im allgemeinen Teil der Leitlinie genannten Empfehlungen gelagert werden. Die Atemmobilität des zu bestrahlenden Tumors sollte zur Volumenreduktion möglichst auf <10mm reduziert werden.

Die Bestrahlungsplanung erfolgt über eine CT-Bildgebung unter stereotaktischen Rahmenbedingungen (Lagerung etc.). Das Planungs-CT sollte mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Um identische Füllungszustände des Magens zu garantieren, sollte der Patient sowohl bei der Bestrahlungsplanung als auch bei der Bestrahlung nüchtern sein. Die Aufnahmen erfolgen in verschiedenen Kontrastmittelphasen. Sollte in einem vorangegangenen CT eine Kontrastmittelphase den anderen bezüglich der Tumorabgrenzung überlegen sein, kann ggf. auf einen Teil der Kontrastmittelphasen verzichtet werden. Wird zusätzlich ein MR zur Zielvolumendefinition benutzt, sind Positions- und Größenunterschiede der Leber bei differenter Lagerung und unterschiedlichen Atemphasen sowie mögliche Bildverzerrungen zu beachten. Eine Nativ-Darstellung ist im Hinblick auf einen Vergleich mit den vor der Bestrahlung durchzuführenden Kontroll-CT sinnvoll (wenn nicht eine andere Methode der Repositionierungsverifikation benutzt wird). Bei Patienten mit Kontrastmittelallergie muss in einem vorangegangenen Nativ-CT sichergestellt worden sein, dass das auf dem CT sichtbare Tumorausmaß mit den Abmessungen anderer Bildgebungsmodalitäten (Sonographie, MRT) übereinstimmt, wenn auf CT-Basis geplant werden soll.

Die rekonstruierte Schichtdicke und der Schichtabstand des Planungs-CT dürfen 5 mm nicht überschreiten. Um später das DVH beurteilen zu können, müssen die gesamte Leber und alle potentiell relevanten Risikoorgane (z.B. rechte Niere) auf dem Planungsdatensatz abgebildet sein.

Die Bildgebung muss einer regelmäßigen Qualitätskontrolle unterzogen werden. Die Atembeweglichkeit der zu behandelnden Tumoren muss quantitativ beurteilt werden, um die Größe des PTV den individuellen Gegebenheit anzupassen. Eine Möglichkeit der Bewegungsdetektion sind z.B. serielle CT-Aufnahmen ohne Tischvorschub.

## **Dosis und Fraktionierung**

Die Bestrahlung kann entweder als eine einmalige Behandlung (Radiochirurgie) oder in wenigen Fraktionen (zumeist 3 Fraktionen) mit erhöhten Einzeldosen durchgeführt werden. Es ist zur Zeit nicht bekannt, ob ein Verfahren dem anderen überlegen ist. Ob die Radiochirurgie und die hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung zu äquivalenten Ergebnissen kommen, wird deshalb in einer randomisiert prospektiven Studie evaluiert. Auf dem Boden der bisher publizierten, prospektiv erfassten Daten sollte bei einer Einzeitbestrahlung eine Dosis von 22,4Gy auf die PTV-umschließende 80% Isodose appliziert werden (28Gy im Isozentrum). Bei einer Hypofraktionierung sollte die Dosis mindestens 3 x 12,5Gy bezogen auf die das PTV-umschließende 100%-Isodose bei Normierung auf 150% im Isozentrum (= 18.75Gy/Fx im Isozentrum) betragen.

Insgesamt müssen die Richtwerte für die Gesamtleber und die umgebenden Risikostrukturen berücksichtigt und ggf. die Dosis angepasst werden. In einer amerikanischen Phase I Studie wurden 3 x 20Gy auf die umschließende 80%-Isodose ohne nennenswerte Komplikationen verschrieben<sup>48</sup>. Bei den bisher veröffentlichten

Patientenbehandlungen und weiteren bisher nicht publizierten Ergebnissen sind bei den in Tabelle 1 angegebenen Richtwerten keine klinisch relevanten Nebenwirkungen (> CTC 2. Grades) aufgetreten. Nach den Ergebnissen der amerikanischen Phase I Studie ist eine ausreichende Leberschonung erreicht, wenn mindestens 700 cm<sup>3</sup> gesundes Lebergewebe mit einer Dosis von unter 3 x 5Gy behandelt wird. Toleranzdosen der Gefäßwände, der Pfortader oder der zentralen Gallengänge sind nicht bekannt. Nach den bisherigen Erkenntnissen der ESRT und den Erfahrungen der Autoren sind bei den o.g. Dosierungen auch bei zentral gelegenen Lebertumoren keine klinisch relevanten Nebenwirkungen (> CTC 2. Grades) der genannten Strukturen aufgetreten.

### **3D-Bestrahlungsplanung**

Die Bestrahlungsplanung erfolgt mittels 3-dimensionaler Planungssoftware. Bei der Definition des PTV sind die Bewegung (Atemverschiebung) und die Lagerungsungenauigkeit des verwendeten stereotaktischen Systems zu berücksichtigen. Nach den bisherigen Erkenntnissen sollte der Sicherheitssaum um das klinische Zielvolumen in der Transversalebene mindestens 6mm betragen<sup>49, 50</sup>. In jedem Fall sollte der Sicherheitssaum an die individuell ermittelte Beweglichkeit des Zielvolumens und die zu erwartende Repositionierungsgenauigkeit des Patienten angepasst werden. Bei der Planung können koplanare und non-koplanare Einstrahlrichtungen mit dem Ziel der maximalen Normalgewebsschonung gewählt werden. Hierbei können mehrere Stehfelder oder auch Rotationsfelder verwendet werden. Bei der Wahl von non-koplanaren Einstrahlrichtungen sollten bereits bei der Planung mögliche Gantry/Tisch- oder Gantry/Patient-Kollisionen bedacht werden.

### **Bestrahlung**

Bei der stereotaktischen Bestrahlung von Lebertumoren werden hohe Einzeldosen appliziert. Deshalb muss die exakte Lage des Tumors in Bezug auf das stereotaktische Koordinatensystem vor jeder Bestrahlung (z.B. durch ein CT oder stereotaktischen US) sichergestellt werden. Hierbei sollte auch auf die identische Lage der Risikoorgane geachtet werden. Portal-imaging-Aufnahmen können im Vergleich mit digitalen Röntgenrekonstruktionen aus der Therapieplanung eine korrekte Lagerung der knöchernen Strukturen dokumentieren. Alleinige portal-imaging-Aufnahmen sind zur Qualitätskontrolle aber nicht ausreichend, da hierbei der Tumor nicht visualisiert werden kann. Zwischen dieser Qualitätskontrolle und der Bestrahlung darf der Patient nicht mehr innerhalb des stereotaktischen setup bewegt werden.

### **Nachsorge**

Die Nachsorge umfasst Anamnese, klinische Untersuchung und symptomorientierte spezielle Diagnostik.

Zur Erfassung therapiebedingter früher Nebenwirkungen sollte die erste Kontrolle 4 – 6 Wochen nach Abschluss der ESRT mit Durchführung von CT oder MRT (nativ + KM) erfolgen, anschließend sind bis zum Vorliegen weiterer Daten in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate, danach alle 6 Monate Nachsorgen inkl. CT / MRT der Leber zu empfehlen. Möglicherweise im Rahmen der Nachsorge diagnostizierte Nebenwirkungen der Therapie sollten an die zentrale Meldestelle der AG gemeldet werden:

Adresse: wulf@lindenhof.netline.ch

## **5. Referenzen**

1. Haedinger U, Krieger T, Flentje M, et al. Influence of the calculation model on dose distribution in stereotactic radiotherapy of pulmonary targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:239-249.
2. Koelbl O, Krieger T, Haedinger U, et al. Influence of calculation algorithm on dose distribution in irradiation of non-small cell lung cancer (NSCLC). Collapsed cone versus pencil beam. *Strahlenther Onkol* 2004;180:783-788.
3. Li XA, Soubra M, Gerig LH. Lateral electronic equilibrium and electron contamination in measurements of head scatter factors using mini-phantoms and brass caps. *Med Phys* 1995;22:1167-1170.
4. Dvorak P, Georg D, Bogner J, et al. Impact of IMRT and leaf width on stereotactic body radiotherapy of liver and lung lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1572-1581.
5. Van't Riet A, Mak A, Moerland M, et al. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:731-736.
6. Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. *J Neurosurg* 2000;93:219-222.
7. Georg D, Dieckmann K, Bogner J, et al. The impact of a micro multileaf collimator in stereotactic radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:881-891.
8. Mijnheer B. Quality assurance of treatment planning systems - practical examples for non-IMRT photon beams. In: *ESTRO Booklet. Vol No 7. Leuven: Galant; 2004.*
9. Nesbitt J, Putnam JJ, GL W, et al. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;114:535-543.
10. Mountain C. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717.
11. Adebajo S, Bowser A, Moritz D, et al. Impact of revised stage classification of lung cancer on survival: a military experience. *Chest* 1999;115:1507-1513.
12. Kaseda S, Aoki T, Hangai N, et al. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoroscopic surgery than with thoractomy. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1644-1646.
13. Sibley G. Radiotherapy for patients with medically inoperable stage I non small cell lung carcinoma. Smaller doses and higher doses. A review. *Cancer* 1998;82:433-438.
14. Sibley G, Jamieson T, Marks L, et al. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:149-154.
15. Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:119-130.
16. Blomgren H, Lax I, Göranson H, et al. Radiosurgery for tumors in the body: clinical experience using a new method. *J Radiosurgery* 1998;1:63-74.
17. Uematsu M, Shioda A, Tahara K, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients. *Cancer* 1998;82:1062-1070.
18. Nakagawa K, Aoki Y, Tago M, et al. Megavoltage CT-assisted stereotactic radiosurgery for thoracic tumors: original research in the treatment of thoracic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:449-457.
19. Uematsu M, Shioda M, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:666-670.
20. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic Radiotherapy of Targets in the Lung and Liver. *Strahlenther Onkol* 2001;177:645-655.
21. Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al. Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1041-1046.
22. Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating. *Radiother Oncol* 2002;63:159-163.

23. Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:126-135.
24. Lee S, Choi E, Park H, et al. Stereotactic body frame based fractionated radiosurgery on consecutive days for primary or metastatic tumors in the lung. *Lung Cancer* 2003;40:309-315.
25. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;124:1946-1955.
26. Hof H, Herfarth K, Münter M, et al. Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:335-341.
27. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary lung cancer and pulmonary metastases: a non-invasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:186-196.
28. Zimmermann F, Geinitz H, Schill S, et al. Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;48:107-114.
29. Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage-I Non-small cell lung carcinoma. Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004;101:1623-1631.
30. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:37-49.
31. Zanella A, Marchet A, Mainente P, et al. Resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:424-427.
32. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112.
33. Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P, et al. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: Analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996;14:2047-2053.
34. Baron O, Amini M, Dubeau D, et al. Surgical resection of pulmonary metastases for colorectal carcinoma. Five-year survival and main prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:347-351.
35. McAfee M, Allen M, Trastek V, et al. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780-786.
36. Sauter E, Bolton J, Willis G, et al. Improved survival after pulmonary resection of metastatic colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1990;43:135-138.
37. Mori M, Tomoda H, Ishida T, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections. *Arch Surg* 1991;126:1297-1302.
38. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, et al. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:732-739.
39. Davidson R, Nwogu C, Brentjens M, et al. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surgical Oncology* 2001;10:35-42.
40. Lax I, Blomgren H, Larson D, et al. Extracranial stereotactic radiosurgery of localized targets. *J Radiosurgery* 1998;1:135-148.
41. Wulf J, Baier K, Mueller G, et al. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol* 2005;77:83-87.
42. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015-1024.
43. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, et al. Impact of target reproducibility on tumor dose in stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Radiother Oncol* 2003;66:141-150.
44. Blomgren H, Lax I, Näslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. *Acta Oncol* 1995;34:861-870.
45. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic single dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001;19:164-170.
46. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, Flentje M Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 838-847.

47. Herfarth KK, Hof H, Bahner ML, et al. Assessment of the focal liver reaction after stereotactic single dose radiation therapy of liver tumors by multiphasic CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:444-451.
48. Schefter T, Kavanagh B, Timmerman R, et al. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1371-1378.
49. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:329-335.
50. Wulf J, Hädinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol* 2000;57:225-236.



## 6. Anhang und Tabellen

Organ	Zimmermann, Holy, Strassmann TD5/5 ( $\alpha/\beta \sim 3$ ) Einzeit	Zimmermann, Holy, Strassmann TD5/5 ( $\alpha/\beta \sim 3$ ) 3x12.5Gy	Heidelberg 1x26Gy/ Isozentrum, PTV- umschl. 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	-	-	-	8Gy	jedes	18Gy(6Gy/fx)	25Gy (Max)	-
Ipsilaterer Plexus Brachialis	-	-	-	-	jedes	24Gy (8Gy/fx)	48Gy	40Gy
Ösophagus	17Gy	27Gy (3x9Gy)	-	14Gy	jedes	27Gy (9Gy/fx)	40Gy	35Gy
Herz	16.5Gy	25.95Gy (3x8.65Gy)	-	-	jedes	30Gy (10Gy/fx)	48Gy	40Gy
Trachea und ipsilateraler Hauptbronchus	16Gy	26.1Gy (3x8.7Gy)	-	-	jedes	30Gy (10Gy/fx)	40Gy	30Gy
Haut	-	-	-	-	-	-	40Gy (Max.)	-
Thoraxwand	-	-	-	-	-	-	-	-
Rippen	12.67Gy	21,42Gy (3x7.14Gy)	-	-	-	-	-	-
Intercostalnerven	11.25Gy	18.9Gy (3x6.3Gy)	-	-	-	-	-	-
GI	-	-	-	12Gy	-	-	-	36Gy

**Tabelle 1:** 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 20Gy (RTOG-0236-Studie) und vier Fraktionen à 12Gy (japanische JCOG-0403-Studie).

	Parameter	Wert
Patient	FeV <sub>1</sub>	> 0.7 l
	PaO <sub>2</sub>	≥ 60 Torr
Bestrahlungs-Plan	V <sub>20</sub>	≤ 20%
	V <sub>15</sub>	≤ 25%
	MLD	≤ 18Gy
	40Gy-Volumen	< 100cm <sup>3</sup>

**Tabelle 2:** Spezifikation der erlaubten Dosis im normalen Lungengewebe bei fraktionierter stereotaktischer Bestrahlung mit 4x12Gy/Isozentrum (nach JCOG-Studie 0403).

Max. PTV-Durchmesser [cm]	PTV-Volumen [cm <sup>3</sup> ]	Verhältnis Volumen Referenz-Isodose zu PTV-Volumen <b>R<sub>Ref.</sub></b>		Verhältnis Volumen 50%-Isodose zu PTV-Volumen <b>R<sub>50%</sub></b>		Max. Dosis in 2cm Abstand zum PTV [Gy]		Prozent der Gesamtlunge mit ≥ 20Gy <b>V<sub>20</sub> [%]</b>	
		keine	gering	keine	gering	keine	gering	keine	gering
2.0	1.8	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15
2.5	3.8	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15
3.0	7.4	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15
3.5	13.2	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15
4.0	21.9	<1.2	1.2-1.4	<3.8	3.8-4.0	<30.4	30.4-32.4	<10	10-15
4.5	33.8	<1.2	1.2-1.4	<3.7	3.7-3.9	<32.7	32.7-34.7	<10	10-15
5.0	49.6	<1.2	1.2-1.4	<3.6	3.6-3.8	<35.1	35.1-37.1	<10	10-15
5.5	69.9	<1.2	1.2-1.4	<3.5	3.5-3.7	<37.4	37.4-41.7	<10	10-15
6.0	95.1	<1.2	1.2-1.4	<3.3	3.3-3.5	<39.7	39.7-41.7	<10	10-15
6.5	125.8	<1.2	1.2-1.4	<3.1	3.1-3.3	<42.0	42.0-44.0	<10	10-15
7.0	162.6	<1.2	1.2-1.4	<2.9	2.9-3.1	<44.3	44.3-46.3	<10	10-15

**Tabelle 3:** Spezifikation der erlaubten Dosis im normalen Lungengewebe mit 3x20Gy/PTV-umschliessende 80%-Isodose (nach RTOG-Studie 0236). N.b.: nicht angegebene PTV-Durchmesser oder Volumina sollten linear interpoliert werden.

Risikoorgan	Abs. Dosis (Arm A)	Rel. Dosis (ED 28 Gy)	Abs. Dosis (Arm B)	Rel. Dosis (ED 12,5 Gy)
Leber (30% des Vol.)	12	43%	7	36%
Leber (50% des Vol.)	7	25%	5	26%
Ösophagus (max)	14	50%	7	36%
Magen (max.)	12	43%	7	36%
Duodenum (max)	12	43%	7	36%
Colon (max)	12	43%	7	36%
Myelon (max)	8	29%	5	26%

**Tabelle 4:** Normalgewebstoleranzgrenzen bei der stereotaktischen Leberbestrahlung (gemäß Protokoll der StRaL-Studie)

---

**Verfahren zur Konsensbildung:**

**Koordinator:**

PD Dr. med. Jörn Wulf

**Expertengruppe:**

DEGRO-AG „Extracranielle stereotaktische Radiotherapie“, vertreten durch

*J. Wulf, Bern; K. Herfarth, Heidelberg; I. Ernst und U. Schulz, Krefeld; K. Dieckmann und D. Georg, Wien, U. Hädinger, Karlsruhe; R. Holy, Aachen; F. Zimmermann, München; G. Strassmann, Marburg; H. Alheit und Th. Herrmann, Dresden*

**Herausgeber:**

Kommission "Qualitätssicherung in der Radioonkologie":

**Vorsitzender:**

**Autoren der Einzelbeiträge**

**Erstellungsdatum: Mai 2006**

**Letzte Überarbeitung: Mai 2006**

**Nächste Überprüfung geplant:**

**Mai 2009**