Aus der Klinik für Strahlentherapie

(Direktor: Herr Prof. Dr. med. Jürgen Dunst)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Durchführbarkeit und Effektivität eines integrierten Tumorkernboost in der Radiotherapie von großen Tumoren

- Ergebnisse einer multizentrischen prospektiven Machbarkeitsstudie -

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Olaf Wittenstein

aus Wuppertal

Kiel 2022

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Jürgen Dunst, Klinik für Strahlentherapie
2. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Ulf Lützen, Klinik für Nuklearmedizin
Tag der mündlichen Prüfung:	01.02.2024

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.11.2023

Prof. Dr. Franziska Theilig
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

Most people overestimate what they can do in a day and underestimate what they can achieve in a lifetime.

Anonymous

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS ..... - I -

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... - II -

1. EINLEITUNG ..... - 1 -

2. KONZEPTIONELLE EINORDNUNG ..... - 2 -

2.1 KLINISCHE BESTRAHLUNGSKONZEPTE ..... - 2 -
2.2 STRAHLENBIOLOGISCHE ÜBERLEGUNGEN ..... - 4 -

3. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG ..... - 5 -

3.1 PRIMÄRER ENDPUNKT ..... - 5 -
3.2 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE ..... - 5 -

4. MATERIAL UND METHODEN ..... - 6 -

4.1 STUDIENDESIGN ..... - 6 -
4.2 AUSWAHL DER PATIENTEN ..... - 6 -
4.3 SPEZIELLE RICHTLINIEN FÜR DIE STRAHLENTHERAPIE / PLANUNGSSTUDIE ..... - 7 -
4.4 KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND DURCHFÜHRUNG DER RADIOTHERAPIE ..... - 10 -
4.4.1 ALLGEMEINE HINWEISE ..... - 10 -
4.4.2 BASISUNTERSUCHUNG ..... - 10 -
4.4.4 NACHUNTERSUCHUNGEN ..... - 11 -
4.4.5 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE (AE) ..... - 12 -
4.4.6 SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE (SAE) ..... - 12 -
4.5 BIOMETRIE ..... - 13 -
4.6 ETHISCHE GRUNDLAGEN ..... - 13 -
4.7 GESETZLICHE UND ADMINISTRATIVE REGELUNGEN / DATENMANAGEMENT ..... - 14 -

5. ERGEBNISSE ..... - 15 -

5.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA ..... - 15 -
5.2 DURCHFÜHRBARKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT ..... - 16 -
5.2.1 TOXIZITÄTEN ..... - 17 -
5.2.2 LEBENSQUALITÄT UND SCHMERZEN ..... - 18 -
5.3 BESTRAHLUNGSPLANUNG UND QUALITÄT DER BEHANDLUNGSPLÄNE ..... - 20 -
5.3.1 PLANVERSCHREIBUNG ..... - 20 -
5.3.2 VOLUMENABHÄNGIGKEIT ..... - 22 -
5.4 UMGANG MIT RISIKOSTRUKTUREN ..... - 25 -

6. DISKUSSION ..... - 28 -

6.1 DOSISESKALATION MITTELS INTEGRIERTEM BOOST ALS KLINISCHES BEHANDLUNGSKONZEPT ..... - 28 -
6.2 OPTIMIERUNG DER BESTRAHLUNGSPLANUNG ..... - 31 -
6.2.1 ZIELVOLUMENDEFINITION ..... - 31 -
6.2.2 DOSISBERECHNUNG & OAR-HANDLING ..... - 33 -
6.3 AUSBLICK ..... - 34 -

7. ZUSAMMENFASSUNG ..... - 36 -

8. ANHANG ..... - 38 -

8.1 LITERATURVERZEICHNIS ..... - 38 -
8.2 TABELLENVERZEICHNIS ..... - 43 -
8.3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS ..... - 44 -
8.4 PUBLIKATIONEN ..... - 44 -
8.5 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG ..... - 45 -

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
BED	Biologically effective dose
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRF	Clinical Research Form
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQD2	equivalent dose in 2 Gy fractions
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GTV	Gross Tumor Volume
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
LINAC	Linear Accelerator
MRT	Magnetresonanztomographie
OAR	Organ-at-risk
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie
PTV	Planning Target Volume
RT	Radiotherapie
SAE	Severe Adverse Event
SBRT	Stereotactic Body Radio Therapy
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy

1. Einleitung

Patienten* mit großen Tumoren haben häufig eine schlechtere Prognose als solche mit kleineren Tumoren und werden meistens in palliativer Intention behandelt. (1) Die Ziele einer palliativen Behandlung sind Erhalt der Lebensqualität durch Linderung oder Prävention von Symptomen bei geringer Nebenwirkungsrate. (2) Häufig ist in diesen Situationen eine Bestrahlung mit 5 bis 10 Fraktionen das lokale Therapieverfahren der Wahl und einer Operation vorzuziehen. (3) Die lokale Tumorkontrollrate solcher typischen Bestrahlungskonzepte ist jedoch begrenzt (Kapitel 2.1). Aufgrund des durch verbesserte Systemtherapien verlängerten Gesamtüberlebens, gewinnt die Lokalkontrolle allerdings auch in der Palliativmedizin an Bedeutung und die bisherige klassische Trennung von kurativen und palliativen Bestrahlungsdosen bedarf einer Neubewertung. (4)

Grundsätzlich besteht in der Strahlentherapie eine klare Beziehung zwischen Strahlendosis und lokaler Tumorkontrolle – eine höhere Dosis verbessert die Tumorkontrolle. (5,6) Die mittlerweile weit verbreitete stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) mit ihren sehr hohen („ablativen“) Strahlendosen erreicht beispielsweise langfristige Tumorkontrollraten von 80-90% unabhängig von der Histologie der zugrunde liegenden Erkrankung. Dies ist vergleichbar mit oder besser als eine R0-Tumorresektion. (7-9) Allerdings ist die Durchführbarkeit einer SBRT aus technischen Gründen nur bei Tumoren mit einem Durchmesser von maximal 4-5 cm möglich. Bei größeren Volumina kann ein ausreichend steiler Dosisgradient, der zur Schonung des gesunden Gewebes in der Umgebung benötigt wird, nicht erreicht werden. (10) Eine suffiziente Behandlung großer Tumore ist somit auch mittels SBRT nicht möglich. (11) Es bedarf daher neuer Methoden, damit auch bei großen Tumoren eine Dosiserhöhung zur Verbesserung der Lokalkontrolle, ohne die Nebenwirkungsrate zu stark zu erhöhen, möglich ist. Eine Bestrahlung mit Tumorkernboost, die hier in Form einer multizentrischen Machbarkeits-Studie zur Dosiseskalation bei großen Tumoren untersucht wurde, könnte als zukünftiges Behandlungskonzept dafür in Frage kommen.

Nach Erstellung des Studienprotokolls, der Initiierung, Durchführung und Auswertung der aus zwei Teilen bestehenden Studie (Planungsstudie und prospektive Untersuchung am Patienten) an insgesamt vier Zentren, sowie der Anfertigung einer Publikationsschrift, werden Studie und Ergebnisse nun in dieser Dissertationsschrift vorgestellt und diskutiert.

---

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in dieser Dissertationsschrift die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

2. Konzeptionelle Einordnung

2.1 Klinische Bestrahlungskonzepte

In der Strahlentherapie kommen je nach Tumorentität und Stadium unterschiedliche Zielvolumendefinitionen zum Einsatz. So wird in kurativer Intention häufig die den Tumor umgebende Region (Lymphabflusswege) mitbehandelt. (12) In der Palliativmedizin hingegen verzichtet man meistens hierauf und behandelt nur den Primärtumor oder eine entsprechend große symptomatische Metastase. (13) Die Ausdehnung des zu behandelnden Volumens wird hierbei durch die Konturierung auf dem Bestrahlungsplanungs-CT durch den behandelnden Strahlentherapeuten festgelegt. Meistens wird bei der Verordnung und Planung einer Radiotherapie (außer bei Radiochirurgie) eine homogene Bestrahlung des Zielvolumens angestrebt. Die verordnete Dosis soll in allen Bereichen des Zielvolumens gleichmäßig erreicht werden. Gelegentlich kann die angestrebte Dosis im Zielvolumen jedoch nicht appliziert werden, weil die Dosisbelastung der gesunden Umgebung sonst zu hoch wäre. Gerade in palliativer Intention werden daher oft Strahlendosen verordnet, die als strahlenbiologisch insuffizient anzusehen sind und einen nur kurzfristigen Effekt erwarten lassen. Typische Dosis-Regime sind hierbei 10 x 3 Gy oder 5 x 5 Gy bis 30 bzw. 25 Gy Gesamtdosis (EQD2 bei α/β=3Gy 36 Gy bzw. 40 Gy). (14-20)

Suffizientere Dosen werden beispielsweise in der Radiochirurgie von kleineren Tumoren oder Metastasen (insbesondere Hirnmetastasen) routinemäßig und sehr erfolgreich eingesetzt. (21-23) Bei der Radiochirurgie (z.B. mit Cyberknife) wird oft auf die 60- oder 70%-Isodose als zielvolumenumschließende Isodose dosiert; dadurch wird die Dosis im Tumorzentrum aufgrund der Dosisverschreibung gegenüber der Tumorperipherie erhöht. Ein solches Vorgehen ist unproblematisch und sicher, wenn im Tumor keine relevanten gesunden Organe eingeschlossen sind. Die Behandlung von großen Tumoren unterscheidet sich hiervon insofern, dass die Gefahr besteht, dass gesunde Organe vom Tumor ummauert sind oder beispielsweise große Lymphknotenmetastasen am Hals die Arteria carotis infiltrieren. Eine zentrale Dosiserhöhung, wie sie in der Radiochirurgie angewandt wird, könnte hier gefährliche Folgen haben.

Hilfreich könnte hier das Konzept eines simultan-integrierten Boosts auf ein definiertes Teilgebiet des Tumorvolumens sein. Die integrierte Boost-Technik wird eingesetzt, um eine Dosiseskalation auf ein klar abgrenzbares Teilvolumen zu erreichen. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienprotokolls lagen dazu vorläufige Daten aus Phase-I/II-Studien vor. (24-

27) Am UKSH in Kiel gab es zudem schon Erfahrungen mit der Anwendung eines simultan-integrierten Boost (auch im Vergleich zu einem sequentiellen Boost, also der Verkleinerung des Zielvolumens im Verlauf einer Serienbehandlung) aufgrund der hier initiierten Hypofraktionierungs-Studien beim Mammakarzinom (ARO 2010-01, HYPOSIB). (28,29) In all diesen Studien betrug die Dosiserhöhung etwa 10-30%, bezog sich jedoch immer auf den gesamten Tumor (GTV = Gross Tumor Volume) bzw. auf das Tumorbett als Boostvolumen und dem klinisch definierten CTV (Clinical Target Volume, bestehend aus dem Tumor und der umgebenden anatomischen Region einer vermuteten Mikroinvasion) als Normaldosisbereich. Über eine stärkere Dosiserhöhung (50% mehr im gesamten Tumor gegenüber des klassischen CTVs) berichten Lutkenhaus et al. bei Blasenkarzinomen. (30) Hier zeigten sich verbesserte Ansprechraten ohne erhöhte Toxizität, da die bekannten Toleranzdosen des Darms eingehalten werden konnten. Eine solche Dosiseskalation auf das Tumorvolumen um bis zu 50% kann also als gut durchführbar und zum Teil vielversprechende Ergebnisse liefernd eingestuft werden, sofern die Toleranzdosen der umliegenden Risikoorgane nicht überschritten werden.

Bei der Behandlung von großen Tumoren gilt jedoch häufig GTV=CTV (der makroskopische Tumor entspricht dem zu bestrahlenden Zielvolumen). Eine Dosiseskalation des gesamten Tumorvolumens würde also nicht dem Prinzip eines Boosts nur auf ein Teilvolumen entsprechen. Daher ist eine inhomogene Dosiseskalation hier bislang nicht üblich. Auch in der Literatur waren bis 2018 nur einzelne Fallberichte (31-33) und Studien (8,34) mit wenigen Patienten veröffentlicht, in denen ein integrierter Boost nur auf das Tumorzentrum erfolgte, also nicht der gesamte Tumor als Boostvolumen festgelegt wurde. Die Anwendung eines integrierten Boosts mit einer Dosiseskalation von 50% bis 100% auf den Tumorkern gegenüber der Peripherie zur Dosiseskalation mit Schonung der umliegenden Organe sollte also dringend untersucht werden.

Hierfür können die der modernen Strahlentherapie zur Verfügung stehenden variablen Bestrahlungsverfahren, beispielweise die IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) und die VMAT (Volumenmodifizierte Arc Therapie), helfen. (35) Mittels „dose painting“ kann die Dosis im Zielvolumen stark modifiziert werden. (36) Der Begriff bezieht sich auf die übliche farbliche Darstellung der Dosisverteilung und soll verdeutlichen, dass moderne Planungsprogramme anhand von Computeralgorithmen die Dosisverteilung so lange optimieren können, bis schließlich ein Bestrahlungsplan entsteht, nach dem die in einem ausgewählten Gebiet gewünschte Dosiserhöhung auch ohne signifikante Mehrbelastung der

gesunden Umgebung verabreicht werden kann. IMRT und VMAT werden seit mehreren Jahren routinemäßig am UKSH eingesetzt.

Mithilfe dieser Verfahren könnte die Technik des integrierten Boosts angewendet werden, um in der Palliativsituation einen Teil des Tumors (z.B. das Tumorzentrum) höherdosiert zu bestrahlen. Hierdurch könnte sich das Ansprechen verbessern, weil die mittlere Dosis im Tumor wesentlich steigt. Da zudem im Zentrum das Risiko für strahlenresistente Subpopulationen größer ist (37), könnte eine höhere Dosis in diesem Bereich zusätzlich von Vorteil sein. Dies wiederum könnte aufgrund der o.g. modernen Techniken ohne eine signifikante Erhöhung der Umgebungsdosis möglich sein. Unklar ist allerdings, inwiefern die Größe des mit hoher Dosis bestrahlten Tumorvolumens Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil nimmt. Daher wurde die generelle Durchführbarkeit einer Dosiserhöhung im Tumorkern durch einen integrierten Boost im Rahmen der Tumorkern-Boost-Studie geprüft.

2.2 Strahlenbiologische Überlegungen

Die Dosis im Zentrum, dem so genannten Tumorkern, sollte möglichst stark gegenüber der Dosis in der Peripherie (auf der zielvolumenumschließenden Isodose) erhöht werden; angestrebt wurde eine Dosis im Tumorzentrum von mindestens 150% bis 200% der Dosis in der Tumorperipherie. Da im Tumorzentrum (bei den entsprechend der Einschlusskriterien ausgewählten Patienten) lediglich Tumorzellen und Zellen des Tumormikromilieus erwartet wurden (38), war für die Patienten ein zusätzliches Risiko für Nebenwirkungen unwahrscheinlich; allenfalls könnte eventuell ein rascher Tumorzellzerfall auftreten mit leichten Allgemeinsymptomen (Müdigkeit) und dem Risiko einer passageren Hyperurikämie. Durch die erhöhte Strahlendosis sollten, unabhängig von der Fraktionierung, im Tumorkern jeweils hohe bis sehr hohe Strahlendosen wie bei der Radiochirurgie erreicht werden. Die mediane Dosis im Tumor wurde dadurch ebenfalls erhöht. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die strahlenbiologisch äquivalenten Dosen (EQD2) bei typischen Fraktionierungsregimen für Gewebe mit einem α/β-Wert von 3 Gy.

Aus strahlenbiologischer Sicht könnte ein solches Regime mit einem integrierten Boost vorteilhaft sein, weil die Dosis im Tumor wesentlich erhöht (in Teilen des Tumors werden möglicherweise ablative Strahlendosen wie bei der Radiochirurgie erreicht) und weil gleichzeitig die Dosisbelastung der gesunden Umgebung nicht relevant verändert wird, so dass das Risiko für akute Nebenwirkungen und Spätfolgen gleichbleiben sollte. Über die

Durchführbarkeit und Verträglichkeit eines solchen Behandlungsregimes bei dem beschriebenen Patientenkollektiv lagen bislang nur wenige Daten vor.

	Gesamtdosis im Tumor bei Standardtherapie mit homogener Dosisverteilung	*Gesamtdosen bei Studientherapie mit inhomogener Dosisverteilung*				
		Maximale Dosis im Tumorkern	*Mediane Dosis im Tumor ca.*	*EQD2 bei α/β=3Gy*		
				in der Tumor-peripherie	*im Tumorkern*	*im median*
Dosierhöhung um 100%						
10 Fraktionen à 3/6Gy	*30Gy*	*60Gy*	*45Gy*	*36Gy*	*108Gy*	*68Gy*
5 Fraktionen à 5/10Gy	*25Gy*	*50Gy*	*37Gy*	*40Gy*	*130Gy*	*79Gy*

Tabelle 1 – Dosiskonzept: Dosierungen und EQD2 bei 100% Dosiserhöhung im Tumorkern gegenüber der Tumorperipherie.

3. Fragestellung und Zielsetzung

3.1 Primärer Endpunkt

Geprüft wurde die Durchführbarkeit eines simultan-integrierten Boosts auf einen Teil des Tumors (das Tumorzentrum, hier als Tumorkern bezeichnet) bei Tumoren mit einem Durchmesser >4 cm im Rahmen einer palliativen Radiotherapie. Zur Durchführbarkeit zählte die Erstellung eines Bestrahlungsplanes mit Tumorkern-Boost, der die geforderten Dosis-Zielkriterien erfüllte sowie die erfolgreiche Verabreichung der geplanten Bestrahlungsdosis bei 80% der Patienten.

3.2 Sekundäre Endpunkte

In einer weiteren Auswertung wurde überprüft, ob und welche erwarteten und unerwarteten akuten Nebenwirkungen im Rahmen der Behandlung auftraten. Hierzu wurden im Behandlungszeitraum (bis 6 Wochen nach Ende der Therapie) die akuten Nebenwirkungen nach CTCAE-Kriterien dokumentiert. Es wurde postuliert, dass es in weniger als 20% der Patienten zu Akuttoxizitäten ≥Grad 2 kommt. Weiterhin wurde die Lebensqualität gemäß dem EORTC QLQ-C15-PAL Fragebogen vor und 6 Wochen nach abgeschlossener Behandlung geprüft. Eine Verbesserung der Lebensqualität wurde erwartet.

Eine Tumorvolumenverlaufskontrolle, die über die üblichen Nachsorgeuntersuchungen hinausging, wurde nicht durchgeführt.

4. Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Die Studie beinhaltete eine vergleichende Planungsstudie und eine einarmige Machbarkeitsstudie. Sie wurde prospektiv und multizentrisch unter der Leitung der Klinik für Strahlentherapie am UKSH Campus Kiel durchgeführt. Weitere teilnehmende Prüfzentren waren die Klinik für Strahlentherapie der Medizinischen Hochschule Hannover, das Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie Bremen und das Radprax MVZ Wuppertal.

4.2 Auswahl der Patienten

Patienten, die alle der nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllten, konnten, sofern keines der Ausschlusskriterien zutraf, in die Studie aufgenommen werden.

Einschlusskriterien:

- Patienten mit Indikation zur palliativen Radiotherapie bei malignen Tumoren jedweder Histologie
- Durchmesser des zu bestrahlenden Tumors oder einer einzelnen Metastase ≥4 cm
- Möglichkeit der Definition eines ≥2 cm großen Tumorkerns mit ≥1 cm Saum zum Tumorrand in allen Richtungen
- Alter ≥18 Jahre
- Einverständnis zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien:

- Kritische Normalgewebsstrukturen im Tumorvolumen
- Indikation für ein operatives Vorgehen oder eine andere primär definitive Therapie
- Geschäftsunfähigkeit bzw. fehlendes Einverständnis
- Schwangerschaft / Stillzeit
- Schwere Nierenfunktionseinschränkung (GFR nach CKD-EPI-Formel < 30 ml/min)

4.3 Spezielle Richtlinien für die Strahlentherapie / Planungsstudie

4.3.1 Bestrahlungsplanung und -technik

Für die Bestrahlungsplanung und Durchführung der Bestrahlung galten die üblichen Haus-Standards der partizipierenden Zentren. Neben dem Bestrahlungsplanungs-CT konnten weitere bildgebende Modalitäten (MRT, PET/CT) hinzugezogen werden, sofern sie verfügbar waren und mit dem Planungs-CT co-registriert werden konnten („Image fusion“). Die Bestrahlungspläne mussten in IMRT- oder VMAT-Technik („RapidArc“) erstellt werden.

Bei der physikalischen Bestrahlungsplanung sollten zudem pro Patienten mindestens zwei Behandlungspläne berechnet werden – ein Plan mit und einer ohne Tumorkernboost. Diese wurden im Rahmen der Auswertung miteinander verglichen.

4.3.3. Zielvolumina

Die Definition der Zielvolumina erfolgte nach üblichem Standard und Leitlinien. Für die Zielvolumenkonfiguration galten folgende ergänzende bindende Kriterien:

a) Makroskopischer Tumor (GTV, „gross tumor volume“)

Es wurden jeweils das **GTV-Tumor** (gesamter makroskopischer Tumor) und ein **GTV-Tumorkern** (Tumorzentrum) konturiert. Als makroskopischer Tumor (GTV-Tumor) galt der für die Radiotherapie auserwählte symptomatische Tumor, also z.B. der Primärtumor, aber ggf. auch ein vergrößerter Lymphknoten oder eine Metastase. Der Tumor musste in der Schnittbildgebung (CT, MRT) erkennbar sein. Bei Differenzen zwischen CT, PET/CT und MRT wurde das größere Volumen als Tumor definiert. Das **GTV-Tumorkern** musste sich komplett innerhalb des GTV-Tumors befinden, mindestens 2cm durchmessen und einen Margin zum Rand des GTV-Tumor von mindestens 1cm in allen Dimensionen aufweisen.

b) Klinische Zielvolumina (CTV)

Das CTV wurde nach üblichen Kriterien definiert und entsprach mindestens dem GTV-Tumor. Falls weitere Tumormanifestationen zu bestrahlen waren, konnten diese zusammen mit dem GTV-Tumor in ein gemeinsames CTV eingeschlossen werden (z.B. bei palliativer RT von Lymphknotenmetastasen, von denen eine größer als 4 cm war und die Kriterien für einen Tumorkern-Boost erfüllte, die anderen aber nicht).

c) Planungszielvolumina (PTV)

Für die Planungszielvolumina galt ein Margin von mindestens 2mm gegenüber dem CTV, wenn es sich um statische Volumina mit geringer Organbeweglichkeit handelte. Bei atemverschieblichen Zielvolumina wurde der Sicherheitsabstand abhängig von der Technik nach hausinternen Standards festgelegt.

4.3.4. Gesamtdosis, Fraktionierung, Dosisspezifikation

Die Bestrahlung erfolgte mit einem in der palliativen Strahlentherapie üblichen Fraktionierungsregime, entweder mit 10 Fraktionen à 3 Gy oder 5 Fraktionen à 5 Gy; die Dosisangaben beziehen sich auf die zielvolumenumschließende (PTV-umschließende) Isodose. Die Wahl des Fraktionierungsregimes erfolgte durch das Behandlungsteam und war abhängig von der individuellen Patientensituation. In Bezug auf die biologische Wirksamkeit sind beide Fraktionierungsregime nach aktuellem Wissensstand als gleichwertig zu betrachten. Bei diesen Dosen handelte es sich explizit nicht um eine SBRT. (39)

Für alle pro Patienten berechneten Bestrahlungspläne galten die üblichen strahlentherapeutischen Bedingungen (mindestens 95% Dosis auf das gesamte PTV, Berücksichtigung der Risikoorgane). Für den Tumorkernboost wurden zusätzlich folgende Richtlinien formuliert:

1. Das GTV-Tumorkern sollte überall mindestens 150% der verschriebenen Dosis erhalten.
2. 200% der verschriebenen Dosis sollten innerhalb des GTV-Tumorkerns erreicht werden (maximale Dosis).
3. Eine möglichst homogene Dosisverteilung wurde nicht angestrebt.

Anschließend waren für beide Pläne folgende Dosen für GTV-Tumor, GTV-Tumorkern, CTV und PTV anzugeben:

- die mittlere Dosis (D_{mean})
- die minimale und die maximale Dosis (D_{min} und D_{max})

sowie für das GTV-Tumor und das GTV-Tumorkern:

- der Anteil des GTVs, der mehr als 150% der Dosis auf der zielvolumenumschließenden Isodose erhält (V150%).

Alle Therapiepläne wurden vor der ersten Bestrahlung auf Einhaltung der Kriterien überprüft.

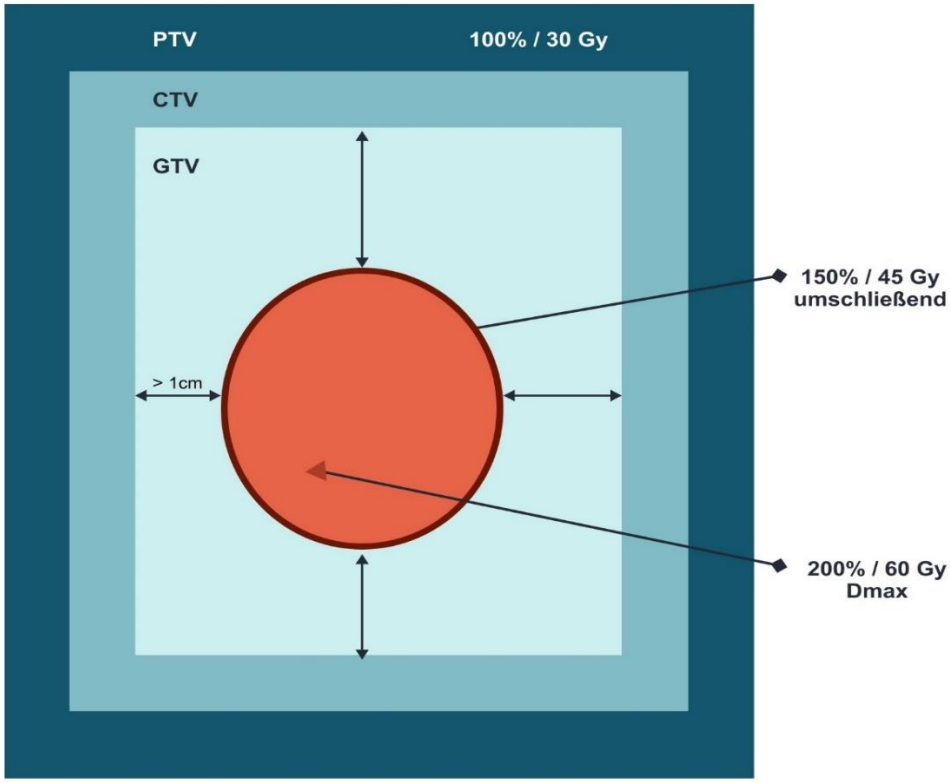


Abbildung 1 – Tumorkernboost-Skizze: schematische Darstellung der Dosisvorgaben anhand des 10-Fraktionen-Regimes. Der innere Margin von GTV-Tumorkern (roter Kreis) zum GTV musste mindestens 1cm betragen. Die äußeren Margins (GTV-CTV und CTV-PTV) sollten anhand der zentrumsspezifischen internen Vorgaben ausgewählt werden. Der Mindestdurchmesser des GTV-Tumorkern musste 2cm betragen. Das GTV-Tumorkern musste explizit nicht den geometrischen Mittelpunkt des GTV bilden.

4.3.5. Risikoorgane

Als Risikoorgane mussten nachfolgend genannte Organe konturiert werden, wenn der Abstand zwischen CTV und Risikoorgan (Organ-at-risk, OAR) weniger als 5cm in cranio-caudaler Richtung betrug: Gehirn, Hypophyse, Nervi optici bds. & Chiasma opticum, Augen & Linsen bds., Glandulae parotides bds., Rückenmark, Lungen bds., Herz, Ösophagus, Leber, Nieren bds., Blase, Rektum, Darm (Dünndarm und Dickdarm)

Für jedes pro Fall konturierte OAR sollten die Maximaldosis (D_{max}) und die mittlere Dosis (D_{mean}) angegeben werden. Diese wurden vor Behandlungsbeginn und im Rahmen der Auswertung miteinander verglichen.

4.4 Klinische Untersuchungen und Durchführung der Radiotherapie

4.4.1 Allgemeine Hinweise

Spezielle technische oder laborchemische Untersuchungen, die über die in den Leitlinien geforderten Untersuchungen hinausgehen, fanden im Rahmen der Studie nicht statt. Allerdings erfolgten im Rahmen der Studienbehandlung zusätzliche klinische Untersuchungen. Die Bestrahlung selbst hatte werktäglich zu erfolgen. Die Gesamtbehandlungszeit (Zeitraum zwischen erster und letzter Fraktion) sollte bei 10 Fraktionen maximal drei Wochen und bei 5 Fraktionen maximal 2 Wochen betragen.

4.4.2 Basisuntersuchung

Die Basisuntersuchung vor Einschluss ins Protokoll umfasste:

- klinische Untersuchung (Größe, Gewicht, Allgemeinzustand (ECOG), orientierende körperliche Untersuchung, lokale Untersuchung)
- Erfassung der Ein-/Ausschlusskriterien und des Tumorstadiums
- Erfassung von relevanter Komorbidität mittels Charlson-Comorbidity-Index
- Auflistung der aktuellen Medikation
- Erfassung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C15-PAL Fragebogen)

4.4.3. Beginn und Durchführung der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie erfolgte umgehend nach Abschluss der Diagnostik und Bestrahlungsplanung. Behandelt wurde immer mit Tumorkernboost. Als Behandlungsbeginn galt der Tag, an dem die erste Bestrahlungsfraktion appliziert wurde (d1). An diesem Tag erfolgte eine klinische Untersuchung mit Erfassung von Allgemeinzustand (ECOG), Gewicht und der akuten Toxizität nach ausgewählten Toxizitäts-Kriterien (CTCAE v4.03) (40) als Baseline. Dieselben Untersuchungen wurden im Verlauf der Strahlentherapie einmal wöchentlich und am letzten Behandlungstag wiederholt.

Die Verifikation der Positionierung am Linearbeschleuniger erfolgte am Tag des Behandlungsbeginns mittels Cone-beam-CT (CBCT) oder stereoskopischem Röntgen und sollte im Regelfall bei jeder Fraktion ebenso kontrolliert werden. Falls die Durchführung eines täglichen CBCT wegen der damit verbundenen Verlängerung der täglichen Bestrahlung für die

Patienten unangenehm war (z.B. wegen Schmerzen) und stereoskopisches Röntgen nicht zur Verfügung stand, konnte bei jeder zweiten Fraktion auf ein CBCT verzichtet werden; die Positionierung sollte dann bei Fraktionen ohne CBCT mittels orthogonaler Projektionsaufnahmen kontrolliert werden.

4.4.4 Nachuntersuchungen

Nach Abschluss der Radiotherapie konnte die Erfassung durch Telefonkontakt mit dem Patienten erfolgen. Bei akuten Nebenwirkungen des Schweregrades 3 oder höher war eine persönliche Vorstellung und Untersuchung erforderlich.

Eine Nachuntersuchung erfolgte (entsprechend Leitlinien bzw. Strahlenschutzverordnung) sechs Wochen nach Ende der Strahlentherapie. Bei diesem Termin waren folgende Untersuchungen durchzuführen und zu dokumentieren:

- klinische Untersuchung (Größe, Gewicht, Allgemeinzustand (ECOG), orientierende körperliche Untersuchung, lokale Untersuchung)
- Erfassung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C15-PAL Fragebogen)
- Erfassung von relevanter Komorbidität mittels Charlson-Komorbidity-Index
- Auflistung der aktuellen Medikation
- Erfassung der subakuten Toxizität nach ausgewählten Toxizitätsriterien (CTCAE v4.03)

Weitere Nachsorgeuntersuchungen wurden im Rahmen der Studie nicht durchgeführt. Die routinemäßigen Folgeuntersuchungen aufgrund der durchgeführten Behandlung waren hiervon nicht betroffen.

Im Visitenplan auf der nächsten Seite (Tab. 2) werden die durchgeführten Untersuchungen zusammengefasst.

	Basis-untersuchung	*Therapie*				*Follow-Up*		
		d1	*d7*	*d14**	*Letzte RT*	*RT + 7d*	*RT + 14d*	*RT + 42d*
Check Ein-/Ausschluss-kriterien	***X***							
Patienteninformation/ Einwilligung	***X***							
ECOG	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***
Klinische Untersuchung	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***			***X***
Erstellung Medikationsplan	***X***							***X***
Erfassung Komorbidität (CCI)	***X***							***X***
Erfassung der Lebensqualität	***X***							***X***
Registrierung	***X***							
Erfassung Akuttoxizität		***X***	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***	***X***
Messung der Tumorgröße	***X****	***X*****			***X*****			***X******

Tabelle 2 – Visitenplan: *je nach gewähltem Therapieregime (5 bzw. 10 Bestrahlungsfraktionen) ** anhand des Planungs-CTs ***mittels CBCT bei der täglichen Bestrahlung **** übliche erste Nachsorge

4.4.5 Unerwünschte Ereignisse (AE)

Als AE galten alle unerwünschten Ereignisse, die bei Patienten während der Behandlung und Nachbeobachtungszeit innerhalb der Tumorkern-Boost-Studie auftraten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der zu untersuchenden Behandlungsmethode bestand oder nicht. AE mussten separat dokumentiert werden, es sei denn, sie waren mit der studienbegleitenden Dokumentation bereits erfasst (Hautstatus und Radiotherapie assoziierte Akuttoxizitäten nach CTCAE v4.03). Darüber hinaus hatte durch den Prüfarzt eine Einschätzung der Kausalität (1=definitiv, 2=wahrscheinlich, 3=möglich, 4=unwahrscheinlich, 5=ausgeschlossen), sowie eine Klassifizierung der Ereignisse zu erfolgen (1=mild, 2=moderat, 3=schwerwiegend, 4=lebensbedrohlich, 5=tödlich).

4.4.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

Als SAE galten im Rahmen der Studie alle Ereignisse,

- die einen ungeplanten stationären Krankenhausaufenthalt erforderlich machten oder einen bestehenden stationären Krankenhausaufenthalt verlängerten
- die zu einem Therapieabbruch bei <80% der verordneten Strahlendosis führten

- die eine ungeplante Therapieunterbrechung von mehr als 5 Werktagen verursachten
- die eine bleibende oder schwerwiegende Invalidität verursachten
- die potenziell lebensbedrohlich waren
- die zum Tode führten

Bei jedem Eintreffen einer Meldung eines SAE wurde durch die Studienleitung der vorzeitige Abbruch der Studie erwogen, um ggf. Folgeschäden für weitere Patienten zu vermeiden.

4.5 Biometrie

In dieser Machbarkeitsstudie sollte die Durchführbarkeit eines Tumorkern-Boost geprüft werden. Die primäre Zielgröße war die Durchführbarkeit der Therapie. Hierzu gehörte die Erstellung von Bestrahlungsplänen mit Tumorkern-Boost, die die definierten Dosiskriterien für die Zielvolumina erfüllten und im Hinblick auf die OAR-Mehrbelastung gegenüber einem Standardplan (Planvergleich) eine ärztliche Freigabe erhielten, sowie der Anteil der Patienten, bei denen die Therapie bis zum Ende durchgeführt werden konnte.

Sekundäre Zielgrößen waren das Auftreten von Nebenwirkungen, eine Verbesserung oder Verschlechterung von Lebensqualität und Schmerzen sowie eine Veränderung des Tumordurchmessers vor und 6 Wochen nach der Therapie.

Die Auswertung wurde deskriptiv durchgeführt. Initial war eine Anzahl von 25 Patienten als ausreichend angenommen worden. Der Beginn der Rekrutierung war am 11.01.2019. Da sich die für die Rekrutierungsphase veranschlagten 12 Monate als nicht ausreichend erwiesen, wurde die Rekrutierungsphase bis zum 01.11.2020 verlängert. Mit Auslaufen der Patientenversicherung am 31.12.2020 wurde die Studie schließlich nach Rekrutierung von 21 Patienten beendet.

4.6 Ethische Grundlagen

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Ein Ethikvotum wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (führende Ethikkommission, D535/18) sowie anschließend bei allen für weitere Prüfzentren zuständigen Ethikkommissionen eingeholt.

4.7 Gesetzliche und administrative Regelungen / Datenmanagement

Eine Genehmigungspflicht durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) war nicht notwendig. Die Expertenkommission der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) hatte dies auf Anfrage der Studienleitung bestätigt und die Studie als therapeutische Strahlenanwendung innerhalb der Heilkunde eingestuft (Votum vom 20.11.2016).

Darüber hinaus wurde eine Patientenversicherung außerhalb von AMG (Arzneimittelgesetz) und MPG (Medizinproduktegesetz) bei der HDI Global SE (Am Schönenkamp 45, 40559 Düsseldorf, Tel.: +49 (211) 7482 – 246) abgeschlossen. Die Versicherungsscheinnummer lautet: 57-010316-03228.

Die Datenerfassung erfolgte patientenbezogen und pseudonymisiert mittels CRF-Bögen im Papierformat. AE und SAE wurden ebenfalls in Papierform dokumentiert. Für jedes teilnehmende Zentrum wurde ein Investigator-Site-File angelegt. Darüber hinaus wurden alle Einschlüsse zusätzlich bei der Studienleitung in einem Trial-Master-File dokumentiert. Die Ordner werden in den entsprechenden Prüfzentren aufbewahrt. Zur statistischen Erfassung wurden nach Studienende die Untersuchungsergebnisse der CRFs in eine Microsoft Excel Datenbank eingetragen. Hier erfolgte auch die statistische und graphische Auswertung. Das Ethikvotum der Kieler Ethikkommission, das Votum der Expertenkommission der DEGRO, die Versicherungsbestätigung, das Studienprotokoll inkl. Der Vorlagen für den verwendeten CRF, den EORTC QLQ-C15-PAL Fragebogen, die AE- und SAE-Dokumentation und eine Übersicht über die überprüften CTCAE-Kriterien finden sich im digitalen Anhang.

5. Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum zwischen Januar 2019 und November 2020 wurden insgesamt 21 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Das Rekrutierungsziel von 25 Patienten wurde somit nicht erreicht. Dennoch wurde die Studie am 31.12.2020 mit Auslaufen der Patientenversicherung beendet und ausgewertet.

Charakteristikum		*Anzahl (%)*		
		Alle Patienten	*5 Fraktionen á 5/10Gy*	*10 Fraktionen á 3/6Gy*
Patienten:	*Anzahl (Prozent)*	*21 (100%)*	*9 (42,9%)*	*12 (57,1%)*
Geschlecht:	*Männlich*	*13 (61,9%)*	*6 (66,7%)*	*7 (58,3%*
	Weiblich	*8 (38,1%)*	*3 (33,3%)*	*5 (41,7%)*
Alter (Jahre)	*50-60*	*8 (38,1%)*	*3 (33,3%)*	*5 (41,7%)*
	61-70	*4 (19,0%)*	*2 (22,2%)*	*2 (16,7%)*
	71-80	*6 (28,6%)*	*2 (22,2%)*	*4 (33,3%)*
	81-91	*3 (14,3%)*	*2 (22,2%)*	*1 (8,3%)*
ECOG-Status	*0-1*	*14 (66,7%)*	*8 (88,9%)*	*6 (50,0%)*
	2-3	*7 (33,3%)*	*1 (11,1%)*	*6 (50,0%)*
Histologie	*NSCLC*	*8 (38,1%)*	*4 (44,4%)*	*4 (33,3%)*
	CUP	*2 (9,5%)*	*1 (11,1%)*	*1 (8,3%)*
	SCHNC	*2 (9,5%)*	*1 (11,1%)*	*1 (8,3%)*
	Sarkom	*3 (14,3%)*	*1 (11,1%)*	*2 (16,7%)*
	Andere	*6 (28,6%)*	*2 (22,2%)*	*4 (33,3%)*
Bestrahlte Region	*Kopf/Hals*	*7 (33,3%)*	*3 (33,3%)*	*4 (33,3%)*
	Thorax	*5 (23,8%)*	*2 (22,2%)*	*3 (25,0%)*
	Abdomen/Becken	*9 (42,9%)*	*4 (44,4%)*	*5 (41,7%)*
Größter Tumordurchmesser	*4-8 cm*	*13 (61,9%)*	*3 (33,3%)*	*10 (83,3%)*
	8-12 cm	*6 (28,6%)*	*4 (44,4%)*	*2 (16,7%)*
	12-16 cm	*2 (9,5%)*	*2 (22,2%)*	*0 (0%)*

Tabelle 3 – Patientenmerkmale vor der Behandlungsplanung, Abkürzungen: NSCLC - nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, CUP - Krebs mit unbekanntem Primarius, SCHNC - Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich.

Alle eingeschlossenen Patienten waren sich des experimentellen Charakters der Behandlung bewusst und hatten ihre Einwilligung gegeben. Die Patienten verteilten sich fast gleichmäßig auf beide Fraktionierungsschemata. In 7 von 21 Fällen wurden Tumore (oder Metastasen) im Kopf/Hals-Bereich bestrahlt. In 5 Fällen handelte es sich um thorakale und in 9 Fällen um abdominelle oder pelvine Zielvolumina. Die am häufigsten vorkommende Histologie war das Nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) bei 8 von 21 Patienten (38,1%). Andere Histologien waren Endometriumkarzinom, Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom (SCHNC), Rektumkarzinom, Melanom, Brustkrebs, Eileiterkrebs, Sarkom und Krebs mit unbekanntem Primarius (CUP). Weitere Charakteristika sind in Tabelle 3 aufgeführt.

5.2 Durchführbarkeit und Verträglichkeit

Bei allen Patienten konnte die gesamte geplante Behandlung erfolgreich durchgeführt werden. Mehr als 95% der Patienten (20 von 21) schlossen die Behandlung innerhalb der vorgesehenen Behandlungszeit ab (10-Fraktionen-Regime 11 bis 17 Tage, 5-Fraktionen-Regime 7 bis 13 Tage). Die Behandlung eines Patienten im 5-Fraktionen-Regime konnte erst nach 17 Tagen abgeschlossen werden (milder Verstoß, Abb. 2). Der primäre Endpunkt wurde somit erreicht (erfolgreiche Durchführung der vorgeschriebenen Behandlung bei mehr als 80% der Patienten).

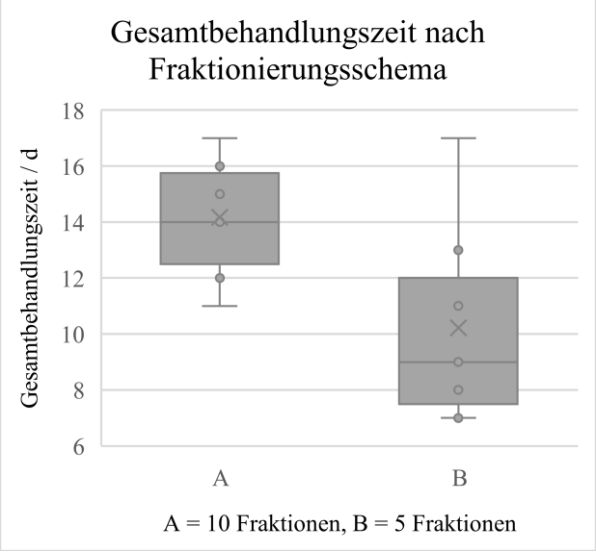


Abbildung 2 – Gesamtbehandlungszeiten: Box-Plot Darstellung der Gesamtbehandlungszeiten innerhalb beider Fraktionierungsschemata. Vorgegeben waren 5 bis 13 Tage für das 5-Fraktionen-Regime und 11 bis 17 Tage für 10 Fraktionen. In Gruppe B (5 Fraktionen) gab es einen Ausreißer; n=12 für Gruppe A, n=9 für Gruppe B.

Der sekundäre Endpunkt (geschätztes Auftreten von Toxizitäten ≥Grad 2 auf der CTCAE-Skala bei weniger als 20% der Patienten) wurde hingegen verfehlt. Insgesamt zeigten sich bei 28,6% der behandelten Patienten Toxizitäten ≥Grad 2. Diese waren jedoch meistens unabhängig von der Studientherapie. Eine schlechte Verträglichkeit des untersuchten Tumorkernboosts lässt sich hieraus nicht ableiten (siehe folgendes Kapitel 5.2.1). Die Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen (ein Bogen vor und einer 6 Wochen nach Therapieende) war wegen inkompletter Dokumentation leider nur bei 12 von 21 Patienten möglich. Bei den auswertbaren 12 Patienten zeigte sich in 67% der Fälle eine Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität 6 Wochen nach Ende der Bestrahlung im Vergleich zum Erhebungszeitpunkt vor Strahlentherapie.

5.2.1 Toxizitäten

Das Auftreten von akuten Nebenwirkungen wurde im CRF nach CTCAE Kriterien erfasst. Folgende für die unterschiedlichen Bestrahlungsregionen typische Nebenwirkungen wurden abgefragt: Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Stomatitis, Ösophagitis, Husten, Dyspnoe, Radiodermatitis, Fieber, Diarrhöen, Pneumonitis, Blutung. Die meisten Patienten klagten bereits vor Beginn der Studientherapie aufgrund ihrer Vorerkrankungen bzw. Vortherapien über unterschiedliche Toxizitäten, am häufigsten über Schmerzen, Husten und Dyspnoe. Eine klare Trennung von Strahlentherapie-induzierten Nebenwirkungen oder Beschwerden anderer Ursache war daher nicht möglich. So betrug die Rate akuter Toxizitäten, die zu irgendeinem Zeitpunkt während des Überwachungszeitraums auftraten, 100% für Toxizitäten Grad ≥1, 33,3% für Toxizitäten Grad ≥2 und 9,5% für Grad ≥3. Grad 4-Toxizitäten wurden nicht beobachtet. Bereinigt um Toxizitäten, die bereits an Tag 0 oder Tag 1 dokumentiert wurden (z. B. verursacht durch frühere Behandlungen wie Chemotherapie oder eine vorangegangene Strahlentherapie), litten 6 von 21 Patienten im Verlauf des Beobachtungszeitraums an irgendeiner neu aufgetretenen dokumentierten Toxizität Grad ≥2, das sind 28,6% der behandelten Patienten. Die meisten akuten Nebenwirkungen schwächten sich im Beobachtungszeitraum wieder auf das vor Behandlungsbeginn bestehende Niveau ab. Zum Zeitpunkt RT+42d betrug die Rate an Toxizitäten vom Grad ≥1 61,1% und vom Grad ≥2 5,6%. Eine genaue Auswertung der typischen Nebenwirkungen im gesamten Kollektiv inklusive zeitlichem Verlauf findet sich in Tabelle 4. Da die Studienkohorte mit Tumoren von Kopf bis ins kleine Becken (und somit auch die Bereiche der lokal applizierten

Strahlentherapie) sehr variabel waren, unterschied sich folglich auch das Nebenwirkungsspektrum.

Es wurden sechs unerwünschte Ereignisse (AE) und drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) gemeldet. In zwei Fällen eines gemeldeten SAE wurden die Patienten wegen einer systemischen Tumorprogression ins Krankenhaus eingeliefert und verstarben dort. Der dritte Fall betraf den Tod eines Patienten während der Palliativpflege in einem Hospiz. Vor dem Tod waren für zwei der drei Patienten Toxizitäten von Grad 1, bei einem Patienten von Grad 2 dokumentiert worden. Ursachen der sechs gemeldeten AEs waren (Intervention in Klammern) mäßige Lungenentzündung (Antibiotikainfusion), mäßige lokale Entzündung in der behandelten Region (Dexamethason oral), Panzytopenie nach Chemotherapie (Bluttransfusion und Pegfilgastrim), schwere Tumorblutung vor Beginn der Strahlentherapie jedoch nach Studieneinschluss (chirurgische Blutstillung), mäßige Kolitis nach Immuntherapie (Prednisolon) und wiederholte kardiale Dekompensationen aufgrund einer bekannten Herzinsuffizienz (Verzögerung der Behandlung).

	BU					D1					D7					letzte RT					RT+7					RT+14					RT+42				
	0°	1°	2°	3°	4°	0°	1°	2°	3°	4°	0°	1°	2°	3°	4°	0°	1°	2°	3°	4°	0°	1°	2°	3°	4°	0°	1°	2°	3°	4°	0°	1°	2°	3°	4°
Übelkeit	17	2	1	1		17	1	3			16	3	2			17	3	1			16	4				17	3				18				
Erbrechen	18	3				19	2				19	2				19	2				18	2				20					18				
Schwindel	15	5	1			15	6				19	2				18	3				17	3				17	3				15	3			
Stomatitis	19	2				17	3		1		19	1	1			17	3	1			17	3				16	4				15	3			
Ösophagitits	21					20	1				20		1			20	1				17	2	1			17	2	1			15	3			
Husten	18	3				15	6				16	4	1			18	3				16	3	1			18	2				17		1		
Dyspnoe	17	3	1			16	4	1			16	5				16	4	1			16	4				17	3				17			1	
Radiodermatitis	21					20	1				19	2				18	3				17	2	1			18	1	1			15	3			
Fieber	21					21					20	1				21					19	1				18	2				18				
Diarrhöe	20	1				19	2				20	1				21					19	1				19	1				18				
Pneumonitits	21					21					21					21					19	1				19	1				18				
Blutung	18	2	1			19	2				20	1				20	1				18	2				19	1				17	1			

Tabelle 4 – Toxizitäten longitudinal: Darstellung der Auftretenshäufigkeiten von dokumentierten akuten Toxizitäten (Gradeinteilung nach CTCAE) zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Ein Rückschluss auf einzelne Patienten lässt sich hieraus nicht mehr ziehen, wohl aber auf bereits vor Strahlentherapie bestehende Symptome, die das multimorbide Patientenkollektiv beschreiben, und auf den Verlauf der radiogenen Nebenwirkungen mit einer größeren Auftretenshäufigkeit an den Zeitpunkten RT+7d und RT+14d; n=21 für den Zeitraum bis letzte RT, n=20 für RT+7d und RT+14d, n=18 für RT+42d (bei insg. 3 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten); BU=Basisuntersuchung, RT=Radiotherapie.

5.2.2 Lebensqualität und Schmerzen

Die Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität war aufgrund einer unvollständigen Dokumentation schlecht. Die zweiten Fragebögen zur Lebensqualität bei RT+42d wurden für 9 von 21 Patienten nicht dokumentiert (sechs aus unbekannten Gründen, drei waren

verstorben). Von den komplett dokumentierten 12 Patienten hatten acht (66,6%) nach der Behandlung eine bessere Lebensqualität, bei den anderen vier war sie gleichbleibend oder schlechter (jeweils 16,7%, Abb. 3). Insgesamt betrug die mittlere Lebensqualität dieser 12 Patienten 3,83 bei d0 und 4,5 bei RT+42d auf einer subjektiven Bewertungs-Skala von 1 bis 7 (7 ist am besten).

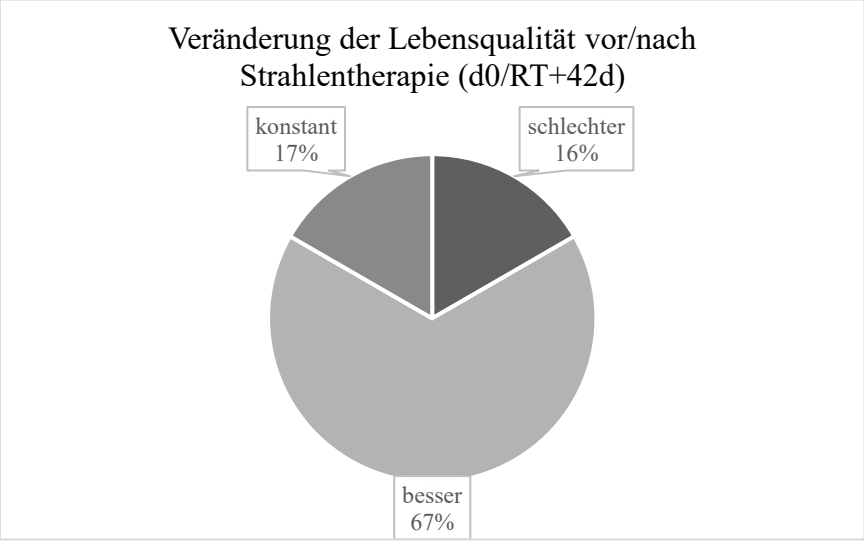


Abbildung 3 – Lebensqualität: Kuchendiagramm nach Auswertung der Palliativfragebögen von 12 Patienten. Bei den fehlenden 9 Patienten lagen die Bögen der zweiten Untersuchung nicht vor; n=12.

Bei der Untersuchung der Schmerzstärke, die bei allen Patienten erhoben wurde, zeigte sich insgesamt eine Verbesserung. Im Untersuchungszeitraum von d0 bis RT+42d wurde bei 72,2% der Patienten ein Rückgang der Schmerzen erreicht, bei 22,2% blieben die Schmerzen konstant, 5,6% hatten eine Zunahme. Initial hatten 17 von 21 Patienten über starke Schmerzen geklagt, abschließend noch 7 von 18. Der mittlere NRS-Wert (Numeric-Rating-Scale) über alle Patienten sank im oben genannten Zeitraum von 4,43 auf 1,33 (Abb. 4).

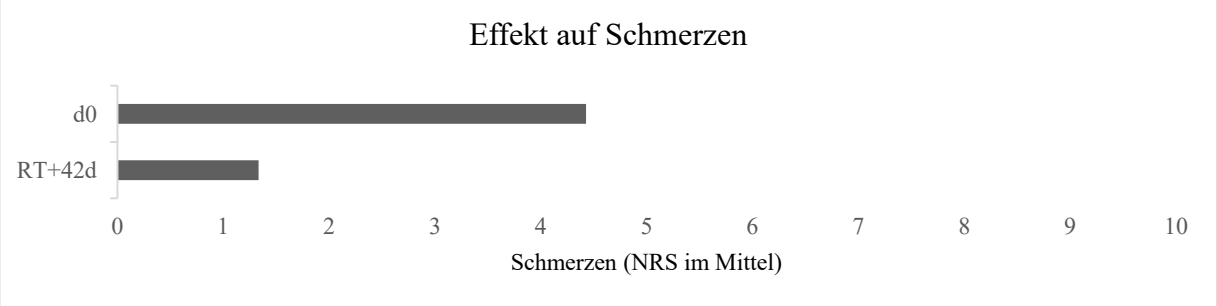


Abbildung 4 – Schmerzen: Balkendiagramm der über alle Patienten gemittelten Schmerzstärke vor (d0) und 42 Tage nach Ende der Behandlung (RT+42d). Das subjektive Schmerzempfinden wurden mittels Numeric-Rating-Scale (NRS) quantifiziert - 10 steht für die stärksten vorstellbaren Schmerzen und 0 für keine Schmerzen. Einflüsse einer optimierten Medikation und anderer Behandlungsmodalitäten sind möglich; n=21 für d0, n=18 für RT+42d.

5.3 Bestrahlungsplanung und Qualität der Behandlungspläne

Durch das Studienprotokoll waren Parameter für die Behandlungspläne vorgeschrieben. Zum einen musste das gesamte GTV-Tumorkern mindestens 150% der PTV-umschließenden Verschreibungsdosis erhalten. Dies entsprach für Gruppe A (10 Fraktionen) 45 Gy, für Gruppe B (5 Fraktionen) 37,5 Gy. Darüber hinaus musste innerhalb des GTV-Tumorkern eine Maximaldosis von mindestens 200%, also 60 Gy respektive 50 Gy erreicht werden. Diese Studienziele wurden bei mehr als 90% der Fälle erreicht. Bei 2 von 21 Fällen (~9,5%) kam es zu leichten dosimetrischen Abweichungen. Diese sind in Tabelle 5 am Ende dieses Unterkapitels **fett** markiert.

5.3.1 Planverschreibung

Insgesamt wurden an drei von vier Studienzentren (Tab. 5, a-c) Patienten in die Studie eingebracht und Bestrahlungspläne erstellt. Die drei Zentren arbeiteten jeweils mit drei unterschiedlichen Bestrahlungsplanungssystemen. In der federführenden Einrichtung (Studienort a, Kiel, Deutschland) wurden Bestrahlungspläne mit dem Behandlungsplanungssystem Eclipse v.13.7.14 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) und dem zugehörigen AAA-Algorithmus für einen TrueBeam STx LINAC erstellt. In Kiel wurde bei allen Patienten VMAT zur Dosisapplikation eingesetzt, da diese im Vergleich zu anderen modernen Technologien in der Strahlentherapie (z. B. IMRT) bekanntermaßen in Bezug auf Monitoreinheiten effizienter ist. (41,42) Aufgrund der Dosiseskalation im Tumorkern und der daraus resultierenden hohen Anzahl von Monitoreinheiten wurde die RapidArc-Technik für die Behandlung eingesetzt. Um eine zusätzliche Exposition durch Photoneutronen zu vermeiden, wurden ausschließlich RapidArc-Pläne mit 6-MV-Photonenstrahlen erstellt. (43) Bei all diesen Plänen wurden ko-planare Doppelbögen verwendet mit einem Umlaufwinkel von mindestens 180°. Durch die Verwendung zusätzlicher "Schalen"-Strukturen (erstellt auf Basis der vorhandenen GTV-Tumorkern-, GTV- und CTV-Konturen) war es möglich, den Dosisgradienten innerhalb des Zielvolumens zu modulieren (Abb. 5 links). Ziel war ein möglichst gleichmäßiger Dosisabfall vom integrierten Boostvolumen im Kern des Tumors bis zum Rand des Zielvolumens. Die Anzahl der verwendeten Schalen richtete sich nach Größe und Form des Zielvolumens (PTV).

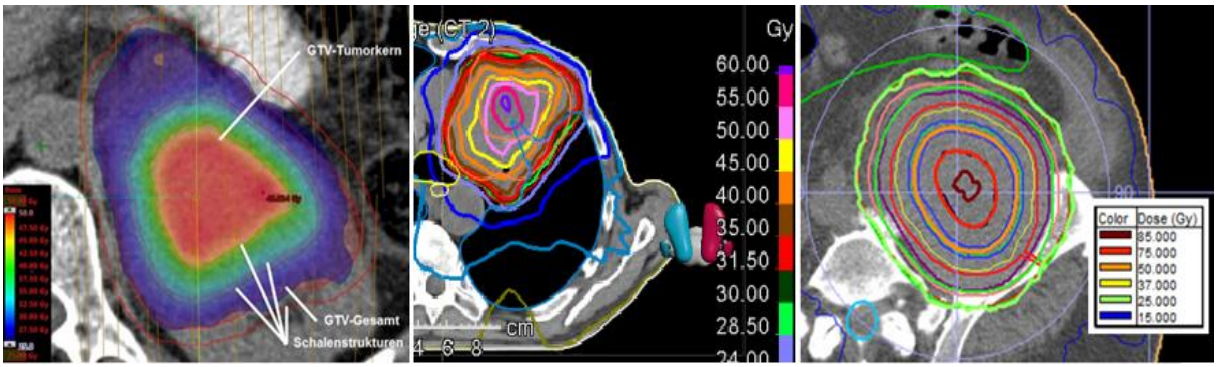


Abbildung 5 – Planungsysteme: Darstellung der Dosisverteilung in axialer Ansicht von drei verschiedenen Tumorkern-Boost-Plänen an den drei verschiedenen Studienorten mit drei verschiedenen Planungsplattformen, links: Varian Eclipse, mitte: Raysearch Raystation, rechts: Elekta Monaco.

Gemäß Studienprotokoll bestand das Planungsziel darin, ein Maximum von 200% der das PTV umschließenden Isodose im GTV-Tumorkern abzuliefern, während für die das PTV umschließende Isodose die üblichen Standards galten (95% von 30 Gy oder 25 Gy). Die Plannormierung erfolgte auf ein Dosismaximum von 50 Gy bzw. 60 Gy (Plannormierung 200% auf Dmax). Um eine höhere mittlere Dosis im Tumorkern zu erreichen, konnte auch auf den Dosismittelwert im Tumorkern normalisiert werden (Plannormierung 200% auf Dmean). Dieses Vorgehen wurde von Zentrum a im Verlauf der Studie angewandt. Die Plannormierung auf Dmean führte insgesamt zu höheren Dosen im GTV-Tumorkern im Vergleich zur Normierung auf Dmax. Der Vergleich der Dmean Werte von GTV-Tumorkern bei Patienten 2-5 und 11-16 (Plannormierung 200% auf Dmax) im Vergleich zu denen von Patienten 1, 6-8, 10 und 17 (Plannormierung 200% auf Dmean) bestätigt dies (Tab. 4).

Die Planerstellung im Studienzentrum b in Bremen erfolgte mit RayStation 8.0.1.10 (RaySearch, Stockholm, Schweden). Nach Umstellung in Kiel wurde auch in Bremen ein Wechsel in der Plannormierung durchgeführt (Patienten 18 und 19 mit Normierung auf Dmax, Patient 20 mit Normierung auf Dmean (jeweils im GTV-Tumorkern).

Für die Behandlungspläne der verbleibenden Patienten (9 und 21) wurde ein dritter Ansatz im Studienzentrum c – Planungssystem Monaco 5.10 (Elekta, Stockholm, Schweden) – verwendet. Der planende Physiker in Hannover konzentrierte sich auf eine möglichst hohe Dosis-Eskalation unter Beibehaltung der vorgeschriebenen PTV-Umgebungs-Isodosen mittels eines zweistufigen Vorgehens. Zunächst wurden die VMAT-Pläne mit Optimierung auf 200% Dmax im Tumorkern berechnet. Anschließend wurden die klinik-internen dose-constraints für OARs hinzugezogen. Sofern diese noch nicht erreicht waren, wurden die Pläne erneut mit höheren Dosisvorgaben optimiert. Diese Freiheit war nach Studienprotokoll u.a. deswegen möglich, da keine konkreten dose-constraints für OARs vorgegeben waren. Wegen der hohen erzielten

Maximaldosen wird Patient 21 hier genauer betrachtet (Abb. 6). Im Rahmen des 10-Fraktionen-Regimes (PTV umschließend 10x3 Gy, gefordertes Dmax im Tumorkern 60 Gy) wurde ein Dosismaximum von 100,5 Gy erzielt. Die resultierende mittlere PTV-Dosis (Dmean) betrug 49 Gy oder 163,3% der umschließenden PTV-Isodose. Dies war die höchste erreichte mittlere Dosis (BED 129 Gy für α/β=3 Gy). Auf die daraus resultierenden höheren Dosen für OARs wird im Unterkapitel über den Umgang mit Risikostrukturen hingewiesen. Die Behandlung selbst wurde vom Patienten gut vertragen. Es trat eine milde Diarrhöe Grad 1 an d7 auf, bei konstantem ECOG=0, Schmerzen NRS = 0 und einer leichten Gewichtszunahme von 2,4% über die Behandlungsperiode (15 Tage für 10 Fraktionen). Eine Bewertung der drei Ansätze folgt in Kapitel 6.2 (Diskussion, Optimierung der Bestrahlungsplanung).

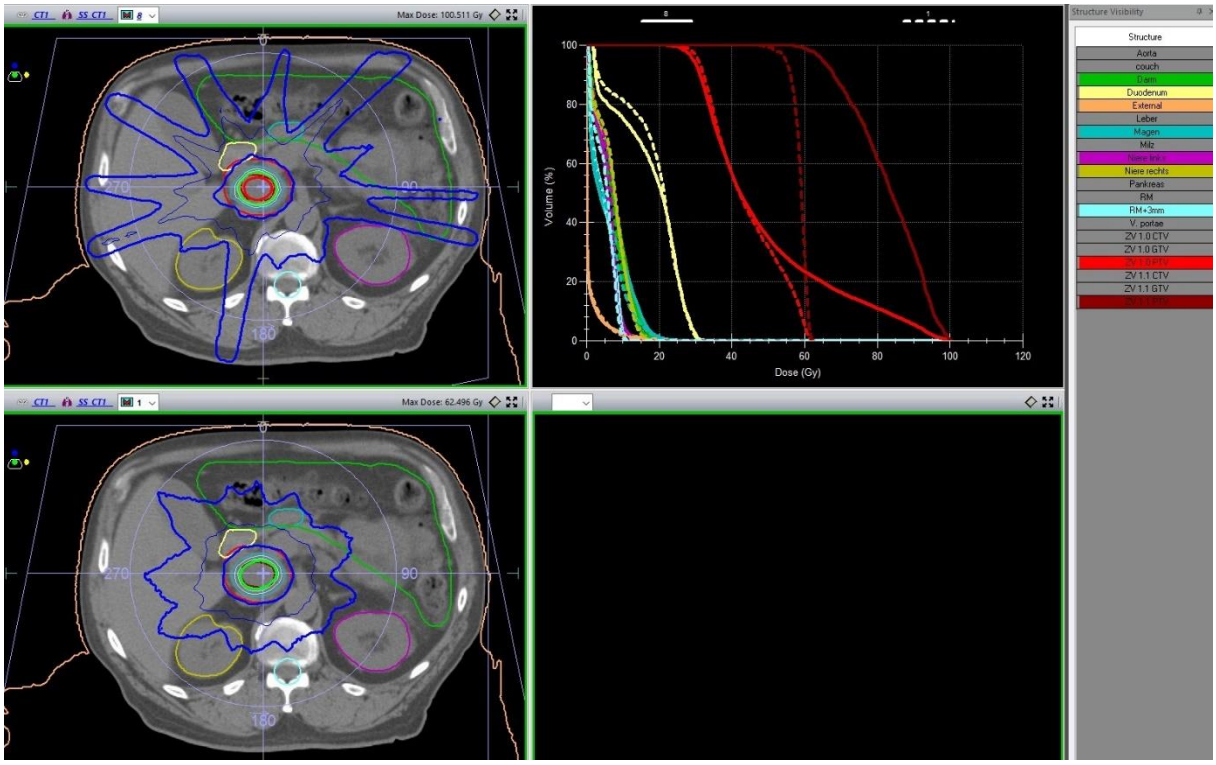


Abbildung 6 – Dosisverteilung Patient 21: axiale Ansicht der RT-Isodosen (höchste Dosisverteilung der Studienpopulation). DVH (Dosis-Volumen-Histogramm) oben rechts. Die Darstellung unten links zeigt die Dosisverteilung vor der OAR-getriggerten-Optimierung, oben links dann der finale Bestrahlungsplan. Man sieht deutlich, dass Einstrahlwinkel außerhalb der direkt zu schonenden OARs intensiviert wurden, um zusätzlich Dosis im Tumor platzieren zu können. Die maximale Dosis betrug 100,5 Gy in 10 Fraktionen. Die Verträglichkeit der Behandlung für den Patienten war gut.

5.3.2 Volumenabhängigkeit

Das Studienprotokoll stellte klare Mindestanforderungen an die Größe des Tumorkern-Volumens innerhalb des Tumorvolumens (GTV). Die theoretische Mindestanforderung war eine 2 cm durchmessende Kugel, die komplett innerhalb des Tumorvolumens und möglichst zentral lag. Bei der Auswertung der Planschnittbilder (ACS-Views) fiel jedoch auf, dass das

Kernvolumen häufig etwas dezentral platziert wurde. Im Mittel waren die behandelten PTV-Volumina 389,42 cm³ groß (49,4 cm³ bis 1179,6 cm³). Dies entspräche für die Annahme eines idealen, runden Tumorvolumens einer Kugel mit einem Durchmesser von durchschnittlich 9,06 cm. Die korrespondierenden Tumorkern-Volumina lagen im Mittel bei 72,85 cm³ (4,21 cm³ bis 338,3 cm³, mittlerer Kugeldurchmesser 5,18 cm). Abb. 7a veranschaulicht das Verhältnis von Kernvolumen und PTV-Volumen für alle Patienten. Die Größe des Kernvolumens im Verhältnis zum PTV reichte von 6,0% bis 32,1%. Im Mittel 16,5%, median 13%. In Abb. 7b wurde grafisch dargestellt, ob ein größeres PTV zu einem größeren Tumorkernvolumen führte. Diese allgemeine Annahme bestätigte sich, wenngleich die schwarze Regressionsgerade eine geringere Steigung aufweist als die graue idealisierte Gerade. Die Differenz zwischen Punkten auf beiden Geraden gibt einen Anhalt dafür, wieviel kleiner die Kernvolumina in vivo konturiert wurden im Unterschied zu einer streng geometrischen Auslegung der Protokollvorgaben.

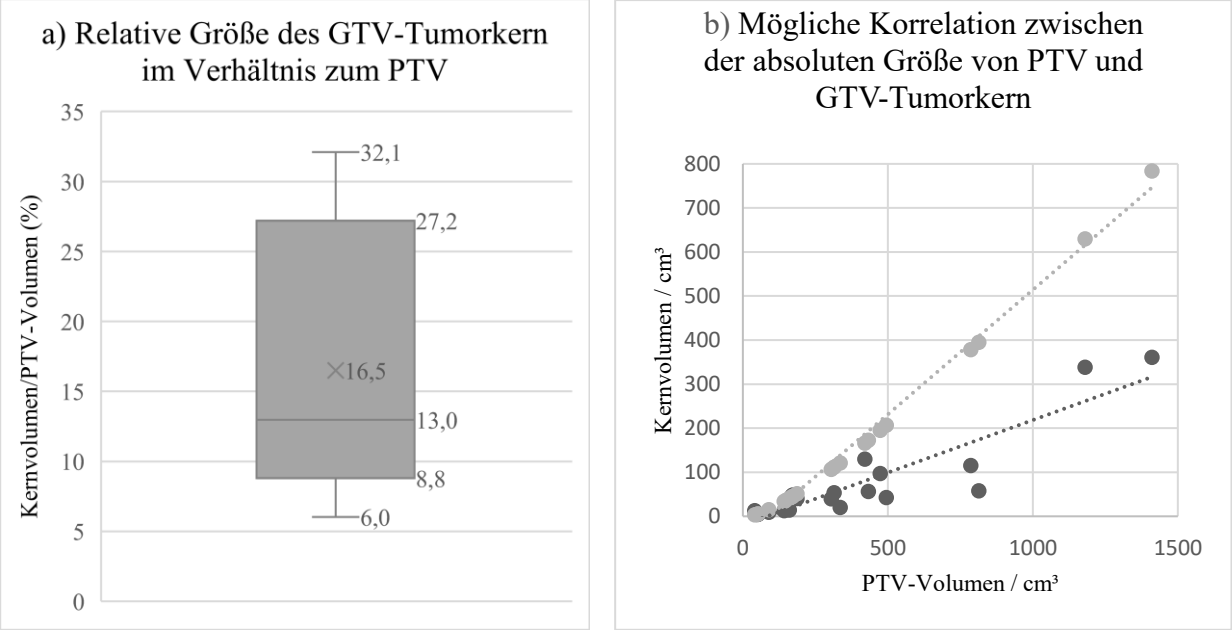
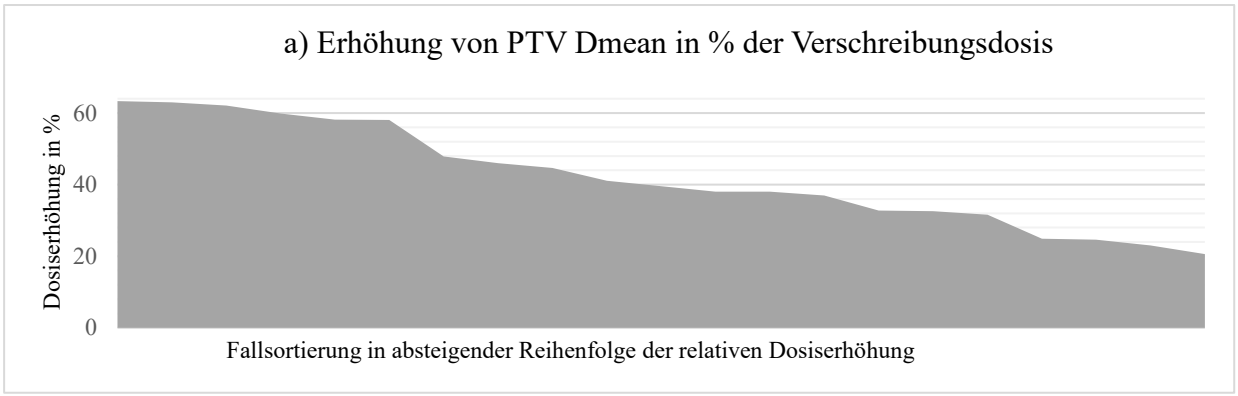
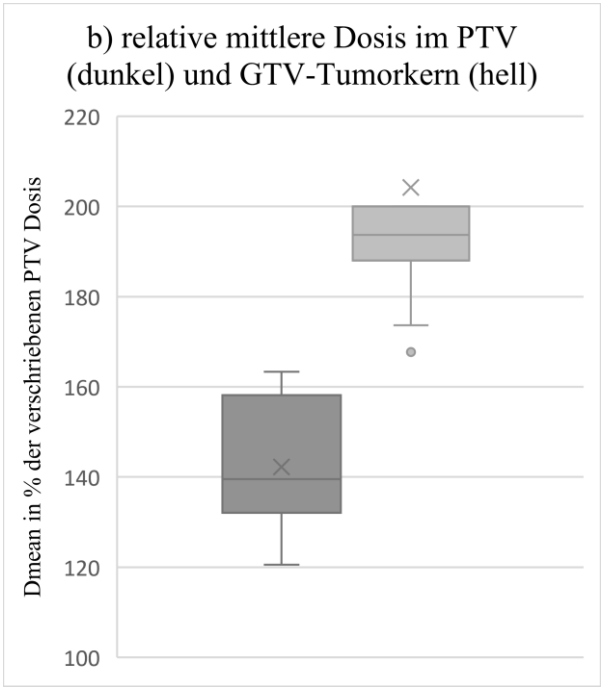


Abbildung 7 – Volumenbeziehung von GTV-Tumorkern und PTV: a) Boxplot der relativen Größen der Tumorkernvolumen in Prozent der entsprechenden PTVs für alle Patienten. b) Größe der Tumorkernvolumina im Verhältnis zu den PTV-Volumina: die schwarzen Punkte stellen die gemessenen Volumina der Patienten der Studie dar, die grauen Punkte sind idealisierte berechnete Kernvolumina für kugelförmige PTVs und feste Margins von 1,5 cm (1 cm innerer Margin, 0,5 cm äußerer Margin). Die Trendlinien offenbaren, dass die ärztlich konturierten Kernvolumina kleiner ausfielen, als es entsprechend der Vorgaben des Studienprotokolls theoretisch möglich gewesen wäre; n=21 für beide Diagramme

Da in allen Fällen das GTV-Tumorkern definitionsgemäß komplett innerhalb des Tumorvolumens und damit auch innerhalb des PTVs lag, wurden durch die Dosiseskalation im GTV-Tumorkern auch die Dosisparameter des PTV erhöht. Das Dosismaximum (Dmax) war beispielweise in allen Fällen zwischen GTV-Tumorkern und zugehörigem PTV gleich stark erhöht (Tab. 4). Anders verhielt sich dies bei der mittleren Dosis (Dmean). Dmean des GTV-Tumorkern erfuhr eine deutlich stärkere Dosiseskalation als Dmean des PTV (Abb. 8b). Die

Werte reichen von 167,7% bis 307,6% für Dmean im GTV-Tumorkern und 120,6% bis 163,3% für Dmean im PTV – jeweils bezogen auf die PTV-umschließende Verschreibungsdosis von 25 Gy bzw. 30 Gy (je nach Fraktionierungsschema). Die durch den Kernboost erzielte Dosiseskalation im PTV wird isoliert in Abb. 8a) dargestellt. Ein möglicher Einfluss der relativen Größe der Kernvolumina auf die Höhe der Dosiseskalation im PTV zeigt Abb. 8c). Die generelle Tendenz, dass ein anteilsmäßig größerer Tumorkern zu einer höheren PTV-Dosiseskalation führte, ist zu erkennen.





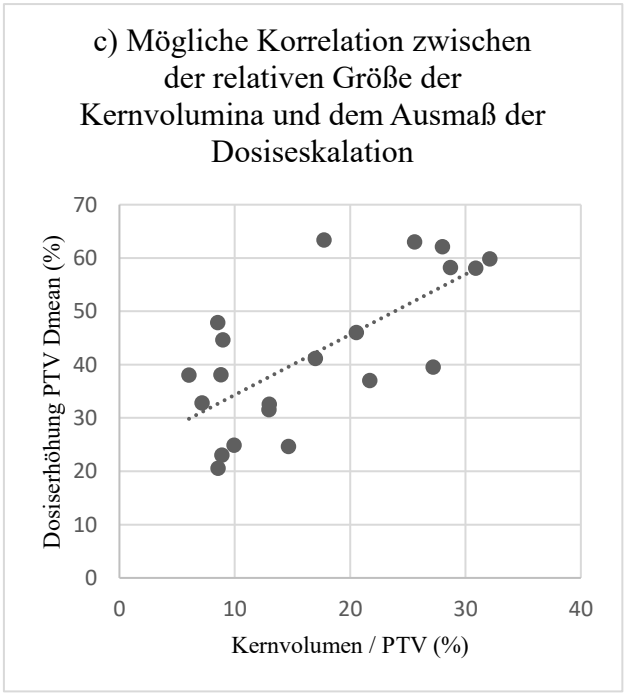


Abbildung 8 – Mean-dose-Analyse: a) dargestellt ist die relative Erhöhung von PTV Dmean für alle Patienten als Einzelwerte, die graphisch zusammengeführt wurden, b) Boxplot der relativen mittleren Dosen von PTV (dunkelgrau) und Kernvolumen (hellgrau) in % der verschriebenen PTV-Dosis (30 Gy für Gruppe A, 25 Gy für Gruppe B). c) die relativen Volumina des Tumorkerns bezogen auf die größeren PTV-Volumina wurden der relativen mittleren Dosiseskalation der PTV gegenübergestellt. [(Dmean-30Gy)/30Gy*100 bzw. (Dmean-25Gy)/25Gy*100 für Gruppe A bzw. B]. Die Trendlinie dient der besseren Veranschaulichung; n=21 für alle Diagramme.

Pat. Nr.	*Schema*	*Studien Zentrum*	*verschriebene PTV Dosis /Gy*	*Boost-Dosis (200%) /Gy*	*GTV_Tumorkern*				*PTV*			
					Volumen /cm³	*Dmean /Gy*	*Dmin /Gy*	*Dmax /Gy*	*Volumen /cm³*	*Dmean /Gy*	*Dmin /Gy*	*Dmax /Gy*
1	*B*	*a*	*5 x 5 = 25*	*50*	*58.1*	*50*	*44.1*	*52.3*	*813.1*	*33.2*	*21.4*	*52.3*
2	*B*	*a*	*5 x 5 = 25*	*50*	*4.21*	*48.03*	*42.54*	*50*	*49.4*	*36.96*	*13.61*	*50*
3	*B*	*a*	*5 x 5 = 25*	*50*	*53.5*	*47.68*	*41.88*	*50*	*315*	*35.28*	*23.53*	*50*
4	*B*	*a*	*5 x 5 = 25*	*50*	*42.27*	*47.2*	*40.36*	*50*	*494.6*	*30.14*	*21.86*	*50*
5	*B*	*a*	*5 x 5 = 25*	*50*	*4.75*	*48.42*	*44.49*	*50*	*53*	*36.16*	*24.56*	*50*
6	*B*	*a*	*5 x 5 = 25*	*50*	*14.1*	*50*	*39.38*	*52.25*	*160.37*	*34.52*	*17.82*	*52.25*
7	*B*	*a*	*5 x 5 = 25*	*50*	*129.87*	*50*	*43.62*	*52.8*	*420.69*	*39.52*	*25.39*	*52.78*
8	*B*	*a*	*5 x 5 = 25*	*50*	*338,3*	*50*	*41.10*	*53.26*	*1179.6*	*39.55*	*26.56*	*53.26*
9	*B*	*c*	*5 x 5 = 25*	*50*	*361*	*86*	*71*	*88.8*	*1411*	*40.75*	*21*	*88.8*
10	*A*	*a*	*10 x 3 = 30*	*60*	*12.67*	*60*	*51.7*	*64.1*	*142.5*	*36.9*	*27.9*	*64.1*
11	*A*	*a*	*10 x 3 = 30*	*60*	*8.91*	*55.98*	*46.99*	*60*	*89.6*	*37.46*	*0*	*60*
12	*A*	*a*	*10 x 3 = 30*	*60*	*20.2*	*58.1*	*54.1*	*60*	*335*	*41.4*	*32.7*	*60*
13	*A*	*a*	*10 x 3 = 30*	*60*	*12.97*	*56.17*	*49.12*	*60*	*40.4*	*47.95*	*35.67*	*60*
14	*A*	*a*	*10 x 3 = 30*	*60*	*45.9*	*56.72*	*47.08*	*60*	*168.8*	*41.86*	*26.19*	*60*
15	*A*	*a*	*10 x 3 = 30*	*60*	*40.53*	*55.29*	*47.09*	*60*	*186.8*	*41.09*	*25.62*	*60*
16	*A*	*a*	*10 x 3 = 30*	*60*	*39.521*	*56.63*	***20.92***	*60*	*305.1*	*39.47*	*20.92*	*60*
17	*A*	*a*	*10 x 3 = 30*	*60*	*97.15*	*60*	*52.33*	*63.41*	*473.09*	*43.81*	*31.52*	*63.41*
18	*A*	*b*	*10 x 3 = 30*	*60*	*56.12*	*52.09*	*45.45*	*60.42*	*432.6*	*39.77*	*27.96*	*60.42*
19	*A*	*b*	*10 x 3 = 30*	*60*	*115.09*	*50.31*	***44.02***	***59.89***	*785.71*	*37.39*	*28.09*	*59.89*
20	*A*	*b*	*10 x 3 = 30*	*60*	*48.03*	*60*	*56.5*	*61.57*	*171.54*	*48.63*	*28.15*	*61.57*
21	*A*	*c*	*10 x 3 = 30*	*60*	*26.6*	*92.3*	*79.7*	*100.5*	*150*	*49*	*20.8*	*100.5*

Tabelle 5 – Plancharakteristika: Eigenschaften von GTV-Tumorkern und PTV für alle Behandlungspläne mit Tumorkern-Boost. Die Behandlungspläne wurden nicht chronologisch, sondern nach Behandlungsgruppen (A, B) und Studienorten (a, b, c) sortiert. Abweichungen vom Protokoll sind **fett** markiert; n=21.

5.4 Umgang mit Risikostrukturen

Die Dosiseskalation mittels Tumorkern-Boost führte auch in den umliegenden Risikostrukturen zu einer Dosiserhöhung. Es sollte herausgefunden werden, wie hoch diese ausfiel und ob sie von klinischer Relevanz war. Hierzu wurden insgesamt die Dosisstatistiken von 136 abgegrenzten Risikostrukturen (OARs) ausgewertet. Aufgrund der über den gesamten menschlichen Körper verteilten Zielvolumen, waren nicht alle nach Protokoll zu dokumentierenden OARs in jedem Behandlungsplan einzusehen und auszuwerten. So wurden beispielweise das Rückenmark am häufigsten (bei 18 von 21 Patienten) und das Chiasma

opticum am seltensten (1 von 21) erfasst. Die Dosisstatistiken für die OARs von Tumorkern-Boost-Plänen wurden mit denen von zusätzlich berechneten Standard-Plänen (ohne Kernboost) verglichen.

Für jedes der 136 Risikoorgane wurden Dmax und Dmean jeweils im Kernboost-Plan und im Standard-Plan bestimmt (2 x 21 Bestrahlungspläne). Anschließend wurden die Differenzen der Werte von Kernboost-Plänen zu denen der Standard-Pläne errechnet und in absoluten und relativen Zahlen ausgedrückt. Auf diese Weise ergaben sich für jedes Risikoorgan vier Zahlenwerte (absolute und relative Differenz von Dmax, absolute und relative Differenz von Dmean). Pro Behandlungsplan (also pro Patienten) wurden in allen vier Kategorien die Maximalwerte ausgewählt, also nur die Werte des Risikoorgans, dessen Dosis durch den Tumorkern-Boost-Plan am meisten (absolut oder relativ) zugenommen hat. Da pro Patient in allen vier Kategorien die Maximalwerte ausgewählt wurden, konnten diese auch von unterschiedlichen OARs stammen. Auf diese Weise stand der Fokus auf den OARs, die sich in unmittelbarer Nähe der behandelten Tumore befanden und im Vergleich zu anderen OARs ein erhöhtes Risiko für eine erhöhte Strahlenbelastung aufgrund der Studienbehandlung aufwiesen. In den meisten Fällen wurde Dmean beim am höchsten belasteten Risikoorgan um maximal 4 Gy, Dmax um maximal 8 Gy erhöht (ca. 15%-60% relative Dosiserhöhung).

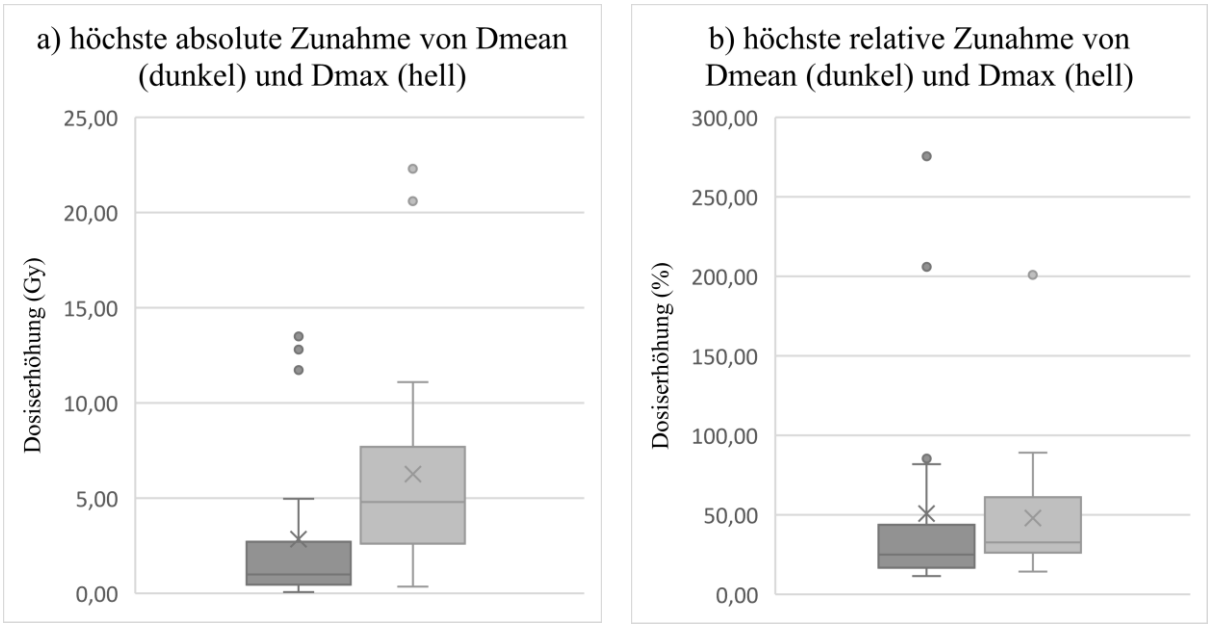


Abbildung 9 – Dosiseskalation: Boxplots der erhöhten Dosen für OARs in Tumorkernboost-Plänen im Vergleich zu nicht-Boost-Plänen. Für jeden Patienten wurden nur die Daten der OAR dargestellt, die in den vier Kategorien die höchste Dosiszunahme aufwiesen. Kategorien waren die Zunahme von dmean und dmax in Gy (a) und % (b). Im Studienprotokoll gab es keine Vorschriften für maximale OAR-Dosen, womit die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung mit diesen erhöhten OAR-Dosen in der Hand der behandelnden Ärzte in jedem Studienzentrum lag; n=21 für beide Diagramme.

Als detailliertes Beispiel wurde Patient 21 mit einer PTV-Dmax von 100,5 Gy ausgewählt (Abb. 6). Dmax für das OAR Rückenmark betrug 33,4 Gy im Kernboost-Plan und 11,1 Gy im Standardplan (beide mit 10 Fraktionen). Dies entspricht einer Zunahme von absolut 22,3 Gy oder um 200,9%. Bei einem anderen Risikoorgan (Darm) betrug Dmax 46,1 Gy (Kernboost-Plan) und 24,6 Gy (konventionell). Dies entsprach einem Anstieg von 21,5 Gy oder 87,4%. Beide Parameter waren für das OAR Rückenmark höher als für das OAR Darm und höher als bei allen anderen OARs dieses Patienten. Folglich wurden für Patient 21 22,3 Gy und 200,9% ermittelt. Die Ergebnisse für alle Patienten sind in Tab. 5 und Abb. 9 dargestellt.

Wie in Kapitel 5.2.1 dargestellt, war die generelle Verträglichkeit der Therapie trotz teilweiser starker Dosiserhöhung an den OARs gut. Eine Bewertung dieser Dosiserhöhungen folgt gemeinsam mit den unterschiedlichen Planungsansätzen in Kapitel 6.2.

Pat. Nr.	*verschriebene PTV Dosis / Gy*	*maximale absolute Zunahme Dmean / Gy (OAR)*	*maximale relative Zunahme Dmean / % (OAR)*	*maximale absolute Zunahme Dmax / Gy (OAR)*	*maximale relative Zunahme Dmax / % (OAR)*
1	*5 x 5 = 25*	*1,90 (Herz)*	*44,19 (Herz)*	*7,20 (Herz)*	*71,29 (Herz)*
2	*5 x 5 = 25*	*0,07 (Lunge li.)*	*25,00 (Lunge li.)*	*0,35(Lunge li.)*	*29,03 (Linse re.)*
3	*5 x 5 = 25*	*0,77 (Niere li.)*	*14,45 (Herz)*	*3,18 (Niere li.)*	*30,72 (Lunge re.)*
4	*5 x 5 = 25*	*0,42 (Lunge re.)*	*19.10 (Herz)*	*0,67 (Lunge li.)*	*26,46 (Herz)*
5	*5 x 5 = 25*	*0,13 (Rückenmark)*	*16,89 (Lunge re.)*	*2,02 (Rückenmark)*	*37,50 (Linse re.)*
6	*5 x 5 = 25*	*0,84 (Parotis li.)*	*24,58 (Lunge li.)*	*3,43 (Ösophagus)*	*32,62 (Lunge li.)*
7	*5 x 5 = 25*	*0,91 (Darm)*	*34,82 (Niere li.)*	*4,14 (Darm)*	*82,22 (Niere li.)*
8	*5 x 5 = 25*	*3,03 (Rückenmark)*	*43,16 (Niere li.)*	*8,87 (Niere li.)*	*50,71 (Niere li.)*
9	*5 x 5 = 25*	*12,80 (Darm)*	*81,90 (Blase)*	*20,60 (Darm)*	*84,08 (Darm)*
10	*10 x 3 = 30*	*0,49 (Blase)*	*11,4 (Blase)*	*1,41 (Blase)*	*14,20 (Blase)*
11	*10 x 3 = 30*	*0,12 (Rückenmark)*	*25,81 (Linse li.)*	*1,60 (Parotis re.)*	*45,05 (Auge li.)*
12	*10 x 3 = 30*	*1,40 (Lunge li.)*	*16,55 (Lunge re.)*	*8,18 (Lunge li.)*	*26,02 (Lunge li.)*
13	*10 x 3 = 30*	*1,07 (Parotis li.)*	*20,51 (Lunge li.)*	*11,10 (Parotis li.)*	*35,65 (Parotis li.)*
14	*10 x 3 = 30*	*2,39 (Parotis li.)*	*19,29 (Linse li.)*	*5,10 (Parotis li.)*	*26,33 (Auge li.)*
15	*10 x 3 = 30*	*0,31 (Darm)*	*13,41 (Niere li.)*	*3,64 (Darm)*	*14,60 (Niere li.)*
16	*10 x 3 = 30*	*11,72 (Parotis re.)*	*85,27 (Parotis re.)*	*6,47 (Parotis re.)*	*20,94 (Parotis re.)*
17	*10 x 3 = 30*	*1,22 (Darm)*	*34,78 (Rektum)*	*4,53 (Darm)*	*30,03 (Rektum)*
18	*10 x 3 = 30*	*0,99 (Lunge li.)*	*15,14 (Lunge li.)*	*7,01 (Lunge li.)*	*23,08 (Lunge li.)*
19	*10 x 3 = 30*	*4,97 (Lunge li.)*	*205,98 (Herz)*	*4,84 (Lunge li.)*	*89,11 (Herz)*
20	*10 x 3 = 30*	*0,82 (Rückenmark)*	*37,79 (Rückenmark)*	*4,79 (Rückenmark)*	*37,31 (Rückenmark)*
21	*10 x 3 = 30*	*13,50 (Rückenmark)*	*275,51 (Rückenmark)*	*22,30 (Rückenmark)*	*200,90 (Rückenmark)*

Tabelle 6 – Dosiserhöhung an Risikoorganen: aufgelistet wurde pro Patienten der über alle OARs höchste Werte für die absolute bzw. relative Zunahme von Dmax und Dmean. In Klammern hinter den Zahlen findet sich die Zuordnung zum entsprechenden Risikoorgan.

6. Diskussion

6.1 Dosiseskalation mittels integriertem Boost als klinisches Behandlungskonzept

Ein integrierter Boost auf Teilbereiche großer GTVs mit dem Ziel einer radikalen Dosiseskalation wurde bislang kaum in prospektiven Studien untersucht. Daher sind zu dem Thema auch nur wenige Quellen in der Literatur zu finden. Die Motivation zur besseren Behandlung von Patienten mit besonders großen Tumoren und ohne alternative Therapiemöglichkeiten besteht in der medizinischen Fachwelt jedoch schon länger. Stets ging es hierbei darum, höhere Bestrahlungsdosen zu verabreichen, ohne die Bestrahlungsdosen am gesunden Gewebe zu stark zu erhöhten. Dies schien nur durch Einführung einer inhomogenen Dosisverteilung möglich. Im Jahr 1990 untersuchten beispielsweise Mohiuddin et al. an einem palliativen Kollektiv von 22 Patienten das Prinzip einer hochdosierten Bestrahlung, bei der durch Anwendung zweier 6,35 mm dicker mit einem hexagonalen Gitter versehener Acrylglas-Platten als Block nur etwa 50% des Tumorvolumens mit diesen erhöhten Dosen bestrahlt wurden (Spatially fractionated radiation therapy (SFRT) oder GRID-RT). (44) In einer jüngeren retrospektiven Studie untersuchten Tubin et al. 2019 an einem ähnlichem palliativen Patientenkollektiv bestehend aus 23 Patienten mit Tumormassen >6cm Durchmesser, eine dosis-eskalierende Teil-Tumor-Bestrahlung bei der nur der Tumorkern selbst behandelt wurde. (45) Beide Studien zeigten einen guten palliativen Effekt ohne signifikante Erhöhung der Nebenwirkungsraten. Nachteil in beiden Fällen war jedoch, dass ein vermehrter Planungsaufwand bestand (individuell angefertigte Acrylglas-Platten bei Mohiuddin et al. bzw. drei Schnittbildgebungen pro Patient bei Tubin et al.) und der Einzug in die klinisch gängige Praxis bislang verwehrt blieb. Hoch interessant, jedoch bislang noch nicht ausgewertet ist die Studienserie einer Arbeitsgruppe der Washington University School of Medicine. Sie untersuchten die 3-dimensionale Form der alten GRID-RT, Lattice-RT genannt. Auch hier werden, wie bei GRID-RT, an unterschiedlichen Stellen im Tumorvolumen Punkte mit stark erhöhter Dosis gesetzt. Moderne Bestrahlungsgeräte können solche komplexen Bestrahlungspläne auch ohne zusätzliche Hardware-Installationen ausführen, wenngleich Planungsaufwand und Behandlungsdauer steigen. (46) Nach zunächst erfolgter retrospektiver Planungsstudie auf Basis von 11 palliativ behandelten Patienten wurde eine prospektive Machbarkeitsstudie (Fallzahl 20) initiiert. Die Rekrutierung dieser Studie ist abgeschlossen, eine Folgestudie (Phase II) gestartet. (47) Das Dosiskonzept ähnelt mit 5x4 Gy im Niedrigdosisbereich und 5x13,34 Gy in den Hochdosisbereichen dem in der Tumorkernboost-Studie eingesetzten 5-Fraktionen-Regime (B).

Im Unterschied zu den oben vorgestellten Studien wurde bei der Tumorkern-Boost-Studie Wert daraufgelegt, ein Konzept zu entwickeln, das ohne großen planerischen Mehraufwand für Palliativ-Patienten mit großen Tumormassen jedweder Histologie anwendbar ist und den normalen klinischen Routineabläufen entspricht. Daher wurde das gesamte Tumorvolumen mit in der palliativen Radiotherapie üblichen Standard-Dosen behandelt und die Dosiseskalation nur auf ein Teilvolumen gegeben, das relativ einfach zu definieren war. Die durchgeführte Studie ist die erste prospektive und multizentrische Untersuchung dieses Behandlungskonzeptes. Es kamen ausschließlich moderne Planungsmethoden zur Anwendung.

Der primäre Endpunkt dieser Machbarkeitsstudie – eine Kombination aus technischen Planungskriterien und Behandlungstreue der Patienten – wurde erreicht. Es konnten für alle Patienten Bestrahlungspläne erstellt werden, die die Zielkriterien erfüllten. Die einzigen in Tabelle 4 markierten Abweichungen waren entweder minimal (Patient 19: Unterdosierung Dmin um <2,2%, Dmax um <0,2%) oder betrafen nur ein sehr kleines Teilvolumen des GTV-Tumorkern (Patient 16). Darüber hinaus konnte bei allen Patienten die Behandlung zu 100% (mehr als die geforderten 80%) durchgeführt werden. Es gab keine Therapieabbrüche. Lediglich bei einem Patienten wurde die maximale Behandlungsdauer von 13 Tagen überschritten (17 Tage). Ursächlich waren hier wiederholte behandlungsbedürftige kardiale Dekompensationen bei bekannter höhergradiger Herzinsuffizienz. Bestrahlt wurde in diesem Fall ein Tumor im kleinen Becken, weshalb ein Zusammenhang zwischen den kardialen Dekompensationen und der Strahlentherapie mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Bei Betrachtung der sekundären Endpunkte fällt auf, dass die Rate an akuten Toxizitäten ≥Grad 2 mit 28,6% etwas höher ausfiel als die geschätzten 20%. Diese Toxizitäten klangen im Behandlungszeitraum bei fast allen Patienten wieder ab. Keiner der Patienten erlitt eine mit der Strahlentherapie zusammenhängende schwere Toxizität (≥Grad 3) und alle gemeldeten SAEs standen in Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder bekannten Begleiterkrankungen. Am Ende des Beobachtungszeitraums lagen noch bei einem Patienten Toxizitäten ≥Grad 2 vor (Tab. 3, Spalte RT+42d; Husten 2° und Dyspnoe 3° betrafen denselben Patienten mit einem 11,5 cm durchmessenden, inoperablem und im Behandlungsverlauf progredienten Bronchialkarzinom). Diese Beobachtungen zeigen, dass die Hypothese (Toxizitäten ≥Grad 2 maximal 20%) schlicht zu optimistisch gewählt wurde. Unabhängig von der durchgeführten Behandlung liegen die therapie- und krankheitsbedingten Beschwerden im untersuchten palliativen Patientenkollektiv wohl höher als allgemein angenommen, wenngleich es hierzu kaum ausreichende Daten gibt.

(48) Daher sollte eine Therapieauswahl in diesem Patientenkollektiv stets unter dem Aspekt einer Verbesserung der Lebensqualität getroffen werden. Bei der Strahlentherapie mit Tumorkernboost wurde dieses Kriterium bei Patienten mit initial schmerzhaften Tumoren erfüllt. Es zeigte sich eine gute palliative Wirkung mit deutlicher Schmerzlinderung in 72,2% der Fälle und bei 2/3 der auswertbaren Patienten kam es zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Abb. 3). Ob diese Schmerzlinderung besser oder schlechter ist, als die einer konventionellen palliativ-analgesierenden Bestrahlung wurde im Rahmen dieser prospektiven Phase-I-Studie nicht untersucht. Der Vergleich mit einem retrospektiven Vergleichskollektiv aus früheren Behandlungen am UKSH war aufgrund mangelnder Datenlage und der inhomogenen Patientenpopulation nicht möglich. Selbst das Kollektiv der grundsätzlich ähnlich selektionierten Untersuchung von Tubin et al. (die Schmerzansprechrate war mit 96% signifikant besser), unterscheidet sich bei genauer Betrachtung vom Kollektiv der Tumorkernboost-Studie allein aufgrund der Größe der behandelten mittleren Tumorvolumina deutlich (Tubin et al.: 180 cm³ [30-499 cm³] vs. Tumorkernboost: 398 cm³ [40-1180 cm³]). Daher sind allein bezogen auf die schiere Größe der bestrahlten Tumore (Abb. 10 rechts) die klinischen Ergebnisse der Tumorkernboost-Studie als sehr vielversprechend zu bewerten.

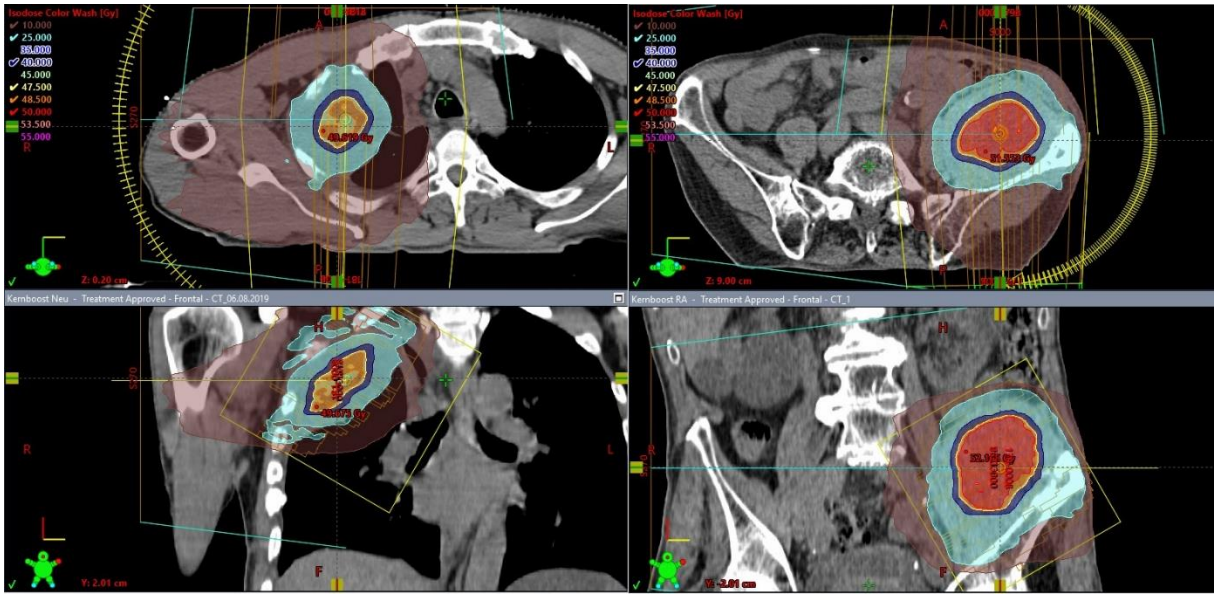


Abbildung 10 – Vergleich von Dosisverteilungen: axiale & coronale Darstellung der Dosisverteilung zweier Tumorkernboost-Pläne. Links Patient 4: Bronchialkarzinom im rechten Oberlappen mit kleinem Kernboost; rechts Patient 8: Metastase im Becken mit großem, jedoch asymmetrisch positioniertem Kernboost.

6.2 Optimierung der Bestrahlungsplanung

Unabhängig von diesen klinischen Ergebnissen zeigte sich eine große Varianz bei den technischen Studienkriterien, die eine Konzeptverbesserung möglich erscheinen lassen. Am deutlichsten sichtbar ist dies bei der gemessenen Dosiseskalation im PTV insgesamt (Abb. 8a). Die als Surrogat-Parameter verwendete relative Erhöhung der mittleren PTV-Dosis (Erhöhung von Dmean) lag zwischen 20,6% und 63,3% (bezogen auf die PTV umschließende Verschreibungsdosis von 30 bzw. 25 Gy). Diese Varianz lässt sich auf Schwierigkeiten bei der konkreten Umsetzung der Bestrahlungsplanung zurückführen, welche sich grob in zwei Bereiche unterteilen lässt: die Zielvolumendefinition (ärztliche Tätigkeit) und die Dosisberechnung (Aufgabenbereich der Medizinphysik). Beide sollen hier gesondert diskutiert werden.

6.2.1 Zielvolumendefinition

Über alle Behandlungspläne hinweg betrug die Größe des GTV-Tumorkern, also des Volumens der geplanten Dosiseskalation, 6,0 bis 32,1% des PTV (Abb. 7a). Je größer das PTV selbst war, desto absolut größer war auch das GTV-Tumorkern (Abb. 7b). Im Idealfall würde hier ein proportionaler Zusammenhang bestehen, der bei idealisierten kugelrunden Volumina nur von den verwendeten Margins abhängt. Dieser lineare Zusammenhang wurde für einen festen inneren Margin von 1cm vom äußeren Rand des GTV zum äußeren Rand des GTV-Tumorkern und einem zusätzlichem äußeren Margin von 0,5 cm vom Rand des GTV zum Rand des PTV errechnet und wird in Abb. 7b) durch die graue Gerade dargestellt. Die tatsächlichen Kern-Volumina waren in der Studie jedoch deutlich kleiner (schwarze Gerade). Es wurde also Boost-Volumen „verschenkt“. Dies hatte womöglich zwei Gründe. Zum einen waren die Tumore (und damit die PTVs) nicht ideal kugelförmig, die von ärztlicher Seite definierten Kernvolumina jedoch meistens schon. Um diese Kernvolumina nun in den irregulären PTVs platzieren zu können, mussten sie häufig im Verhältnis kleiner ausfallen. Zum anderen war der innere Margin von 1cm nur als Mindestmaß vorgegeben, konnte also bei Bedarf vergrößert werden, solange der Durchmesser des GTV-Tumorkern mindestens 2 cm betrug. Gerade bei größeren Tumoren, die im Randbereich in direktem Kontakt zu anderen Risikostrukturen standen, konnte das GTV-Tumorkern auch asymmetrisch platziert und somit ein größerer Teil des Tumors von der Dosiseskalation ausgeschlossen werden.

Bei Patient 8, dessen Metastase eines Bronchialkarzinoms im Becken das zweitgrößte PTV (1179,6 cm³) und das zweitgrößte Kernvolumen (338,3 cm³) aller Patienten hatte, führte die Größe des GTV-Tumorkern (28,6% der Größe des PTV) zu einer Eskalation der mittleren PTV-Dosis um 58,2% auf 39,55 Gy in 5 Fraktionen. Zum Vergleich Patient 4 mit einem Rezidiv bei NSCLC im rechten Oberlappen: hier machte das Kernvolumen nur 8,5% des PTV aus, Dmean war um 20,6% erhöht auf 30,14 Gy in 5 Fraktionen. Um auch hier eine weitere Dosiseskalation zu erzeugen, müsste das Kernvolumen anteilsmäßig größer sein. Aufgrund der Tumorbeweglichkeit und der nicht ganz klaren Differenzierung zwischen Atelektase und Tumor (Abb. 10 links) war das Boostvolumen jedoch eher vorsichtig gewählt worden. Für eine Reduktion des inneren Margins wären zusätzliche Informationen über die Tumorbiologie (z.B. mittels FMISO-PET/CT) (49) und über die Atemverschieblichkeit (4D-CT) (50) notwendig gewesen. Genau solche Zusatzuntersuchungen waren in dieser Studie aufgrund der Praktikabilität jedoch nicht vorgeschrieben und dementsprechend nur selten verfügbar. Bei Vorliegen solcher Untersuchungen könnte der innere Margin dann auch auf z.B. 5mm verkleinert werden. Der Charakter der Studie (einfache Handhabung auch außerhalb von Spitzen-Zentren, Angebot einer soliden Behandlungsmöglichkeit für alle Palliativpatienten mit großen Tumoren) hätte sich dadurch jedoch verändert. Darüber hinaus bleibt anzumerken, dass selbst in dem Fall von Patient 8 das Kernvolumen ohne Änderung der Vorgaben unter idealisierten Bedingungen fast doppelt so groß hätte ausfallen können (für ein kugelförmiges PTV ergibt sich mit den o.g. Margins ein Kernvolumen von 629,5 cm³ im Vergleich zu den erreichten 338,3 cm³). In Abb. 10 rechts ist die hierfür ursächliche asymmetrische Positionierung des Kerns anhand der Farbdarstellung der Isodosen gut zu erkennen.

Eine pauschale Vergrößerung des Kernvolumens mit festen volumetrischen Vorgaben (beispielsweise eine Festlegung der Kerngröße auf mindestens 30% des PTV) ist nur unter Anpassung der Einschlusskriterien (homogenes Patienten-Kollektiv, Erweiterung der prätherapeutischen Bildgebung und strengere Vorgaben an die technische Ausstattung der teilnehmenden Zentren) möglich. Tubin et al. wählten in der auf ihre retrospektive Studie zur Teil-Tumor-Bestrahlung folgenden drei-armigen (20 Patienten pro Arm) Phase-2-Studie diesen Weg und behandelten ausschließlich Patienten mit Bronchialkarzinomen im Stadium IIIB/IV nach PET/CT und 4D-Planungs-CT mit Kontrastmittel-Gabe monozentrisch – mit vielversprechenden Ergebnissen. (51) Eine palliative, symptomlindernde Therapiemöglichkeit für schwer kranke Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ergab sich hieraus jedoch nicht. Ob das Konzept der Teil-Tumor-Bestrahlung, bei der die unter Umständen Lymphozyten-

reiche Tumorperipherie nur stark dosis-reduziert oder auch gar nicht bestrahlt wird, in der Palliativsituation für die Patienten gegenüber der Anwendung des Tumorkern-Boost unter Beibehaltung der üblichen Randdosen einen Vorteil bietet, müsste in einer Folgestudie näher untersucht werden. Hinweise hierzu findet man in der Literatur nur in einzelnen Fallberichten. Beispielsweise behandelten Lin et al. einen 608,4 cm^3 großen inoperablen Lebertumor bei einem 85-jährigen Patienten mittels leichter Dosiseskalation in einem ebenfalls geometrisch definierten Tumorkern bei gleichzeitiger Dosisreduktion am Tumorrand und erreichten eine Tumorvolumenreduktion auf 68,7 cm^3, die für 32 Monate anhielt. (52) In anderen nicht-palliativen primären Therapiesituationen konnte eine Reduktion des bestrahlten lymphatischen Gewebes die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben bereits verbessern. (12,53)

6.2.2 Dosisberechnung & OAR-Handling

Die individuelle physikalische Behandlungsplanung hat einen großen Einfluss auf die Planqualität. Die etablierten Techniken (z.B. VMAT, RapidArc, IMRT) ermöglichen komplexe Dosisverteilungen. Jedes der drei in dieser Studie verwendeten Planungssysteme hatte seine Vorteile und die planenden Physiker hatten unterschiedliche Vorstellungen, wie mit den Anforderungen der Studie umzugehen war. An allen Studienorten wurde die geforderte Dosis-Eskalation innerhalb des GTV erreicht. Der interne Dosisabfall zur PTV-Kontur wurde jedoch unterschiedlich durchgeführt. Die Verwendung zusätzlicher Schalenstrukturen in Studienort a) könnte mehr Einfluss auf die Anordnung der Dosis-Hotspots bieten als der striktere dosis-maximierende Ansatz in Studienort c). Der entscheidende Faktor war die Gewichtung zwischen Dosis im Tumor und Dosis an den Risikostrukturen. In der Regel sind die OAR-Dosen in der Palliativmedizin niedrig und wurden auch bei den Behandlungen in dieser Studie meistens auf einem sehr sicheren und niedrigen Niveau gehalten. So wurden die Maximaldosen bei den am stärksten betroffenen Risikostrukturen im Mittel um absolut 5 Gy, also 0,5 bis 1 Gy pro Fraktion, erhöht (Abb. 9a). Dies entsprach zwar einer Erhöhung um teilweise mehr als 50% gegenüber Bestrahlungsplänen ohne Kernboost (Abb. 9b), eine detaillierte Auswertung aller Risikostrukturen ergab jedoch, dass die gängigen Toleranzdosen für Hypofraktionierung bei allen Behandlungen eingehalten wurden. Selbst bei dem in Kapitel 5.4 ausgewählten extremem Einzelfall (Patient 21) mit einer Erhöhung von Dmax am Rückenmark um 201% gegenüber dem Plan ohne Kernboost, lag die absolute Dosis am Rückenmark mit 33,4 Gy in 10 Fraktionen weiterhin unterhalb der in der Literatur angegebenen Toleranzdosis von 35-36 Gy. (54-56)

Dementsprechend kam es auch zu keiner erhöhten Toxizität bzw. wäre auch über einen längeren Beobachtungszeitraum wahrscheinlich keine erhöhte Toxizität zu erwarten. Allerdings wurde in diesem Fall ein entscheidendes Dogma der Strahlentherapie umgestoßen: Planungsziel war nämlich nicht, eine feste PTV-Dosisvorgabe unter Minimierung der Dosis der umliegenden Strukturen zu erreichen (ALARA-Prinzip: as low as reasonably achievable), sondern unter Ausreizung der bekannten Toleranzdosen die Dosis im Tumor zu maximieren. Eine solche Vorgehensweise zur Dosismaximierung kennen wir wiederum aus primär definitiven Behandlungssituationen, sollte in der Palliativmedizin jedoch definitiv nur innerhalb einer Studie weiter untersucht werden.

6.3 Ausblick

Im Zuge der fortschreitenden technischen Innovationen in der Strahlentherapie werden sich auch die Behandlungskonzepte weiter verändern. Konzepte, die mithilfe einer inhomogenen Verschreibungsdosis (Isodosen-Verschreibung in der Stereotaxie/Radiochirurgie, IMRT/VMAT mit simultan integriertem Boost, Teiltumorbestrahlung, GRID-/Lattice-RT) die Gesamtdosis im Tumor eskalieren können, ohne die Tumorranddosis zu erhöhen, werden zunehmend eingesetzt werden. Welches Konzept hierbei für welche Tumorentität und welchen Patienten jeweils am besten passt, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht voraussagen. Der Zugewinn an Wissen über die Tumorbiologie (funktionelle Bildgebungen) und die tagesaktuelle Tumormorphologie (adaptive [MRT-]gesteuerte Strahlentherapie) werden zu höchst individualisierten Behandlungsplänen für jeden Patienten führen. Kehrseite dieses technischen Fortschrittes sind jedoch steigende Anschaffungskosten für die immer spezialisierteren Bestrahlungsgeräte. Zum jetzigen Zeitpunkt ist es nur schwer vorstellbar, dass jeder Patient jederzeit Zugang zu einem PET/CT mit unterschiedlichen molekularen Markern oder zu einem Zentrum mit der Möglichkeit der adaptiven Strahlentherapie haben wird. Aufgabe der Wissenschaft wird es daher sein, für die unterschiedliche technische Ausstattung der behandelnden Zentren entsprechende Behandlungskonzepte bereitzustellen. Bezogen auf das (wie mehrmals betont) robuste Behandlungskonzept des Tumorkernboost bedeutet das vor allem, dass gewisse Mindeststandards an notwendiger Dosiseskalation, um den therapeutischen Effekt gegenüber einer homogenen (und unterdosierten) Bestrahlung zu verbessern, gefunden werden müssen. Dies könnten Vorgaben für eine zu erzielende Mean-dose am Tumorgewebe (wie man es beispielsweise von der ablativen Behandlung von Bronchialkarzinomen im

Frühstadium kennt) oder auch vom Tumorgesamtvolumen abhängige Beschränkungen (wie bei der Radiochirurgie von Hirnmetastasen) sein. Die tatsächliche Bestrahlung im Hinblick auf Lagerungs-Margins und Planungs-Adaptation würde von den für die Behandlung zuständigen Zentren an ihre entsprechende Geräteausstattung angepasst und individuell ausgeführt werden. Ein solches Konzept könnte im Rahmen einer Folgestudie mit längerer Beobachtungszeit und Einbeziehung einer (matched-pair) Kontrollgruppe untersucht werden (Phase-II-Studie).

Darüber hinaus braucht es für die Anwendung solcher dosis-eskalierenden Behandlungsregime auch eine bessere Vorhersage der zu erwartenden Überlebenszeiten der palliativ behandelten Patienten, um eine Übertherapie möglichst zu vermeiden. Da eine höhere Behandlungsdosis in der Strahlentherapie zu einer längeren lokalen Kontrollrate führt, wäre es ideal, diese nur so hoch zu wählen, wie für die zu erwartende Überlebenszeit des Patienten relevant ist (ALARA-Prinzip). Hierfür könnten Datenbanken, die auf großen Datensammlungen (Big Data) und durch künstliche Intelligenz (KI) fortlaufend aktualisierten Korrelationen basieren, Hinweise liefern, wie hoch die Tumor-mean-dose gewählt werden muss.

Da der onkologische Behandlungserfolg darüber hinaus jedoch stark von anderen parallelen Therapien und persönlichen Faktoren abhängt, werden die individuellen Therapieentscheidungen weiterhin nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit aller Fachrichtungen im Sinne unserer Patienten getroffen werden können.

7. Zusammenfassung

Bei der Behandlung von Patienten bzw. derer Tumore mithilfe der Strahlentherapie gibt es eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung: bei höherer Dosis steigt die lokale Kontrollrate. Daher gibt es Bestrebungen, die aus der Radiochirurgie von kleinen Tumoren bekannten hohen Bestrahlungsdosen mit Kontrollraten von 80-90% auch auf die Behandlung von großen Tumoren zu übertragen. Die sehr hohen Bestrahlungsdosen der Radiochirurgie, insbesondere am Tumorrand mit direkter Nähe zu gesunden, sogenannten Risikostrukturen, erfordern jedoch ein hohes Maß an Präzision und sind daher technisch auf kleine Tumore bis ca. 3cm Durchmesser beschränkt. Um auch in der palliativen Behandlung von deutlich größeren Tumoren ein ausgeglichenes Verhältnis von Dosiserhöhung und Nebenwirkungsprofil zu erzielen, sind Konzeptanpassungen erforderlich. Ein solches dank der apparativen Verbesserungen der Bestrahlungsgeräte möglich gewordenes Bestrahlungskonzept wäre eine deutliche Dosiserhöhung nur auf einen Teil des Tumors, den Tumorkern.

Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen dieses Promotionsvorhabens die Tumorkernboost-Studie geplant, durchgeführt und ausgewertet. Diese Studie ist die erste multizentrische prospektive Machbarkeitsstudie, in der an einem kleinen Kollektiv von 21 Patienten mit sehr großen Tumoren in palliativer Therapiesituation eine starke Dosiseskalation auf 200% der üblichen Randdosis auf ein Teilvolumen des Tumors untersucht wurde. Da in der Strahlentherapie die Aufteilung der Behandlungsdosis auf mehrere Tage (sog. Fraktionierung) ebenfalls einen Effekt auf Wirkung und Nebenwirkungen hat, wurden zwei Dosierungskonzepte (ein 10-Fraktionen- und ein 5-Fraktionen-Regime) formuliert. Die Studie beinhaltete hierbei neben einem technischen Planvergleich auch die direkte klinische Anwendung bei Patienten an insgesamt vier teilnehmenden deutschen Strahlentherapie-Zentren. Es wurden die Durchführbarkeit (primärer Endpunkt), die Verträglichkeit und der Einfluss auf Schmerzen und Lebensqualität der Patienten (sekundäre Endpunkte) überprüft.

Hierbei bestätigte sich die Konzeptidee: das Erstellen von Behandlungsplänen mit der geforderten Dosiseskalation ohne Gefährdung der umliegenden Strukturen und die Bestrahlungsdurchführung waren in allen Fällen möglich und brachten den gewünschten symptomlindernden Effekt (z. B. Schmerzabnahme). Die Toxizitätsdaten fielen dabei etwas höher aus als erwartet. Allerdings zeigte sich, dass die Symptomlast der Patienten schon vor der Therapie höher war als im Vorhinein geschätzt. Darüber hinaus lieferte die Studie viele Hinweise darauf, wie die Patientenauswahl, die ärztliche und physikalische Bestrahlungsplanung und die routinemäßige klinische Implementierung des Tumorkernboost-

Konzeptes weiter optimiert werden könnten. Basierend auf dem jetzigen Kenntnisstand, könnte das 5-Fraktionen-Regime als Untersuchungsarm einer Folgestudie einen guten Kompromiss aus Behandlungsdauer, Nebenwirkungsprofil und zu erwartender Lokalkontrolle bieten.

8. Anhang

8.1 Literaturverzeichnis

1. Johnson CR, Thames HD, Huang DT, Schmidt-Ullrich RK. The tumor volume and clonogen number relationship: Tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(2):281-287. doi:10.1016/0360-3016(95)00119-J

2. World Health Organization: WHO definition of palliative care. (Accessed January 13, 2019). Available online: https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/

3. Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. J Clin Oncol. 2014;32(26):2913-2919. doi:10.1200/JCO.2014.55.11431.

4. Lutz ST. Palliative radiotherapy: history, recent advances, and future directions. Annals of Palliative Medicine. 2019;8(3):24045-24245. doi: 10.21037/apm.2019.03.02.

5. Parzen JS, Almahariq MF, Quinn TJ, Siddiqui ZA, Thompson AB, Guerrero T, Lee K, Stevens C, Grills IS. Higher biologically effective dose is associated with improved survival in patients with squamous cell carcinoma of the lung treated with stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2021;160:25-31. doi:10.1016/j.radonc.2021.04.010

6. Klement RJ, Allgäuer M, Andratschke N, Blanck O, Boda-Heggemann J, Dieckmann K, Duma M, Ernst I, Flentje M, Ganswindt U, Hass P, Henkenberens C, Imhoff D, Kahl HK, Krempien R, Lohaus F, Nestle U, Nevinny-Stickel M, Petersen C, Schmitt V, Semrau S, Sterzing F, Streblow J, Wendt TG, Wittig A, Guckenberger M. Bayesian Cure Rate Modeling of Local Tumor Control: Evaluation in Stereotactic Body Radiation Therapy for Pulmonary Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(4):841-849. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.12.004

7. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Létourneau D, Grills IS, Jawad M, Fahim DK, Shin JH, Winey B, Sheehan J, Kersh R. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol*. 2014;9(1):226. doi:10.1186/s13014-014-0226-2

8. Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, Javle MM, Aloia TA, Shroff RT, Kaseb AO, Bishop AJ, Swanick CW, Koay EJ, Thames HD, Hong TS, Das P, Crane CH. Ablative Radiotherapy Doses Lead to a Substantial Prolongation of Survival in Patients With Inoperable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Retrospective Dose Response Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(3):219-226. doi:10.1200/JCO.2015.61.3778

9. Wang Z, Wang J, Zhuang H, Wang P, Yuan Z. Stereotactic body radiation therapy induces fast tumor control and symptom relief in patients with iliac lymph node metastasis. *Sci Rep*. 2016;6:37987. doi:10.1038/srep379871.

10. Kumar R, Nater A, Hashmi A, Myrehaug S, Lee Y, Ma L, Redmond K, Lo SS, Chang EL, Yee A, Fisher CG, Fehlings MG, Sahgal A. The era of stereotactic body radiotherapy for spinal metastases and the multidisciplinary management of complex cases. *Neuro-Oncology Practice*. 2016;3(1):48-58. doi:10.1093/nop/npv022

11. Allibhai Z, Taremi M, Bezjak A, Brade A, Hope AJ, Sun A, Cho BC. The Impact of Tumor Size on Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2013;87(5):1064-1070. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.08.020

12. Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Mix M, Küsters A, Tosch M, Hehr T, Eschmann SM, Bultel YP, Hass P, Fleckenstein J, Thieme A, Stockinger M, Dieckmann K, Miederer M, Holl G, Rischke HC, Gkika E, Adebahr S, König J, Grosu AL. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):581-592. doi:10.1016/S1470-2045(20)30013-9

13. Steinauer K, Gross MW, Huang DJ, Eppenberger-Castori S, Güth U. Radiotherapy in patients with distant metastatic breast cancer. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2014;9:126. doi:10.1186/1748-717X-9-126

14. Rades D, Cacicedo J, Conde-Moreno AJ, Segedin B, Lomidze D, Ciervide R, Hollaender NH, Schild SE. Comparison of 5×5 Gy and 10×3 Gy for metastatic spinal cord compression using data from three prospective trials. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):7. doi:10.1186/s13014-020-01737-7

15. Capuccini J, Macchia G, Farina E, Buwenge M, Genovesi D, Caravatta L, Nguyen NP, Cammelli S, Cilla S, Wondemagegnhu T, Uddin AFMK, Aziz Sumon M, Cellini F, Valentini V, Deodato F, Morganti AG. Short-course regimen of palliative radiotherapy in complicated bone metastases: a phase i-ii study (SHARON Project). *Clin Exp Metastasis*. 2018;35(7):605-611. doi:10.1007/s10585-018-9931-9

16. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, Howell D, Konski A, Kachnic L, Lo S, Sahgal A, Silverman L, von Gunten C, Mendel E, Vassil A, Bruner DW, Hartsell W. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):965-976. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.026

17. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, Wong R, Hahn C. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(1):4-12. doi:10.1016/j.prro.2016.08.001

18. Moeller B, Balagamwala EH, Chen A, Creach KM, Giaccone G, Koshy M, Zaky S, Rodrigues G. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018;8(4):245-250. doi:10.1016/j.prro.2018.02.009

19. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E, van der Steen-Banasik E, Wiggenraad RG, Hoogenhout J, Wárlám-Rodenhuis C, van Tienhoven G, Wanders R, Pomp J, van Reijn M, van Mierlo I, Rutten E. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1999;52(2):101-109. doi:10.1016/s0167-8140(99)00110-3

20. van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, Post WJ, Oei B, Marijnen CA, Leer JW. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother*

Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2006;78(3):245-253. doi:10.1016/j.radonc.2006.02.007

21. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Shuto T, Akabane A, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Aoyama H. A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores. *Int J Radiat Oncol*. 2017;99(1):31-40. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.04.037

22. Clerici E, Comito T, Franzese C, Di Brina L, Tozzi A, Iftode C, Navarria P, Mancosu P, Reggiori G, Tomatis S, Scorsetti M. Role of stereotactic body radiation therapy in the treatment of liver metastases: clinical results and prognostic factors. *Strahlenther Onkol*. 2020;196(4):325-333. doi:10.1007/s00066-019-01524-8

23. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, Osti M, Enrici RM, Esposito V. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(4):1142-1148. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.03.013

24. Farooqi A, Bishop AJ, Narang S, Allen PK, Li J, McAleer MF, Tatsui CE, Rhines LD, Amini B, Wang XA, Ghia AJ. Outcomes After Hypofractionated Dose-Escalation using a Simultaneous Integrated Boost Technique for Treatment of Spine Metastases Not Amenable to Stereotactic Radiosurgery. *Pract Radiat Oncol*. 2019;9(2):e142-e148. doi:10.1016/j.prro.2018.10.008

25. Folkert MR, Bilsky MH, Tom AK, Oh JH, Alektiar KM, Laufer I, Tap WD, Yamada Y. Outcomes and Toxicity for Hypofractionated and Single-Fraction Image-Guided Stereotactic Radiosurgery for Sarcomas Metastasizing to the Spine. *Int J Radiat Oncol*. 2014;88(5):1085-1091. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.042

26. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen HC, Rao A, Das P, Minsky BD, Mahmood U, Delclos ME, Sawakuchi GO, Beddar S, Katz MH, Fleming JB, Javle MM, Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(4):755-765. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.12.003

27. Zhong L, Chen L, Lv S, Li Q, Chen G, Luo W, Zhou P, Li G. Efficacy of moderately hypofractionated simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy combined with temozolomide for the postoperative treatment of glioblastoma multiforme: a single-institution experience. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2019;14(1):104. doi:10.1186/s13014-019-1305-1

28. Dellas K, Vonthein R, Zimmer J, Dinges S, Boicev AD, Andreas P, Fischer D, Winkler C, Ziegler A, Dunst J. Hypofractionation with simultaneous integrated boost for early breast cancer: results of the German multicenter phase II trial (ARO-2010-01). *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2014;190(7):646-653. doi:10.1007/s00066-014-0658-5

29. Krug, D., D. Olbrich, R. Vonthein, A Illen , IR König , K Dellas , J Dunst. Fraktionierung und Prognosefaktoren in der HYPOSIB-Studie – Hypofraktionierung mit simultan-integriertem Boost versus Standard-Fraktionierung beim Mammakarzinom. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie,* 2019;16:80. doi: 10.1055/s-0039-1688013.

30. Lutkenhaus LJ, van Os RM, Bel A, Hulshof MCCM. Clinical results of conformal versus intensity-modulated radiotherapy using a focal simultaneous boost for muscle-invasive bladder cancer in elderly or medically unfit patients. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2016;11:45. doi:10.1186/s13014-016-0618-6

31. Nomiya T, Akamatsu H, Harada M, Ota I, Hagiwara Y, Ichikawa M, Miwa M, Mizutani M, Kato T, Nagaoka A, Tomita Y, Nemoto K. Modified simultaneous integrated boost radiotherapy for large retroperitoneal malignant tumor: A case report. *Oncol Lett*. 2015;9(6):2520-2524. doi:10.3892/ol.2015.3095

32. Nomiya T, Akamatsu H, Harada M, Ota I, Hagiwara Y, Ichikawa M, Miwa M, Kawashiro S, Hagiwara M, Chin M, Hashizume E, Nemoto K. Modified simultaneous integrated boost radiotherapy for an unresectable huge refractory pelvic tumor diagnosed as a rectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18480-18486. doi:10.3748/wjg.v20.i48.18480

33. Blanco Suarez JM, Amendola BE, Perez N, Amendola M, Wu X. The Use of Lattice Radiation Therapy (LRT) in the Treatment of Bulky Tumors: A Case Report of a Large Metastatic Mixed Mullerian Ovarian Tumor. *Cureus.* 7(11):e389. doi:10.7759/cureus.389

34. Nomiya T, Akamatsu H, Harada M, Ota I, Hagiwara Y, Ichikawa M, Miwa M, Suzuki A, Nemoto K. Modified simultaneous integrated boost radiotherapy for unresectable locally advanced breast cancer: preliminary results of a prospective clinical trial. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(2):161-167. doi:10.1016/j.clbc.2014.09.011

35. Wu Z, Xie C, Hu M, Han C, Yi J, Zhou Y, Yuan H, Jin X. Dosimetric benefits of IMRT and VMAT in the treatment of middle thoracic esophageal cancer: is the conformal radiotherapy still an alternative option? *J Appl Clin Med Phys*. 2014;15(3):93-101. doi:10.1120/jacmp.v15i3.46411.

36. Crane CH, Koay EJ. Solutions that enable ablative radiotherapy for large liver tumors: Fractionated dose painting, simultaneous integrated protection, motion management, and computed tomography image guidance. Cancer. 2016;122(13):1974-1986. doi:10.1002/cncr.29878

37. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013

38. Thureau S, Dubray B, Modzelewski R, Bohn P, Hapdey S, Vincent S, Anger E, Gensanne D, Pirault N, Pierrick G, Vera P. FDG and FMISO PET-guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in lung cancer. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2018;13(1):208. doi:10.1186/s13014-018-1147-2

39. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, Keall P, Lovelock M, Meeks S, Papiez L, Purdie T, Sadagopan R, Schell MC, Salter B, Schlesinger DJ, Shiu AS, Solberg T, Song DY, Stieber V, Timmerman R, Tomé WA, Verellen D, Wang

L, Yin FF. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078-4101. doi:10.1118/1.3438081

40. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v4.03: June 14, 2010

41. Verbakel WFAR, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(1):252-259. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.033

42. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*. 2008;35(1):310-317. doi:10.1118/1.2818738

43. Kumar L, Yadav G, Raman K, Bhushan M, Pal M. The dosimetric impact of different photon beam energy on RapidArc radiotherapy planning for cervix carcinoma. *J Med Phys*. 2015;40(4):207-213. doi:10.4103/0971-6203.170787

44. Mohiuddin M, Curtis DL, Grizos WT, Komarnicky L. Palliative treatment of advanced cancer using multiple nonconfluent pencil beam radiation: A pilot study. *Cancer*. 1990;66(1):114-118. doi:10.1002/1097-0142(19900701)66:1<114::AID-CNCR2820660121>3.0.CO;2-L

45. Tubin S, Popper HH, Brcic L. Novel stereotactic body radiation therapy (SBRT)-based partial tumor irradiation targeting hypoxic segment of bulky tumors (SBRT-PATHY): improvement of the radiotherapy outcome by exploiting the bystander and abscopal effects. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2019;14(1):21. doi:10.1186/s13014-019-1227-y

46. Wu X, Ahmed MM, Wright J, Gupta S, Pollack A. On Modern Technical Approaches of Three-Dimensional High-Dose Lattice Radiotherapy (LRT). *Cureus*. 2010;2(3). doi:10.7759/cureus.9

47. Duriseti S, Kavanaugh J, Goddu S, Price A, Knutson N, Reynoso F, Michalski J, Mutic S, Robinson C, Spraker MB. Spatially fractionated stereotactic body radiation therapy (Lattice) for large tumors. *Adv Radiat Oncol*. 2021;6(3):100639. doi:10.1016/j.adro.2020.100639

48. Fabian A, Domschikowski J, Letsch A, Schmalz C, Freitag-Wolf S, Dunst J, Krug D. Use and Reporting of Patient-Reported Outcomes in Trials of Palliative Radiotherapy: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2231930. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31930.

49. Henriques de Figueiredo, B., C. Zacharatou, S. Galland-Girodet Benech J, De Clermont-Gallerande H, Lamare F, Hatt M, Digue L, De Mones del Pujol E, Fernandez P. Hypoxia Imaging with [18F]-FMISO-PET for Guided Dose Escalation with Intensity-Modulated Radiotherapy in Head-and-Neck Cancers. *Strahlentherapie Und Onkologie.* 2015;191(3):217–24. doi: 10.1007/s00066-014-0752-81

50. Cole AJ, Hanna GG, Jain S, O'Sullivan JM. Motion management for radical radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Oncol*. 2014;26(2):67-80. doi:10.1016/j.clon.2013.11.001

51. Tubin S, Khan MK, Salerno G, Mourad WF, Yan W, Jeremic B. Mono-institutional phase 2 study of innovative Stereotactic Body RadioTherapy targeting PArtial Tumor HYpoxic (SBRT-PATHY) clonogenic cells in unresectable bulky non-small cell lung cancer: profound non-targeted effects by sparing peri-tumoral immune microenvironment. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2019;14(1):212. doi:10.1186/s13014-019-1410-11.

52. Lin YH, Hung SK, Chiou WY, Lee MS, Shen BJ, Chen LC, Liu DW, Tsai WT, Lin PH, Shih YT, Hsu FC, Tsai SJ, Chan MWY, Lin HY. Significant symptoms alleviation and tumor volume reduction after combined simultaneously integrated inner-escalated boost and volumetric-modulated arc radiotherapy in a patient with unresectable bulky hepatocellular carcinoma: A care-compliant case report. *Medicine*. 2016;95(34):e4717. doi:10.1097/MD.0000000000004717

53. Yin X, Luo J, Xu C, Meng C, Zhang J, Yu H, Liu N, Yuan Z, Wang P, Sun Y, Zhao L. Is a higher estimated dose of radiation to immune cells predictive of survival in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with thoracic radiotherapy? *Radiother Oncol*. 2021;159:218-223. doi:10.1016/j.radonc.2021.03.026

54. Gerhard SG, Palma DA, Arifin AJ, Louie AV, Li GJ, Al-Shafa F, Cheung P, Rodrigues GB, Bassim CW, Corkum MT. Organ at Risk Dose Constraints in SABR: A Systematic Review of Active Clinical Trials. *Pract Radiat Oncol*. 2021;11(4):e355-e365. doi:10.1016/j.prro.2021.03.0051.

55. Timmerman R. A Story of Hypofractionation and the Table on the Wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;112(1):4-21. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.09.0271.

56. Diez P, Hanna GG, Aitken KL, van As N, Carver A, Colaco RJ, Conibear J, Dunne EM, Eaton DJ, Franks KN, Good JS, Harrow S, Hatfield P, Hawkins MA, Jain S, McDonald F, Patel R, Rackley T, Sanghera P, Tree A, Murray L. UK 2022 Consensus on Normal Tissue Dose-Volume Constraints for Oligometastatic, Primary Lung and Hepatocellular Carcinoma Stereotactic Ablative Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022;34(5):288-300. doi:10.1016/j.clon.2022.02.010

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Dosiskonzept……	-10-
Tabelle 2	Visitenplan……..	-17-
Tabelle 3	Patientenmerkmale…….....	-20-
Tabelle 4	Toxizitäten…….……....	-23-
Tabelle 5	Plancharakteristika……..…….	-30-
Tabelle 6	Dosiserhöhung an Risikoorganen……	-33-

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Tumorkernboost-Skizze……..	-14-
Abbildung 2	Gesamtbehandlungszeiten…….……..	-21-
Abbildung 3	Lebensqualität……..	-24-
Abbildung 4	Schmerzen……	-24-
Abbildung 5	Planungssysteme…….…….	-26-
Abbildung 6	Dosisverteilung Patient 21……...	-27-
Abbildung 7	Volumenbeziehung von GTV-Tumor und PTV……..	-28-
Abbildung 8	Mean-dose-Analyse…….	-29-
Abbildung 9	Dosiseskalation……	-31-
Abbildung 10	Vergleich von Dosisverteilungen…….……	-35-

8.4 Publikationen

Die Ergebnisse dieser Studie wurden als Originalpublikation am 20.07.2022 in *Strahlentherapie und Onkologie* - dem Journal der deutschen Fachgruppengesellschaft (DEGRO) - veröffentlicht. Darüber hinaus wurde das Studienprotokoll initial beim DEGRO-Jahreskongress 2017 in Form eines Posters präsentiert. Da die Jahrestagung der DEGRO 2020 aufgrund der Corona-Pandemie ausfiel, konnte eine Präsentation von Zwischenergebnissen nur im Abstract-Band aufgenommen werden. Eine Präsentation mittels Poster fand im September 2020 auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinphysik (DGMP) durch F. Krause digital statt (ohne Veröffentlichung in einem Abstract-Band).

Wittenstein O, Krause F, Fischer M, Domschikowski J, Nitsche M, Henkenberens C, Habermehl D, Dunst J. The tumor core boost study: A feasibility study of radical dose escalation to the central part of large tumors with an integrated boost in the palliative treatment setting. *Strahlenther Onkol*. Published online July 20, 2022. doi:10.1007/s00066-022-01976-5

Abstracts DEGRO 2017. *Strahlenther Onkol.* 2017;193 (Suppl 1)1–194: P12-4-jD. doi:10.1007/s00066-017-1137-6

Abstracts DEGRO 2020. *Strahlenther Onkol*. 2020;196 (Suppl 1)1-230:38-2-jD. doi: 10.1007/s00066-020-01620-0

8.5 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere hiermit an Eides Statt, dass meine Dissertation, abgesehen von Ratschlägen meines Betreuers und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, dass ich keine anderen als die in der Arbeit aufgeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, und dass meine Arbeit bisher keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat, weder ganz noch in Teilen.

28.12.2022, Olaf Wittenstein

Datum, Unterschrift